



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 29.11.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 29 listopada 2018 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.38.2018.TI.5. Pierwotnie analiza została zakończona 29 maja 2018 roku.

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

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

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	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	22
2. Metodyka.....	22
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	25
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	26
3.3.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.3.3. Badania włączone	27
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	30
3.4.1. Strategia wyszukiwania	30
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	31
3.4.3. Badania włączone	33
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatorów.....	38
3.5.1. Strategia wyszukiwania	38
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	39
3.5.3. Badania włączone	40
3.6. Ocena jakości badań.....	43

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	43
3.8. Włączone badania pierwotne	45
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	45
3.8.2. Punkty końcowe	59
3.8.3. Ocena w skali GRADE	71
3.8.4. Ocena homogeniczności	72
3.8.5. Ekstrakcja danych	87
3.8.6. Ocena jakości informacji	88
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	95
3.10. Ocena skuteczności wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie)	98
3.10.1. Populacja ogólna.....	99
3.10.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa	109
3.11. Ocena skuteczności wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja (porównanie bezpośrednie)	115
3.11.1. Populacja ogólna.....	116
3.11.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa	127
3.12. Ocena skuteczności wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie).....	132
3.12.1. Populacja ogólna.....	132
3.12.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa	139
3.13. Ocena skuteczności wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja (porównanie pośrednie).....	144

3.13.1. Populacja ogólna.....	145
3.13.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa	149
3.14. Długookresowa ocena skuteczności wedolizumabu (badanie jednoramienne)	154
3.14.1. Populacja ogólna.....	155
3.14.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa	156
3.15. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leczenia standardowego – leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie)	158
3.15.1. Populacja ogólna.....	159
3.16. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja (porównanie bezpośrednie)	163
3.16.1. Populacja ogólna.....	163
3.17. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leków biologicznych – leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie).....	169
3.17.1. Populacja ogólna.....	169
3.18. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja (porównanie pośrednie).....	177
3.18.1. Populacja ogólna.....	177
3.19. Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu – populacja ogólna (badanie jednoramienne)	183
3.19.1. Zgon.....	184
3.19.2. Ciężkie działania niepożądane	184
3.19.3. Działania niepożądane	185
3.19.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	185
3.19.5. Zdarzenia niepożądane	185

3.20. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	187
3.21. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	188
3.21.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	188
3.21.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	189
3.21.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	196
3.21.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	199
4. Ograniczenia.....	201
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	206
6. Dyskusja	214
7. Załączniki	220
7.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz.....	220
7.1.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania wedolizumabu względem placebo.....	220
7.1.2. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania adalimumabu względem placebo.....	223
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	225
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	230
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	233
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	234
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	245
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – II etap.....	256
7.7.1. II etap – badania dla wedolizumabu	256
7.7.2. III etap – badania dla komparatorów	272

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	291
7.9. Skale oceny jakości badań.....	299
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	305
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	306
8. Spis tabel	308
9. Spis rysunków	315
10. Bibliografia.....	317

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 podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab
CRF	ang. <i>case report form</i> – karta obserwacji klinicznej
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
DAW	dawkowanie
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełna populacja
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HB	ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i> – wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartylowy
IRR	ang. <i>infusion-related reactions</i> – reakcje związane z wlewem
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IVRS	ang. <i>interactive voice response system</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej

Skrót	Rozwinięcie
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LTS	ang. <i>long-term safety</i> – długookresowe bezpieczeństwo
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
mFAS	ang. <i>modified full analysis set</i> – zmodyfikowana pełna populacja
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
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
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PRAC	ang. <i>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 Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report</i>
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> - podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
ti	ang. <i>title</i> – tytuł

Skrót	Rozwinięcie
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
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 w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Entyvio® (WED, wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI¹ >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor alpha*)² wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania WED oceniono względem adalimumabu (ADA) i infliksymabu (INF), a także względem leczenia standardowego. Na terapię zaliczane do leczenia standardowego składają się leki steroidowe oraz leki immunosupresyjne (tiopuryny, aminosalicylany), które są obecnie finansowane w ocenianym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych. Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (INF oraz ADA) są finansowane w ramach Programu lekowego B.32: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10³ K 50)* oraz Programu lekowego B.32a: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii*

¹ ang. *Crohn's Disease Activity Index* – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

² Populację docelową stanowią chorzy spełniający kryteria włączenia do obecnego Programu lekowego Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna ChLC (ICD-10 K-50) – Załącznik B.32

³ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

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.

WYNIKI

W ramach I etapu przeglądu do analizy włączono 16 przeglądów systematycznych (*Kawalec 2017, Mao 2017, Moćko 2017, Wheat 2017, Bonovas 2016, CADTH 2016, Kawalec 2016, Moćko 2016a, Moćko 2016b, Chandar 2015, Ge 2015, Hazelwood 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Singh 2014* oraz *Wang 2014*) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa WED we wnioskowanej populacji. W ramach odnalezionych przeglądów możliwe było przeprowadzenie jedynie ograniczonej porównawczej oceny skuteczności WED z wybranymi komparatorami w populacji docelowej, wyłącznie w rocznym okresie obserwacji. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego.

W II etapie przeglądu systematycznego poszukiwano badań pierwotnych dla ocenianej interwencji, umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa WED względem wskazanych komparatorów – leczenia standardowego (w badaniach randomizowanych określane jako placebo (PLC)), adalimumabu oraz infliksymabu. Do analizy włączono łącznie 13 publikacji.

Odnaleziono 2 badania randomizowane porównujące wedolizumab z placebo w populacji chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorów TNF-alfa:

- ⊕ badanie *GEMINI II* (publikacja *Sandborn 2013*) – badanie składało się z 6-tygodniowej fazy indukcji oraz leczenia podtrzymującego (trwającego do 52. tygodnia badania);
- ⊕ badanie *GEMINI III* (publikacja *Sands 2014*) – badanie składało się z 10-tygodniowej fazy indukcji.

W ramach uzupełnienia danych z powyższych badań do analizy włączono również raport EMA⁴ 2014 oraz publikację Sands 2017 (wyniki analizy *post-hoc* danych z badań GEMINI II oraz GEMINI III, zawierające m.in. dodatkowe wyniki dla metaanalizy obu badań przeprowadzone po 10 tygodniach).

Ponadto włączono badanie GEMINI LTS (publikacja Vermeire 2017) stanowiące długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu. W badaniu tym uczestniczyła liczna grupa chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniach GEMINI II oraz GEMINI III oraz chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem. Celem badania była przede wszystkim długoterminowa ocena bezpieczeństwa leku, a także wpływu intensyfikacji dawkowania na tolerancję leczenia.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wedolizumabu włączono 7 publikacji, tj. Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio®, PRAC⁵ 2018, PRAC 2016a, PRAC 2016b oraz PRAC 2015, FDA⁶ 2018, oraz dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*). [REDACTED]

Ze względu na brak odnalezionych badań eksperymentalnych umożliwiających wykonanie bezpośredniego porównania WED względem ADA lub względem INF, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań randomizowanych dla wybranych komparatorów względem wspólnej referencji – PLC.

W III etapie przeglądu systematycznego odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne umożliwiające wykonanie porównania pośredniego względem badań odnalezionych w II etapie przeglądu systematycznego:

- ⊕ 3 badania dla ADA:
 - ⊕ badanie CHARM (publikacja Colombel 2007) – randomizowane badanie kliniczne porównujące ADA względem PLC w grupie chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia

⁴ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

⁵ ang. *The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

⁶ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.

standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa. Okres obserwacji w badaniu wynosił 56 tygodni. Na jego podstawie możliwe było porównanie interwencji badanej z komparatorem w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego. Ponadto, włączono publikację *Sandborn 2013b* zawierającą dodatkowe wyniki do tego badania;

- ⊗ badanie *CLASSIC I* (publikacja *Hanauer 2006*) – randomizowane badanie kliniczne porównujące ADA względem PLC w grupie chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia standardowego. Okres obserwacji w badaniu wynosił 4 tygodnie. Na jego podstawie możliwe było porównanie interwencji badanej z komparatorem w ramach indukcji;
- ⊗ badanie *Watanabe 2012* – randomizowane badanie kliniczne porównujące ADA względem PLC w grupie chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa. Pełny cykl leczenia oceniany w publikacji określono jako 2 powiązane ze sobą randomizowane badania kliniczne: badanie oceniające indukcję oraz badanie oceniające leczenie podtrzymujące. W analizie wyników uwzględniono wyłącznie dane dotyczące oceny indukcji w ramach grup zrandomizowanych – tj. okres obserwacji wynoszący 4 tygodnie⁷;
- ⊗ 1 badanie dla INF:
 - ⊗ Badanie *ACCENT I* (publikacja *Hanauer 2002*) – randomizowane badanie kliniczne porównujące INF względem PLC w grupie chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia standardowego. Okres obserwacji w badaniu wynosił 54 tygodnie. Na jego podstawie możliwe było porównanie interwencji badanej z komparatorem w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego.

Z powyższych badań dla ADA oraz INF w niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla podgrup oraz etapów leczenia, które w sposób właściwy mogły zostać porównane z wynikami z badań *GEMINI II* i *GEMINI III*.

Ocenę homogeniczności przeprowadzono dla chorych ogółem, tj. chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa, gdyż w większości badań dane

⁷do analizy nie włączono okresu dotyczącego leczenia podtrzymującego, do którego chorych zrandomizowano niezależnie od przypisanej interwencji w ramach indukcji (ADA w różnych dawkach lub PLC) – niezgodność z badaniem *GEMINI II* dla WED

demograficzne były przedstawione w publikacjach dla takiej populacji. Dla terapii stosowanej w indukcji + leczeniu podtrzymującym, oceny homogeniczności dokonano jedynie dla badań *GEMINI II* i *CHARM*, którą oceniono jako średnią (spójna metodyka, definicje punktów końcowych oraz większość ocenianych danych demograficznych, tj. z wyjątkiem umiejscowieniem zmian chorobowych, obecnością przetok w wywiadzie i stosowaniem leków immunosupresyjnych). Odstąpiono natomiast od oceny badania *ACCENT I*, ze względu na brak przedstawienia w tym badaniu charakterystyki chorych osobno dla grup stosujących INF i PLC.

Odnosnie leczenia indukcyjnego, homogeniczność metaanalizowanych badań *GEMINI II* i *GEMINI III* oceniono jako średnią. Większość ocenianych domen wskazywała, iż badania te charakteryzują się spójną metodyką, definicjami punktów końcowych oraz charakterystyką populacji. Na różnice wpłynął fakt, iż w badaniach uczestniczyli chorzy z różnie definiowaną aktywnością choroby oraz brak spójności w odsetkach chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Ocenie homogeniczności poddano także metaanalizowane badania *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I*, na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami *GEMINI II* i/lub *GEMINI III*. Homogeniczność badania *CLASSIC I* oceniono jako średnią względem badań *GEMINI II* i *GEMINI III*. Badania te charakteryzują się spójną metodyką i ocenianymi punktami końcowymi oraz danymi demograficznymi chorych, za wyjątkiem m.in. umiejscowienia zmian chorobowych, czy obecności przetok w wywiadzie. Z kolei, w przypadku badania *Watanabe 2012* odnotowano heterogeniczność dla większości porównywanych domen zarówno względem badań *GEMINI II* i *GEMINI III*, jak i badania *CLASSIC I*. Jedynie czas trwania choroby i jej aktywność była spójna dla wszystkich ocenianych badań. Ponadto, metodyka badania *Watanabe 2012* nie różniła się znacznie od pozostałych badań. W związku z powyższym heterogeniczność badania *Watanabe 2012* względem ww. badań oceniono jako niską. Należy jednak podkreślić, iż badanie to stanowi najlepsze dostępne źródło danych dla analizowanej populacji.

Na podstawie wyżej wymienionych badań, analizę skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu względem komparatorów wykonano dla populacji zgodnej z populacją docelową, tj. chorych o aktywności umiarkowanej do ciężkiej nieleczonych, jak i leczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa (chorzy ogółem). Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla

podgrupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, będących odzwierciedleniem chorych nowo włączanych do obecnego Programu lekowego B.32⁸.

Głównym celem analizy była ocena indukcji + leczenia podtrzymującego stanowiącego pełny schemat leczenia w ramach programu lekowego B.32. Ponadto przedstawiono wyniki wyłącznie dla okresu indukcji.

Skuteczność

Indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie z leczeniem standardowym)

Remisję kliniczną w 52. tygodniu terapii odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej WED w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 39% vs 22%). Ponadto istotnie statystycznie wyższą skuteczność leczenia WED względem PLC w populacji chorych ogółem stwierdzono na podstawie częstości uzyskania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz odpowiedzi klinicznej, a także częstości zamknięcia sączących się przetok. Istotnie statystycznie wyższe odsetki chorych raportowano w grupie WED vs PLC również w ocenie remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej w grupie chorych wcześniej nielezionej inhibitorami TNF-alfa.

Indukcja (porównanie bezpośrednie z leczeniem standardowym)

Remisję kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej WED w 6., jak i 10. tygodniu leczenia. Wykonana metaanaliza badań *GEMINI II* i *GEMINI III* również wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami w 10. tygodniu leczenia (23% vs 12%). Odpowiedź kliniczną (redukcja CDAI ≥ 100 punktów) stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie WED względem grupy PLC zarówno w 6., jak i w 10. tygodniu (wyniki metaanaliz badań *GEMINI II* i *GEMINI III*). Stwierdzono również istotną statystycznie różnicę między grupami odnośnie zmiany stężenia CRP u chorych z nieprawidłową wartością początkową dla okresu obserwacji 10 tyg., na korzyść interwencji badanej.

⁸dla porównania z INF przedstawiono jedynie wyniki w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa (brak danych dla chorych z populacji mieszanej)

Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, zarówno w ocenie remisji klinicznej, jak i odpowiedzi klinicznej (redukcja CDAI ≥ 100 punktów lub o ≥ 70 punktów).

Indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie z lekami biologicznymi)

Analiza skuteczności w populacji ogólnej przeprowadzona na podstawie badań *GEMINI II* oraz *CHARM* wykazała, iż WED wykazuje zbliżoną skuteczność do ADA w odniesieniu do oceny remisji klinicznej, remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, odpowiedzi klinicznej (definiowanej jako redukcja wyniku w skali CDAI o ≥ 100 punktów względem wartości początkowych) oraz zamknięcia sączących się przetok. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W populacji wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa zaobserwowano podobne wyniki. Na podstawie porównań wyników dotyczących remisji klinicznej, czy odpowiedzi klinicznej (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) z badań *GEMINI II* vs *CHARM* oraz *GEMINI II* vs *ACCENT I* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencją badaną a komparatorami (ADA i INF). Dla INF nie zaobserwowano także znamienych statystycznie różnic w porównaniu z WED dla oceny remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Indukcja (porównanie pośrednie z lekami biologicznymi)

W populacji ogólnej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi WED i ADA w odniesieniu do oceny remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej (obniżenie CDAI ≥ 100 oraz o ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową). Ocenę przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *GEMINI II* i *GEMINI III* (WED vs PLC) z wynikami z badań *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I* (ADA vs PLC).

Porównanie pośrednie wykonane na podstawie metaanalizy ww. badań w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa również nie wykazało znamienych statystycznie różnic między grupami WED i ADA dla ocenianych punktów końcowych, tj. remisja kliniczna oraz odpowiedź kliniczna.

Długookresowa ocena skuteczności wedolizumabu (badanie jednoramienne)

Na podstawie badania *GEMINI LTS* możliwe było przeprowadzenie długookresowej oceny skuteczności wedolizumabu, tj. w horyzoncie 2- oraz 3-letnim.

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki odnoszące się wyłącznie do populacji jak najbardziej zbliżonej do tej omawianej w ramach horyzontu rocznego, w którym wykonano porównanie pośrednie względem przyjętych komparatorów. W związku z powyższym analizie poddano grupę chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania *GEMINI II*. Wszyscy chorzy w ramach przedłużenia badania otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie, a więc niezgodną z podstawowym dawkowaniem dla WED. Możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem zalecanym w ChPL dla wedolizumabu, tj. WED podawany co 8 tygodni (populację tę włączono do analizy głównej – porównanie pośrednie względem ADA oraz INF).

W populacji ogólnej remisję kliniczną odnotowano u ok. 68% oraz 39% chorych odpowiednio po łącznej terapii WED trwającej 2 oraz 3 lata. Analiza dotyczyła wszystkich chorych, którzy rozpoczęli badanie długookresowe, w tym chorych utraconych oraz chorych, u których do momentu przeprowadzenia analizy nie były dostępne wyniki końcowe.

Z kolei, odpowiedź kliniczną definiowaną jako obniżenie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*) o co najmniej 3 punkty względem wartości początkowych w populacji ogólnej raportowano u ok. 77% (po 2 latach leczenia WED) oraz u 41% chorych (po 3 latach leczenia WED).

W czasie kolejnych lat terapii raportowano redukcję wskaźnika HB o odpowiednio 8,9 punktów oraz 9,6 punktów dla odpowiednio 2 oraz 3 lat leczenia WED. Zmianę wskaźnika HB w porównaniu do wartości początkowych podano w przeliczeniu na chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane.

Zbliżone wyniki otrzymano na podstawie analizy niewielkiej podgrupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego WED względem leczenia standardowego oraz porównania pośredniego WED vs ADA. Nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego WED względem INF. Porównanie WED względem leczenia standardowego, jak również porównanie WED względem ADA wykonano jedynie w oparciu o dane dla populacji ogólnej,

z uwagi na brak odpowiednich wyników dla podgrup chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Ocenę profilu bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie przeprowadzonego porównania bezpośredniego WED vs leczenie standardowe oraz porównania pośredniego badania *GEMINI II* (WED) oraz badania *CHARM* (ADA). Okres obserwacji w badaniach obejmował wyłącznie okres leczenia podtrzymującego, odpowiednio 46 tygodni i 52 tygodnie (ocena była wykonywana bez uwzględnienia zdarzeń raportowanych w czasie okresu indukcyjnego).

Leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie WED vs leczenie standardowe)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami WED i PLC w odniesieniu do częstości występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie WED vs ADA)

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych ogółem i ocenianych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, zaostrzenia ChLC, zakażeń dróg moczowych, nudności, biegunki, bólu brzucha, bólu stawów, zmęczenia, gorączki, świądu czy bólu głowy).

Indukcja (porównanie bezpośrednie WED vs leczenie standardowe)

W czasie 10 tygodni leczenia nie odnotowano żadnych zgonów w badaniu *GEMINI III* w żadnej z grup. Co więcej w grupie WED w porównaniu z grupą PLC nie raportowano znamienych statystycznie różnic w ocenie ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Jediną istotną statystycznie różnicę na niekorzyść WED stwierdzono w występowaniu zakażeń dróg moczowych (3% vs 0%).

Indukcja (porównanie pośrednie WED vs ADA)

Ocena profilu bezpieczeństwa dla populacji ogółem przeprowadzona w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *GEMINI II* lub *GEMINI III* (WED vs PLC) z wynikami

badania *Watanabe 2012* (ADA vs PLC) wykazała brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zgonów (nie odnotowano zgonów w żadnej z badanych grup), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zakażeń, a także zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zakażeń ogółem.

Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu (badanie jednoramienne)

Na podstawie badania *GEMINI LTS* przedstawiono długookresową ocenę bezpieczeństwa wedolizumabu (okres obserwacji wynosił do 3 lat) w populacji ogólnej. W ramach analizy bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (N=1 349 chorych).

Długookresowa analiza profilu bezpieczeństwa wykazała niewielki odsetek stwierdzonych zgonów (<1%) oraz ciężkich działań niepożądanych (około 5%). Działania niepożądane raportowano u 42%, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 31% chorych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zaostrzenie ChLC (ok. 26%), zapalenie nosogardzieli (ok. 21%), ból stawów (ok. 20%), ból głowy (ok. 19%), ból brzucha (ok. 18%), gorączkę (ok. 13%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 12%). Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane zgłaszano nie częściej niż u 11% chorych. Co istotne, nie odnotowano żadnego przypadku postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa

[Redacted content]

WNIOSKI

U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów TNF-alfa, wedolizumab stosowany w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu do leczenia standardowego oraz porównywalną skuteczność do ADA i do INF, również w przypadku oceny dla subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. Profil bezpieczeństwa wedolizumabu względem leczenia ADA i INF uznano za porównywalny.

Wedolizumab jest lekiem o odmiennym niż inhibitory TNF-alfa mechanizmie działania, selektywnie działającym w obrębie jelit i potencjalnie umożliwiającym zapobieganie immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu działaniu wedolizumab stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w momencie stwierdzenia nieskuteczności leczenia standardowego jak i nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania inhibitorów TNF-alfa. Wykazana wyższa skuteczność względem leczenia standardowego oraz porównywalna skuteczność WED względem 2 refundowanych obecnie inhibitorów TNF-alfa (ADA i INF) wskazuje na w pełni uzasadnioną ścieżkę zastosowania alternatywnego (ze względu na mechanizm działania) leku u chorych z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby.

Co więcej finansowanie wedolizumabu również u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym umożliwi dostęp do wysoko skutecznej terapii chorym, którzy nie kwalifikowali się do tej pory do leczenia biologicznego. Warto bowiem podkreślić, że u chorych z umiarkowanym nasileniem choroby objawy zaostrzenia mogą być na tyle intensywne, aby uniemożliwiać normalne funkcjonowanie, wpływając na obniżenie jakości życia chorych, a także mogą prowadzić do powstawania powikłań. Mając na uwadze powyższe aspekty, objęcie finansowaniem również tej grupy chorych jest z klinicznego punktu widzenia niezwykle istotne.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych z ChLC.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 Ministerstwa Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [22] celem analizy klinicznej dla leku Entyvio® (WED, wedolizumabu) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI⁹ >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor alpha*)¹⁰, 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:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego* (APD);
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;

⁹ ang. *Crohn's Disease Activity Index* – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

¹⁰ Populację docelową stanowią chorzy spełniający kryteria włączenia do obecnego *Programu lekowego Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna ChLC (ICD-10 K-50)* – Załącznik B.32

- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowanej technologii;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem 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 złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. 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* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [8], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi 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 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, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹¹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz interwencji badanej (wedolizumab).

¹¹ 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

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 zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library (CENTRAL, ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych i metodyki badania: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów MeSH czy Emtree – Tool w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe i/lub inhibitorami TNF-alfa.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG).
Interwencja	Wedolizumab 300 mg we wlewie dożylnym zgodnie z podstawowym dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®</i> : w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).	Inna niż wyżej wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 164 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

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

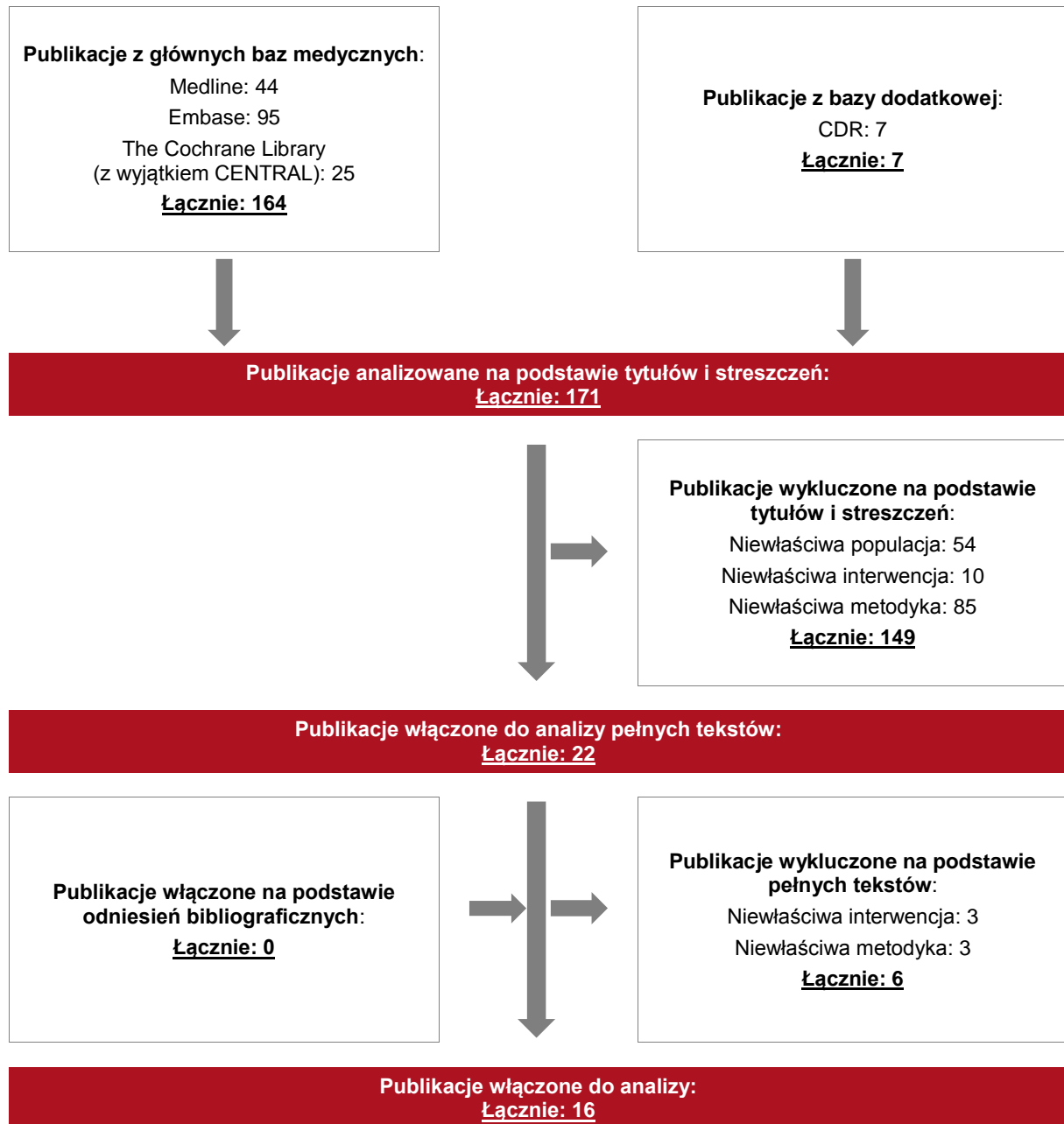
W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 16 przeglądów systematycznych (*Kawalec 2017* [37], *Mao 2017* [41], *Moćko 2017* [42], *Wheat 2017* [47], *Bonovas 2016* [32], *CADTH 2016* [33], *Kawalec 2016* [38], *Moćko 2016a* [44], *Moćko 2016b* [43], *Chandar 2015* [34], *Ge 2015* [35], *Hazelwood 2015* [36], *Lin 2015* [39], *Luthra 2015* [40], *Singh 2014* [45], *Wang 2014* [46]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie

¹² przeglądy spełniające kryteria Cook [6]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.7 a pełna ich ocena krytyczna w rozdziałach 7.5 i 7.6. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych. W ramach odnalezionych przeglądów możliwe było przeprowadzenie jedynie ograniczonej porównawczej oceny skuteczności WED z wybranymi komparatorami w populacji docelowej, wyłącznie w rocznym okresie obserwacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie preferowanego sposobu raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz (PRISMA, ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*) (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 7.8.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna) 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 pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby 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 *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów MeSH czy Emtree – Tool w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania.

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla wedolizumabu w leczeniu chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego i/lub leków z grupy inhibitorów TNF-alfa. Zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

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 trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe i/lub inhibitorami TNF-alfa.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
Interwencja	Wedolizumab 300 mg we wlewie dożylnym zgodnie z podstawowym dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®</i> : w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	Inna niż wyżej wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	Leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aminosalicylany; ⊗ kortykosteroidy; ⊗ tiopuryny (azatiopryna, merkaptopuryna). Dawkowanie dowolne, zgodnie z praktyką kliniczną.	Nie zgodny z założonymi
	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab; ⊗ infliksymab. Dawkowanie zgodnie z programem lekowym <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) – załącznik B.32.</i>	Nie zgodny z założonymi
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej; ⊗ ocena aktywności choroby na podstawie wyniku w skali CDAI; ⊗ ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i>); ⊗ stosowanie kortykosteroidów; ⊗ jakość życia; ⊗ parametry laboratoryjne; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Ocena indukcji + leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	<p>Prospektywne badania jednoramienne, będące fazą przedłużoną badania randomizowanego (analiza długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa o okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 2 lata (104 tygodnie)).</p> <p>Komentarz:</p> <p>Okres obserwacji związany jest z wnioskowanym wskazaniem obejmującym 2-letnią terapię WED. Na podstawie wstępnego przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach APD zidentyfikowano badania RCT¹³ wyłącznie dla okresu obserwacji trwającego maksymalnie 1 rok.</p>	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych	

¹³ ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane z grupą kontrolną

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, uzupełniające w stosunku do publikacji pełnotekstowych m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 661 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 30 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 317 publikacji;

- ⊗ stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord.

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

Włączono 2 randomizowane badania kliniczne *GEMINI II* (publikacja *Sandborn 2013* [49]) oraz *GEMINI III* (publikacja *Sands 2014* [51]) porównujące wedolizumab z placebo w populacji chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W obu badaniach u wszystkich chorych stosowano leczenie towarzyszące, na które składały się leki stosowane w ramach leczenia standardowego. Ponadto odnaleziono raport wydany przez EMA, zawierający dodatkowe dane do tych badań (raport *EMA 2014* [48]). Populację docelową w obu badaniach stanowili chorzy po niepowodzeniu stosowania leczenia standardowego i/lub inhibitorów TNF-alfa. Leczenie w fazie indukcji oceniano w 6. tygodniu w badaniu *GEMINI II* oraz w 6. tygodniu i 10. tygodniu w badaniu *GEMINI III*. W badaniu *GEMINI II* przedstawiono również wyniki po 52 tygodniach terapii stosowanej w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego. Dodatkowo do analizy włączono publikację *Sands 2017* [50], w której zaprezentowano wyniki analizy *post-hoc* dla danych z badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*. Zdecydowano o włączeniu tej publikacji, ponieważ zawierała dodatkowe metaanalizy wyników po 10 tygodniach z obu badań.

Dodatkowo włączono jednoramienne badanie eksperymentalne *GEMINI LTS* (publikacja *Vermeire 2017* [52]), do którego przyjmowano przede wszystkim chorych biorących udział w badaniu *GEMINI II* oraz *GEMINI III* (faza przedłużona tych badań). Wyniki tego badania umożliwiają ocenę WED w horyzoncie 2- oraz 3-letnim. Do badania włączono też chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni wedolizumabem. Celem badania była przede wszystkim długoterminowa ocena bezpieczeństwa leku, a także wpływu zwiększenia częstotliwości stosowania leku na chorego (zintensyfikowanie dawkowania w ramach analizy bezpieczeństwa jest podejściem konserwatywnym). Wszystkim chorym w badaniu *GEMINI LTS*¹⁴ podawano dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie, a więc niezgodną z podstawowym

¹⁴ ang. *long-term safety* – długookresowe bezpieczeństwo

dawkowaniem dla WED wskazanym w *ChPL Entyvio*¹⁵. W celu oceny długookresowej skuteczności leku uznano za właściwe włączenie do analizy wyników dla grupy chorych, którzy ukończyli pełny okres leczenia badania *GEMINI II* stosując w ramach tego badania WED w terapii podtrzymującej w schemacie co 8 tygodni. Profil bezpieczeństwa w badaniu *GEMINI LTS* oceniano wyłącznie u wszystkich chorych łącznie, tj. u chorych, którzy otrzymywali WED niezależnie od stosowanego schematu dawkowania lub otrzymywali placebo (PLC) w ramach badania *GEMINI II*, u chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI III* oraz dodatkowo u chorych, którzy zostali zakwalifikowani wyłącznie do badania *GEMINI LTS* i stosowali wyłącznie dawkę WED co 4 tyg. oraz chorych stanowiących niewielką grupę z badania *C13004*¹⁶. Najbardziej liczną grupę stanowili zatem chorzy, którzy stosowali dawkę WED co 4 tyg. Ponieważ 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 długookresowego bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu, dlatego zostały przedstawione w analizie. Podejście to należy uznać za konserwatywne.

Badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III* umożliwiły porównanie bezpośrednie WED względem jednego z wybranych komparatorów – leczenia standardowego (w badaniach określane jako placebo). Niemniej jednak w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania pozwalającego przeprowadzić porównanie bezpośrednie WED względem pozostałych komparatorów, tj. ADA lub INF.

Odnaleziono dodatkowo dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 5 publikacji EMA, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio*[®] [58] oraz cztery dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), tj. *PRAC 2018*, *PRAC 2016a*, *PRAC 2016b* oraz *PRAC 2015* [62, 63, 64, 65];

¹⁵ warto w tym miejscu dodać, iż zgodnie z wynikami badania *GEMINI II*, w ocenie skuteczności dawkowania leku w ramach leczenia podtrzymującego, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy podaniem WED co 8 tygodni, a co 4 tygodnie

¹⁶ w badaniu *C13004* uczestniczyli uprzednio nieleczeni chorzy z ChLC, którym WED podawano w dawce niezgodnej z ChPL: 6 mg/kg

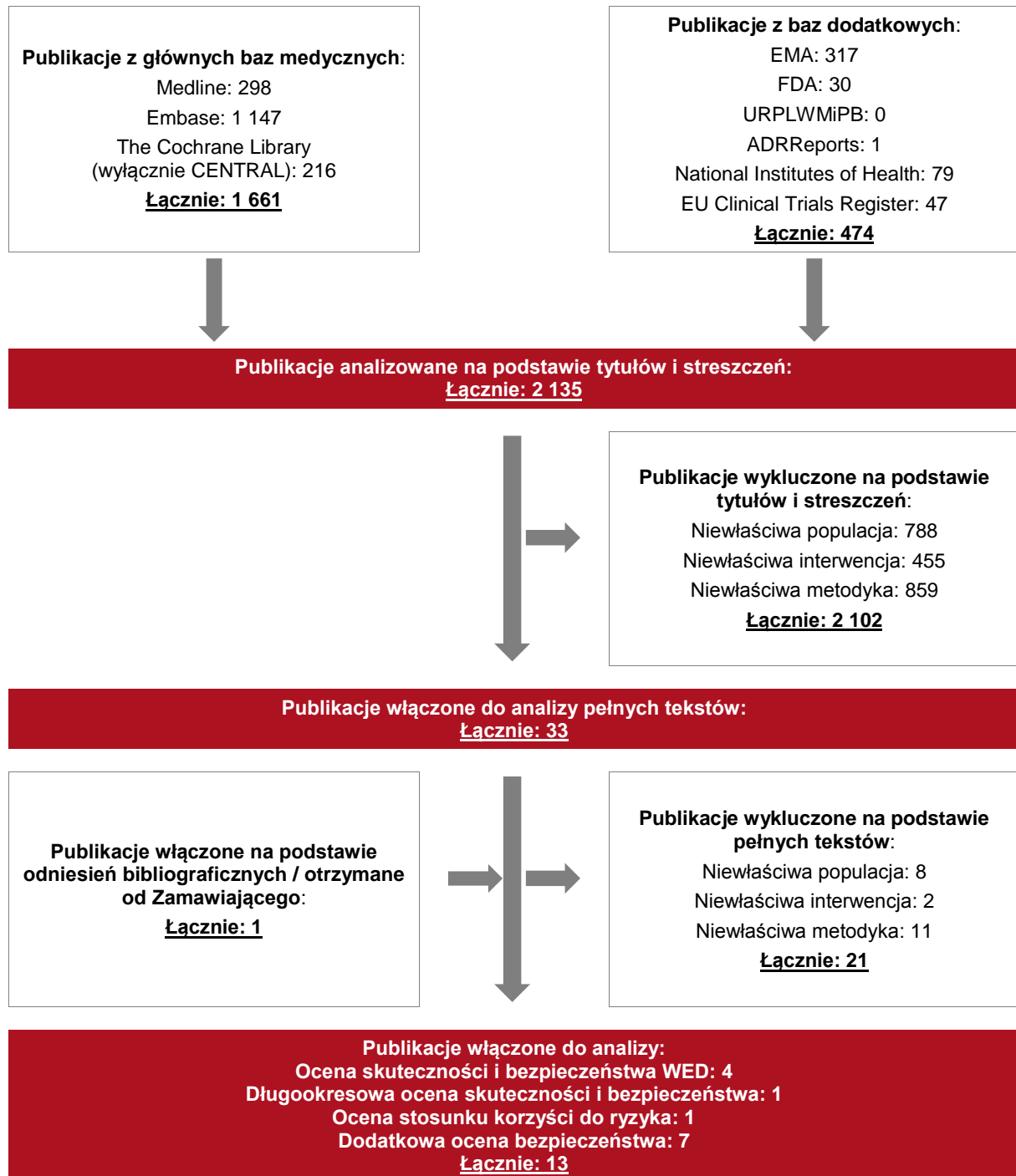
- ⊕ 1 publikację FDA z 2018 roku [60];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [59].



W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, odnaleziono 11 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 2 badania trwające, z zakończoną rekrutacją chorych oraz 9 badań trwających, w fazie rekrutacji chorych. Wyniki tych badań mogą dostarczyć dodatkowych danych pozwalających na ocenę stosowania WED u chorych zarówno względem PLC jak i innych leków biologicznych. Wyniki badania *GEMINI LTS* zostały częściowo opublikowane dla niepełnego okresu obserwacji – mogą posłużyć do uzupełnienia danych odnoszących się do wieloletniego stosowania u chorych z ChLC (wyniki zaprezentowano w rozdziale 3.10). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

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 7.8.

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



3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatorów

W ramach II etapu przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla wedolizumabu, odnaleziono 2 badania RCT porównujące WED wyłącznie z leczeniem standardowym (WED vs PLC). Nie odnaleziono natomiast żadnego badania umożliwiającego przeprowadzenie porównania bezpośredniego interwencji badanej względem pozostałych komparatorów: ADA, INF.

W związku z powyższym podjęto decyzję o konieczności przeprowadzenia kolejnego etapu wyszukiwania. W ramach III etapu przeglądu systematycznego poszukiwano badań randomizowanych, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego WED vs ADA oraz WED vs INF z wykorzystaniem wspólnej referencji (PLC).

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz interwencji kontrolnej (adalimumab, infliksymab). 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 zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych. W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych i metodyki badania: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za

pomocą deskryptorów MeSH czy Entree – Tool w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano 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.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe i/lub inhibitorami TNF-alfa.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
Interwencja	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab; ⊗ infliksymab. Dawkowanie zgodnie z programem lekowym <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</i> – załącznik B.32. Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną. Komentarz (2): Do analizy nie włączano badań, w których dawkowanie i schemat podawania leków w indukcji odbiegał od standardowo zalecanego. Komentarz (3): Z celu zachowania spójności badań z badaniami dla WED, do analizy włączano wyłącznie takie badania dla ADA i INF w ramach których do leczenia podtrzymującego włączano chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w indukcji. Odmienne podejście do kwalifikacji chorych do leczenia podtrzymującego w istotny sposób wpłynęłoby na homogeniczność badań użytych w analizie.	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	Placebo. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, zbieżne z	Niezgodne z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	ocenianymi w badaniach włączonych w II etapie przeglądu, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ parametry laboratoryjne; ⊗ zamknięcie sączących się przetok; ⊗ jakość życia; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Badania randomizowane z grupą kontrolną umożliwiające wykonanie porównania pośredniego (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1844 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne umożliwiające wykonanie porównania pośredniego względem badań odnalezionych w II etapie przeglądu systematycznego:

- ⊗ 3 badania dla ADA:
 - ⊗ badanie *CHARM* (publikacja *Colombel 2007* [53]) – randomizowane badanie kliniczne porównujące ADA względem PLC w grupie chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa. Okres obserwacji w badaniu wynosił 56 tygodni. Na jego podstawie możliwe jest porównanie interwencji badanej z komparatorem w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego. Dodatkowo włączono publikację *Sandborn 2013b* [56] zawierającą dodatkowe wyniki do tego badania;
 - ⊗ badanie *CLASSIC I* (publikacja *Hanauer 2006* [55]) – randomizowane badanie kliniczne porównujące ADA względem PLC w grupie chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia standardowego. Okres obserwacji w badaniu wynosił 4 tygodnie. Na jego podstawie możliwe jest porównanie interwencji badanej z komparatorem w ramach indukcji;

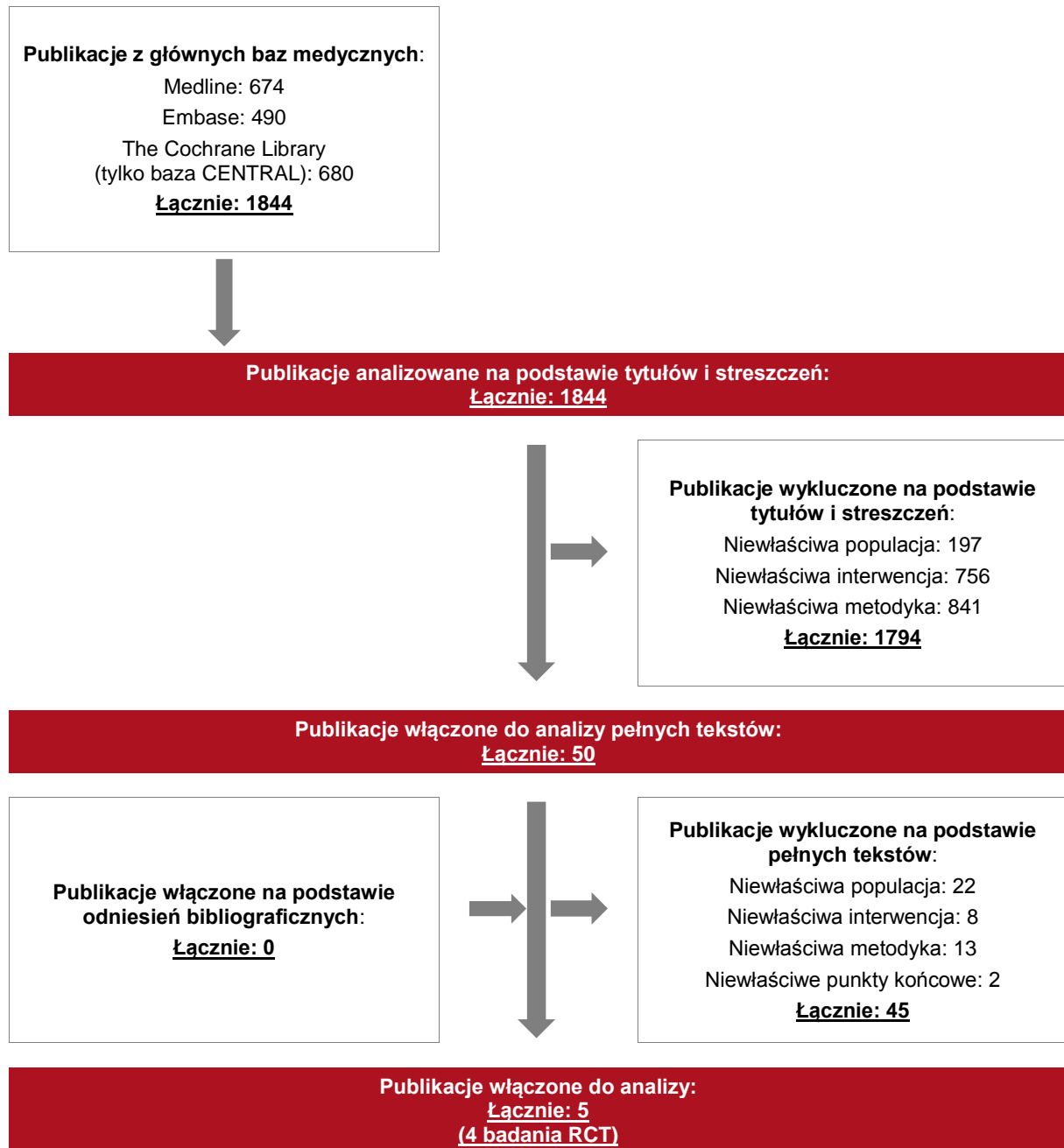
- ⊗ badanie *Watanabe 2012* [57] – randomizowane badanie kliniczne porównujące ADA względem PLC w grupie chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa. Pełny cykl leczenia oceniany w publikacji określono jako 2 powiązane ze sobą randomizowane badania kliniczne: badanie oceniające indukcję oraz badanie oceniające leczenie podtrzymujące. W analizie wyników uwzględniono wyłącznie dane dotyczące oceny indukcji w ramach grup zrandomizowanych – tj. okres obserwacji wynoszący 4 tygodnie¹⁷;
- ⊗ 1 badanie dla INF:
 - ⊗ Badanie *ACCENT I* (publikacja *Hanauer 2002* [54]) – randomizowane badanie kliniczne porównujące INF względem PLC w grupie chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia standardowego. Okres obserwacji w badaniu wynosił 54 tygodnie. Na jego podstawie możliwe jest porównanie interwencji badanej z komparatorem w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego.

Z powyższych badań dla ADA oraz INF uwzględniono w niniejszej analizie wyniki wyłącznie dla podgrup oraz etapów, które w sposób właściwy mogły zostać porównane z wynikami z badań *GEMINI II* i *GEMINI III*. (szczegółowe informacje dotyczące doboru grup oraz punktów końcowych zamieszczono w dalszej części analizy – rozdział 3.8.1, 3.8.2 i 7.7.2).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. 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 7.8.

¹⁷do analizy nie włączono okresu dotyczącego leczenia podtrzymującego, do którego chorych zrandomizowano niezależnie od przypisanej interwencji w ramach indukcji (ADA w różnych dawkach lub PLC) – niezgodność z badaniem *GEMINI II* dla WED

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [6]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych) [24]. W załączniku 7.9 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 82 i Tabela 83).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [12], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii*) [29]. W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skali (Tabela 84 i Tabela 85).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [12]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.9 (Tabela 87).

Dodatkowo, wpływ jakości badania 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) [9] (Tabela 86 w załączniku 7.9).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 16 przeglądów systematycznych spełniających 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: *Kawalec 2017, Mao 2017, Moćko 2017, Wheat 2017, Bonovas 2016, CADTH 2016, Kawalec 2016, Moćko 2016a, Moćko 2016b, Chandar 2015, Ge 2015, Hazelwood 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Singh 2014, Wang 2014*.

Wszystkie przeglądy oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook. Większość przeglądów została zakwalifikowana do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Jedynie przegląd *CADTH 2016* oceniono jako kategorię IB.

Według skali AMSTAR 2 przyjmuje się następującą ocenę:

- ⊗ brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną – przegląd o wysokiej jakości;
- ⊗ więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenach uznanych za niekrytyczne – przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych – przegląd o niskiej jakości;
- ⊗ więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych – przegląd o bardzo niskiej jakości.

Ocenę wysoką otrzymał przegląd *CADTH 2016*. Niską ocenę przyznano przeglądom *Moćko 2017*, *Wheat 2017*, *Bonovas 2016*, *Chandar 2015* oraz *Singh 2014*. Przeglądy *Kawalec 2017*, *Mao 2017*, *Kawalec 2016*, *Moćko 2016a*, *Moćko 2016b*, *Ge 2015*, *Hazlewood 2015*, *Lin 2015*, *Luthra 2015* i *Wang 2014* otrzymały ocenę bardzo niską.

Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii (w tym WED) stosowanej w leczeniu chorych z ChLC lub zapalnymi chorobami jelit ogółem.

Spośród badań włączonych do wyżej wymienionych przeglądów systematycznych, badaniami, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy były badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III*. Tam, gdzie było to możliwe, analitycy przedstawiali wnioski autorów tylko dla badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*, przy czym niektóre wnioski mogą dotyczyć metaanalizy wyników pochodzących także z badań dla wedolizumabu podawanego w dawkach odmiennych od zalecanego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®* podstawowego schematu dawkowania.

Skuteczność wedolizumabu oceniano w 10 przeglądach *Kawalec 2017*, *CADTH 2016*, *Kawalec 2016*, *Moćko 2016a*, *Chandar 2015*, *Ge 2015*, *Hazelwood 2015*, *Lin 2015*, *Singh 2014*, *Wang 2014*. Analiza dotyczyła zarówno terapii w indukcji (wyniki po 6 i 10 tygodniach leczenia) jak i w indukcji w połączeniu z leczeniem podtrzymującym (wyniki po 52 tygodniach leczenia). W przeglądzie *Kawalec 2017* oceniano skuteczność w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, natomiast w przeglądzie *Singh 2014* wśród podgrupy chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. Na podstawie powyższych przeglądów wnioskowano o istotnie statystycznie wyższej skuteczności wedolizumabu względem placebo zarówno w indukcji jak i indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym.

Ponadto w przeglądach *Kawalec 2016*, *Chandar 2015*, *Hazelwood 2015* oraz *Singh 2014* na podstawie przeprowadzonych porównań pośrednich wykazano porównywalną skuteczność WED względem inhibitorów TNF-alfa: ADA i INF (stanowiące komparatory dla WED w niniejszej analizie) oraz certolizumabu (CER) a także względem natalizumabu.

Wnioski zaprezentowano również dla analizy profilu bezpieczeństwa. Wykazano, że wedolizumab jest dobrze tolerowany i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z PLC w większości włączonych przeglądów systematycznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania m.in. działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, a także występowania poszczególnych zdarzeń. Ponadto, na podstawie wykonanych porównań pośrednich oraz metaanaliz sieciowych (w ramach przeglądów *Kawalec 2017*, *Mao 2017*, *Moćko 2017*, *Wheat 2017*, *Bonovas 2016*, *Kawalec 2016*, *Moćko 2016b*, *Hazelwood 2015*) wyniki wskazały na brak różnic w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa dla WED również względem inhibitorów TNF-alfa, w tym interwencji wybranych jako komparatory dla WED w niniejszej analizie (ADA i INF) oraz innych leków z tej grupy: golimumab (GOL), certolizumab (CER) oraz ustekinumabu (UST).

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.5 i 7.6.

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 3 badania dla WED, w tym 2 badania randomizowane *GEMINI II* oraz *GEMINI III* porównujące WED względem PLC i 1 badanie długookresowe jednoramienne *GEMINI LTS* (3-letnia ocena WED). Włączono również 4 badania randomizowane dla komparatorów, w tym 3 badania dla porównania ADA vs PLC (badania *CHARM*, *CLASSIC I* oraz *Watanabe 2012*) oraz 1 badanie dla porównania INF vs PLC (badanie *ACCENT I*).

Badania dla wedolizumabu

Do analizy włączono dwa badania randomizowane podwójnie zaślepienie (*GEMINI II* oraz *GEMINI III*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu z placebo. Zarówno w badaniu *GEMINI II*, jak i w badaniu *GEMINI III* zastosowano zaślepienie, przy czym w badaniu *GEMINI II* dodatkowo przeprowadzono ocenę w kohorcie

chorych, która stosowała wedolizumab w sposób niezaślepiiony. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W czasie indukcji w badaniu *GEMINI II* chorym podawano wedolizumab w dawce 300 mg dożylnie w 0. i 2. tygodniu w sposób zaślepiiony – kohorta 1. oraz w sposób niezaślepiiony – kohorta 2. (zgodnie z założeniami autorów badania, kohorta 2. została utworzona w celu zrekrutowania odpowiednio licznej grupy chorych ocenianej w ramach leczenia podtrzymującego)¹⁸. Następnie wszystkich chorych otrzymujących WED podzielono ze względu na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 6. tygodniu badania. Chorych, u których stwierdzono odpowiedź ponownie zrandomizowano do grup leczonych wedolizumabem co 4 tygodnie lub co 8 tygodni bądź do grupy placebo, natomiast chorym, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wedolizumab w 6. tygodniu (kohorta 1. lub 2.), podawano wedolizumab co 4 tygodnie w sposób niezaślepiiony. Leczenie podtrzymujące trwało przez 52 tygodni. W grupie kontrolnej stosowano placebo w sposób identyczny jak WED w grupach badanych, tj. co 4 tygodnie, tak aby możliwe było zaślepienie obu grup. W ramach niniejszej analizy oceniano wyniki wyłącznie dla grup chorych poddanych prawidłowej randomizacji. W związku z wnioskowanym dawkowaniem WED (w ramach terapii podtrzymującej lek należy podawać co 8 tygodni), w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie grupy chorych, którym w leczeniu podtrzymującym WED podawano co 8 tygodni.

W badaniu *GEMINI III* WED w dawce 300 mg dożylnie podano chorym w 0., 2. i 6. tyg. W grupie kontrolnej stosowano placebo w sposób identyczny jak WED w grupie badanej.

Ponadto w obu badaniach u większości chorych stosowane było leczenie wspomagające (leki immunosupresyjne lub glikokortykosteroidy (GKS)).

W badaniach uczestniczyli dorośli chorzy z ChLC o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby, określanej według skali CDAI jako 220-450 punktów w badaniu *GEMINI II* (wartość średnia CDAI: około 317-327 punktów) oraz 220-400 punktów w badaniu *GEMINI III* (wartość średnia CDAI: około 301-314 punktów).

¹⁸ EMA zaakceptowała włączenie do badania dodatkowej grupy chorych, która była leczona wedolizumabem w sposób niezaślepiiony, aby zapewnić wystarczającą liczbę chorych konieczną do utrzymania mocy statystycznej badania

Oba badania *GEMINI* były wielośrodkowe i międzynarodowe.

Z uwagi na przyjęte założenia związane z populacją docelową (chorzy po niepowodzeniu leczenia terapią standardową i/lub inhibitorami TNF-alfa), poniżej opisano podgrupy chorych, które zostały ocenione w ramach niniejszej analizy.

Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych ogółem oraz w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa dla etapu indukcji + leczenia podtrzymującego oraz uzupełniająco dla samej indukcji.

- ⊕ chorzy ogółem:
 - ⊙ badanie *GEMINI II*, indukcja: WED (N¹⁹=220) vs PLC (N=148);
 - ⊙ badanie *GEMINI II*, indukcja + leczenie podtrzymujące: WED co 8 tyg. (N=154) vs PLC²⁰ (N=153);
 - ⊙ badanie *GEMINI III*, indukcja: WED (N=209) vs PLC (N=207).
- ⊕ chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:
 - ⊙ badanie *GEMINI II*, indukcja + leczenie podtrzymujące: WED (N=66) vs PLC (N=71);
 - ⊙ badanie *GEMINI II*, indukcja: WED (N=109) vs PLC (N=76);
 - ⊙ badanie *GEMINI III*, indukcja, WED (N=51) vs PLC (N=50).

Ocena bezpieczeństwa

Ocenę profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla etapu indukcji + leczenia podtrzymującego (badanie *GEMINI II*) oraz samej indukcji (badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III*) w populacji chorych ogółem, z uwagi na brak wyodrębnionych w publikacjach wyników dla populacji chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Badania dla komparatorów (adalimumab, infliksymab)

W celu wykonania porównania pośredniego WED względem ADA i INF, do analizy włączono również cztery badania randomizowane podwójnie zaślepienie (*CHARM*, *CLASSIC I*,

¹⁹ liczba chorych w grupie

²⁰ możliwe było jedynie porównanie z grupą PLC, w ramach której chorzy otrzymywali WED w 0. i 2. tygodniu badania

Watanabe 2012, ACCENT I), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo (*CHARM, CLASSIC I, Watanabe 2012*) oraz infliksymabu z placebo (*ACCENT I*). Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów w przypadku badań *CLASSIC I* i *ACCENT I*, oraz na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów w przypadku badań *CHARM* i *Watanabe 2012* (brak opisu metody zaślepienia). Wszystkie badania były wieloośrodkowe.

W badaniach *CHARM, CLASSIC I* i *Watanabe 2012* w ramach indukcji podawano podskórnie ADA w dawce 80 mg w 0. tygodniu, następnie 40 mg w 2. tygodniu, co jest zgodne ze schematem dawkowania zalecanym jako podstawowy w ChPL. W badaniu *CLASSIC I* analizie poddano również grupy chorych otrzymujących inne dawki ADA, tj. odpowiednio 40 mg i 20 mg oraz 160 mg i 80 mg w 0. i 2. tyg. Natomiast w badaniu *Watanabe 2012* analizowano dodatkowo grupę otrzymującą ADA w dawkach 160 mg w 0. i 80 mg w 2 tyg.

W ramach leczenia podtrzymującego w badaniu *CHARM* stosowano ADA w dawce 40 mg co 2 lub co 1 tydzień. W badaniu *Watanabe 2012* w ramach leczenia podtrzymującego stosowano ADA 40 mg co 2 tygodnie.

Komparator w badaniu *CHARM* stanowiło PLC podawane co 2 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego. W badaniu *CLASSIC I* było to PLC podawane w 0. i 2. tyg. (indukcja). Komparator w badaniu *Watanabe 2012* stanowiło PLC podawane w 0. i 2 tyg. indukcji oraz co 2 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego.

W badaniu *ACCENT I* w indukcji podawano chorym INF w dawce 5 mg/kg w 0. tyg. badania. W ramach leczenia podtrzymującego chorzy przyjmowali INF 5 mg/kg w 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. (do 46. tyg.). Należy podkreślić, iż standardowym zalecanym schematem terapii INF jest podanie 2 dawek w ramach indukcji (w 0. oraz 2. tyg.), a w ramach leczenia podtrzymującego dawki w 6 tyg., a następnie co 8 tygodni. Biorąc pod uwagę powyższe powinno się przyjąć, iż chorzy w badaniu w grupie INF otrzymali prawidłowy schemat terapeutyczny, jednakże z zaburzonym procesem oceny leczenia w indukcji, a tym samym przedwczesną oceną skuteczności terapii (po 2 tygodniach, tj. wyłącznie po jednym podaniu). Tym samym wiarygodna ocena wyników przedstawionych w publikacji dla okresu indukcji nie była możliwa, dlatego też w ramach niniejszej analizy pominięto wyniki po

2 tygodniach, a ocenie poddano całościowy efekt badania (indukcja + leczenie podtrzymujące).

Do leczenia podtrzymującego w badaniu *ACCENT I* włączano chorych ze stwierdzoną odpowiedzią na leczenie w 2. tygodniu badania. Do badania *CHARM* włączano chorych niezależnie od uzyskanej odpowiedzi (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*)), jednakże głównej analizie poddano chorych ze stwierdzoną odpowiedzią w 4. tygodniu badania (zmodyfikowana populacja ITT (mITT, ang. *modified intention-to-treat*)). W badaniu *Watanabe 2012* randomizację do leczenia podtrzymującego przeprowadzono wyłącznie wśród chorych ze stwierdzoną odpowiedzią w 4. tygodniu leczenia, jednak niezależnie od przypisanej interwencji w ramach indukcji (PLC lub ADA w różnych dawkach). Ponieważ w badaniu *Watanabe 2012* większość chorych włączonych do leczenia podtrzymującego stanowili chorzy stosujący ADA w indukcji w dawkach innych niż zalecane w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* jako podstawowe, tj. 80/40 mg (30 na 50 chorych – 60%), w niniejszej analizie nie poddano ocenie danych z drugiej części badania (indukcja + leczenie podtrzymujące).

We wszystkich badaniach u większości chorych stosowane było leczenie wspomagające (leki immunosupresyjne lub glikokortykosteroidy).

W badaniach uczestniczyli dorośli chorzy (w *Watanabe 2012* chorzy w wieku 15-75 lat²¹) z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniach *CHARM*, *CLASSIC I*, *Watanabe 2012* włączano chorych z wynikiem w skali CDAI od 220-450 punktów (kryterium spójne z kryterium włączenia w badaniu *GEMINI II*) a w badaniu *ACCENT I* chorych z wynikiem w skali CDAI 220-400 punktów (kryterium włączenia spójne z kryterium w badaniu *GEMINI III*). W badaniu *ACCENT I* i *CLASSIC I* uczestniczyli wyłącznie chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa.

Z uwagi na przyjęte założenia związane z populacją docelową oraz dobór grup w celu wykonania porównania pośredniego z badaniami dla WED, poniżej opisano podgrupy chorych, które zostały ocenione w ramach niniejszej analizy.

W analizie wyników z badania *CHARM* uwzględniono wyłącznie chorych ze stwierdzoną w 4. tygodniu badania odpowiedzią na indukcję, tj. 2 pierwsze dawki ADA (populacja mITT),

²¹Uwzględniając średnią wieku chorych włączonych do badania (około 30 lat), można przyjąć, iż odsetek chorych <18. roku życia był marginalny

którym następnie w ramach leczenia podtrzymującego podawano ADA co 2 tygodnie, co jest w pełni zgodne ze schematem leczenia zalecanym w ChPL. W analizie wyników z badania *ACCENT I* uwzględniono wyłącznie chorych ze stwierdzoną w 2. tygodniu badania odpowiedzią na pierwszą dawkę INF, otrzymujących INF w ramach leczenia podtrzymującego w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tyg. Z badania *Watanabe 2012* nie uwzględniono danych dla chorych zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego (ocena okresu indukcji + leczenia podtrzymującego), z uwagi, iż większość chorych (30/50 chorych) otrzymywało w ramach indukcji PLC lub ADA w dawkach innych niż zalecane w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* jako podstawowe. Z badania *CLASSIC I* do analizy włączono wyłącznie grupy chorych, którzy otrzymywali w indukcji ADA zgodnie z zalecanym podstawowym dawkowaniem, tj. 80/40 mg oraz grupę PLC.

W poniższej tabeli przedstawiono badania dla komparatorów włączone do analizy w zależności od zgodności z kryteriami włączenia do analizy dla poszczególnych etapów tych badań.

Tabela 4
Badania dla komparatorów włączonych do analizy w zależności od zgodności z kryteriami włączenia do analizy dla poszczególnych etapów tych badań

Badanie (oceniwana interwencja)	Indukcja + leczenie podtrzymujące		Indukcja	
	Ocena w badaniu	Włączone do analizy	Ocena w badaniu	Włączone do analizy
Badanie <i>CHARM</i> (ADA vs PLC)	<p>TAK</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ADA co 2 tyg.; ⊗ ADA co tydzień; ⊗ PLC. <p><u>Przydział do grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z odpowiedzią* w 4. tygodniu (populacja mITT); ⊗ z brakiem odpowiedzi* w 4. tygodniu (populacja ITT). 	<p>TAK</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ADA co 2 tyg.; ⊗ PLC. <p><u>Przydział do grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z odpowiedzią* w 4. tygodniu (populacja mITT). <p>NIE</p> <p>ADA co tydzień (schemat inny niż zalecany jako podstawowy w ChPL)</p> <p><u>Przydział do grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z brakiem odpowiedzi* w 4. tygodniu (populacja ITT). 	NIE	NIE

Badanie (oceniwana interwencja)	Indukcja + leczenie podtrzymujące		Indukcja	
	Ocena w badaniu	Włączone do analizy	Ocena w badaniu	Włączone do analizy
Badanie CLASSIC I (ADA vs PLC)	<u>NIE</u>	<u>NIE</u>	<u>TAK</u> ⊗ ADA 40/20 mg; ⊗ ADA 80/40 mg; ⊗ ADA 160/80 mg; ⊗ PLC.	<u>TAK</u> ⊗ ADA 80/40 mg; ⊗ PLC. <u>NIE</u> ⊗ ADA 40/20 mg; ⊗ ADA 160/80 mg (dawkowanie inne niż zalecane jako podstawowe w ChPL)
Badanie Watanabe 2012 (ADA vs PLC)	<u>TAK</u> ⊗ ADA co 2 tyg.; ⊗ PLC. Przydział do grup: ⊗ z odpowiedzią* w 4. tygodniu.	<u>NIE</u> (60% chorych otrzymywało w ramach indukcji PLC lub ADA w dawkach innych niż zalecane jako podstawowe w ChPL)	<u>TAK</u> ⊗ ADA 80/40 mg; ⊗ PLC. <u>NIE</u> ⊗ ADA 160/80 mg (dawkowanie inne niż zalecane jako podstawowe w ChPL)	<u>TAK</u> ⊗ ADA 80/40 mg; ⊗ PLC. <u>NIE</u> ⊗ ADA 160/80 mg (dawkowanie inne niż zalecane jako podstawowe w ChPL)
Badanie ACCENT I (INF vs PLC)	<u>TAK</u> ⊗ INF 5 mg/kg; ⊗ INF 5/10 mg/kg; ⊗ PLC. Przydział do grup: ⊗ z odpowiedzią^ w 2. tygodniu; ⊗ z brakiem odpowiedzi^ w 2. tygodniu.	<u>TAK</u> ⊗ INF 5 mg/kg; ⊗ PLC. Przydział do grup: ⊗ z odpowiedzią^ w 2. tygodniu. <u>NIE</u> Przydział do grup: ⊗ z brakiem odpowiedzi^ w 2. tygodniu.	<u>NIE</u>	<u>NIE</u>

*odpowieź na leczenie definiowano jako redukcja wyniku wg skali CDAI o ≥ 70 pkt. względem wartości początkowych

^odpowieź na leczenie definiowano jako redukcja wyniku wg skali CDAI o ≥ 70 pkt. względem wartości początkowych oraz o redukcję wyniku wg skali CDAI co najmniej 25%

Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przeprowadzono w grupie chorych ogółem oraz podgrupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa dla etapu indukcji + leczenia podtrzymującego oraz uzupełniająco samej indukcji.

- ⊗ chorzy ogółem:
 - ⊗ badanie CHARM, indukcja + leczenie podtrzymujące: ADA (N=172) vs PLC (N=170);
 - ⊗ badanie Watanabe 2012, indukcja: ADA (N=34) vs PLC (N=23);
- ⊗ chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:

- ⊗ badanie *CHARM*, indukcja + leczenie podtrzymujące: ADA (N=87) vs PLC (N=89);
- ⊗ badanie *Watanabe 2012*, indukcja: ADA (N=14) vs PLC (N=10);
- ⊗ badanie *CLASSIC I*, indukcja: ADA (N=75) vs PLC (N=74);
- ⊗ badanie *ACCENT I*, indukcja + leczenie podtrzymujące: INF (N=113) vs PLC (N=110).

Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono dla etapu indukcji + leczenia podtrzymującego oraz samej indukcji dla chorych ogółem na podstawie badania *CHARM* (leczenie podtrzymujące) oraz badania *Watanabe 2012* (indukcja).

Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Do długoterminowej oceny WED wykorzystano badanie *GEMINI LTS*, stanowiące w dużej mierze fazę przedłużoną badań *GEMINI II* i *GEMINI III*. 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 z ChLC, 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. W badaniu udział wzięło około 67% chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Celem badania *GEMINI LTS* była przede wszystkim długoterminowa ocena bezpieczeństwa leku, a także wpływu intensyfikacji dawkowania na tolerancję leczenia. Warto w tym miejscu dodać, iż zgodnie z wynikami badania *GEMINI II*, w ocenie skuteczności dawkowania leku w ramach leczenia podtrzymującego, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy podaniem WED co 8 tygodni, a co 4 tygodnie. Dlatego też badanie to pozwala na ocenę akceptowalności profilu bezpieczeństwa wedolizumabu, w przypadku podawania go co 4 tygodnie, a więc podchodząc do analizy w sposób konserwatywny (przy leczeniu w sposób zintensyfikowany).

Mimo wskazanych ograniczeń, publikacja została włączona do analizy, gdyż zawierała wyniki długoterminowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności – okres obserwacji wynosił do 3 lat.

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.

Do analizy skuteczności włączono wyniki dla grupy chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania *GEMINI II* i którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym ze standardowo zalecanym schematem, tj. co 8 tygodni. W ramach analizy bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych (N=1 349 chorych) dla podgrup wskazanych poniżej:

- ⊗ chorzy z badania *GEMINI II* (chorzy, którzy ukończyli oraz chorzy, którzy nie ukończyli badania) – N=726:
 - ⊗ leczeni PLC w indukcji;
 - ⊗ leczeni w indukcji WED, w terapii podtrzymującej WED w dawce co 4 tyg. (chorzy leczeni w indukcji w sposób zaślepiiony i otwarty);
 - ⊗ leczeni w indukcji WED, w terapii podtrzymującej WED w dawce co 8 tyg. (chorzy leczeni w indukcji w sposób zaślepiiony i otwarty);
- ⊗ chorzy, którzy ukończyli badanie *GEMINI III* – N=384:
 - ⊗ leczeni PLC;
 - ⊗ leczeni WED;
- ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio WED, zakwalifikowani do badania *GEMINI LTS* (N=231);
- ⊗ chorzy z badania II fazy (N=8).

Badanie przeprowadzono w 292 ośrodkach na terenie całego świata.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.7).

Tabela 5.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla WED

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja WED	Komparator PLC
Badania eksperymentalne							
GEMINI II	RCT, podwójnie zaślepienie (dodatkowo w 1 kohorcie leczenie podawano w sposób niezaślepiiony); klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	<u>Indukcja:</u> 6 tyg.; <u>Indukcja + leczenie podtrzymujące:</u> do 52 tyg.	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-450)	<u>Populacja ogółem:</u> <u>Indukcja</u> Kohorta 1: WED: N ²² =220 PLC: N=148 Kohorta 2: WED: N=747 <u>Leczenie podtrzymujące*</u> WED co 4 tyg.: N=154 WED co 8 tyg.: N=154 PLC: N=153 WED co 4 tyg. (grupa niezaślepienia): N=506 <u>Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:</u> <u>Indukcja</u> Kohorta 1: WED: N=109 PLC: N=76 <u>Leczenie podtrzymujące*</u> WED co 8 tyg.: N=66 PLC: N=71	<u>Indukcja</u> WED 300 mg i.v. w tyg. 0. i 2. – ocena po 6 tyg.: ⊕ kohorta 1. (faza zaślepienia); ⊕ kohorta 2. (faza niezaślepienia). <u>Leczenie podtrzymujące:</u> ⊕ <u>odpowiedź na WED w 6. tyg.:</u> WED co 4 tyg. lub co 8 tyg. ²³ do 52. tyg. (faza zaślepienia); ⊕ <u>brak odpowiedzi na WED w 6. tyg.:</u> WED co 4 tyg. do 52. tyg. (faza niezaślepienia). <u>Leczenie wspomagające:</u> dozwolone stosowanie stałych dawek prednizonu lub budezonidu, leków immunosupresyjnych, mesalazyny lub antybiotyków. Dawkę glikokortykosteroidów zmniejszono, zgodnie z założonym schematem dawkowania, u chorych, którzy w 6. tyg. uzyskali odpowiedź	<u>Indukcja</u> PLC i.v. w 0. i 2. tyg. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> PLC i.v. co 4 tyg., do 52. tyg.

²² liczba chorych w grupie

²³ kolejno w 4. tyg. leczenia PLC, a w 8. tyg. leczenia WED

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja WED	Komparator PLC
						<p>kliniczną. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 6. tyg., rozpoczęli redukcję dawek kortykosteroidów od kolejnej wizyty (od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie). Regulacji dawki kortykosteroidów dokonywano w zależności od odpowiedzi na leczenie (nie przekraczano dawki początkowej).</p> <p>W ośrodkach znajdujących się w Stanach Zjednoczonych przerywano stosowanie leków immunosupresyjnych max. po 6 tyg. Stosowanie innych leków towarzyszących nie ulegało zmianie.</p>	
GEMINI III	RCT, podwójnie zaślepienie; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Indukcja: 10 tyg. (wyniki po 6 i 10 tyg.)	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-400)	Indukcja: Populacja ogółem: WED: N=209 PLC: N=207 Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa: WED: N=51 PLC: N=50	Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0., 2. i 6. tyg. – ocena po 6 tyg i 10. tyg.	Indukcja: PLC i.v. w 0., 2. i 6. tyg.
						Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować kortykosteroidy, leki immunosupresyjne i mesalazynę.	
Badanie długookresowe							
GEMINI LTS	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramiennie, III fazy, faza przedłużona badań GEMINI II i GEMINI III; klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	Do 3 lat całkowitego leczenia WED (152 tyg.)	Chorzy z ChLC biorący wcześniej udział w badaniu GEMINI II, GEMINI III lub C13004, lub chorzy nieleczeni wcześniej WED.	Ocena długookresowej skuteczności: Chorzy, którzy ukończyli badanie GEMINI II, stosujący w ramach pierwszego roku leczenia podtrzymującego WED w dawkowaniu co 8 tyg.: Populacja ogółem: N=69 Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa: N=40 Ocena długookresowego bezpieczeństwa (populacja	Wedolizumab 300 mg i.v. co 4 tyg. Leczenie wspomagające: aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja WED	Komparator PLC
					ogółem): WED: N=1349 (w tym z badania GEMINI II – N=726; GEMINI III – N=384)		

*chorzy, którzy otrzymali WED w 0. i 2. tygodniu indukcji i u których stwierdzono odpowiedź na to leczenie

Tabela 6.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla komparatorów

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ADA/INF	Komparator PLC
Badania dla komparatorów							
CHARM	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	<u>Indukcja + leczenie</u> <u>podtrzymujące:</u> 56 tygodni	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-400)	<u>Chorzy z odpowiedzią na ADA w 4. tygodniu*:</u> N=499 <u>Indukcja + leczenie</u> <u>podtrzymujące:</u> Chorzy ogółem: ADA 40 mg co 2 tyg.: N=171 PLC: N=170 Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa: ADA 40 mg co 2 tyg.: N=85 PLC: N=89	Indukcja: ADA 80 mg s.c. w 0. tyg., ADA 40 mg w 2. tyg – ocena po 2 tyg. Leczenie podtrzymujące: ⊗ ADA 40 mg co 2 tyg. (do 56. tyg.); ⊗ ADA 40 mg co 1 tyg. (do 56. tyg.)	Leczenie podtrzymujące: PLC s.c. co 2 tyg.
						Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy mogli przyjmować terapię korynkosteroidami przez cały czas trwania badania.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ADA/INF	Komparator PLC
CLASSIC I	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 5/5	<u>Indukcja</u> : 4 tyg.	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-400) nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa.	<u>Indukcja</u> : Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa : ADA 80/40 mg: N=75 PLC: N=74 ADA 40/20 mg: N=74 [^] ADA 160/80 mg: N=76 [^]	Indukcja : ⊛ ADA 80/40 mg: w dawce 80 mg s.c. w 0. tyg. oraz 40 mg w 2. tyg.; ⊛ ADA 40/20 mg: w dawce 40 mg s.c. w 0. tyg. oraz 20 mg w 2. tyg.; ⊛ ADA 160/80 mg: w dawce 160 mg s.c. w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg.	Indukcja : PLC s.c. w 0. i 2. tygodniu.
Watanabe 2012	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA;	Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	<u>Indukcja</u> : 4 tyg. (8 tyg. w przypadku braku odpowiedzi w 4. tyg.) <u>Indukcja + leczenie</u>	Chorzy z ChLC w wieku 15-75 lat o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali	<u>Indukcja</u> : Chorzy ogółem : ADA 80/40 mg: N=34 PLC: N=23 ADA 160/80 mg: N=33 [^] <u>Indukcja + leczenie</u>	Indukcja : ⊛ ADA 80 mg w 0. tyg. oraz 40 mg 2. w tyg.; ⊛ ADA 160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg. Leczenie podtrzymujące : ADA 40 mg co 2 tyg.	Indukcja : PLC w 0. i 2. tyg.; Leczenie podtrzymujące : PLC co 2 tyg.
						Leczenie wspomagające : chorzy mogli stosować kortykosteroidy, prednizolon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, budezonid, leki immunosupresyjne (w tym azatioprynę, 6-merkaptopurynę, metotreksat), aminosalicylany (w tym mesalazynę, sulfasalazynę lub olsalazynę) lub antybiotyki we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC (w tym metronidazol, lewofloksacynę lub cyprofloksacynę).	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja ADA/INF	Komparator PLC
	Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>		<u>podtrzymujące</u> ^{^^} : 52 tyg.	CDAI 220-450)	<u>podtrzymujące</u> ^{^^} : Chorzy ogółem: ADA 40 mg co 2 tyg.: N=25 PLC: N=25	Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować kortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), aminosalicylany lub antybiotyki we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC.	
ACCENT I	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 5/5	<u>Indukcja + leczenie podtrzymujące:</u> 54 tyg.	Chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-400 nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa.	Chorzy z odpowiedzią na INF w 2. tyg. ^{^^^} : N=335 <u>Indukcja + leczenie podtrzymujące:</u> Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa: INF 5 mg/kg: N=113 INF 5/10 mg/kg: N=112 [^] PLC=110	Indukcja: INF w dawce 5 mg/kg i.v. w 0. tyg. badania (ocena odpowiedzi po 2 tyg.) Leczenie podtrzymujące: INF 5 mg/kg i.v. w 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. (do 46. tyg.);	Leczenie podtrzymujące: PLC i.v. w 2. i 6. tyg., a następnie co 8 tyg. (do 46. tyg.);
						Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie 5-aminosalicylanów lub antybiotyków, kortykosteroidów (prednizon, prednizolon, budezonid), azatiopryny i 6-merkaptopuryny, metotreksatu.	

*W analizie wyników uwzględniono wyłącznie chorych ze stwierdzoną w 4. tygodniu badania odpowiedzią na pierwsze 2 dawki ADA, Ponadto, w badaniu uczestniczyli chorzy z brakiem odpowiedzi na ADA w 4. tygodniu (N=279) oraz chorzy, którzy zostali wykluczeniu w 4 tygodniu z badania (N=76)

[^]grupy chorych niewłączone do analizy z uwagi na dawkowanie leków

^{^^}pełny cykl leczenia oceniany w publikacji określono jako 2 powiązane ze sobą randomizowane badania kliniczne: badanie oceniające indukcję oraz badanie oceniające leczenie podtrzymujące. W analizie wyników uwzględniono wyłącznie dane dotyczące oceny indukcji w ramach grup zrandomizowanych – tj. okres obserwacji wynoszący 4 tygodnie dla chorych ogółem oraz chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa (w niniejszej analizie nie poddano ocenie danych z drugiej części badania (indukcja + leczenie podtrzymujące) ponieważ większość chorych włączanych do leczenia podtrzymującego (60%) stanowili chorzy stosujący PLC lub ADA w indukcji w dawkach innych niż zalecane jako podstawowe w ChPL

^{^^^}w analizie wyników okresu indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym uwzględniono wyłącznie chorych ze stwierdzoną w 2. tygodniu badania odpowiedzią na pierwszą dawkę INF (N=335 chorych). Ponadto, w badaniu uczestniczyli chorzy z brakiem odpowiedzi na INF w 2. tygodniu (N=238)

3.8.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem oraz w grupie chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Analizę przeprowadzono dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla poszczególnych etapów leczenia. W analizie głównej przedstawiono porównanie bezpośrednie WED vs PLC oraz porównanie pośrednie WED vs ADA i WED vs INF. W przypadku porównania pośredniego zestawiono wyłącznie te punkty końcowe, na podstawie których możliwe było pośrednie porównanie WED względem ADA oraz INF. Porównanie interwencji badanej z komparatorami dało się przeprowadzić dla maksymalnie rocznego horyzontu czasowego (czas trwania randomizowanych badań klinicznych).

Dodatkowo w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa WED przedstawiono punkty końcowe z jednoramiennego badania *GEMINI LTS* w 2- oraz 3-letnim horyzoncie czasowym. Skuteczność w tym badaniu oceniano w grupie chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI II*: w populacji ogólnej oraz nieleczonej inhibitorami TNF-alfa, natomiast profil bezpieczeństwa obejmował szeroką grupę chorych (szczegółowo opisaną w rozdziale 3.8.1).

Z uwagi na zalecenia dotyczące dawkowania WED (zgodnie z podstawowym schematem dawkowania wg *ChPL Entyvio*®), w ramach niniejszej analizy oceniano wyniki w leczeniu podtrzymującym dla dawkowania leku co 8 tygodni. Co więcej z badania *GEMINI II* przedstawiono dane wyłącznie dla grup z zachowaną prawidłową randomizacją, zarówno w etapie indukcji, jak i etapie leczenia podtrzymującego.

ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Porównanie bezpośrednie WED z leczeniem standardowym

Oceniano następujące punkty końcowe w ramach oceny indukcji + leczenia podtrzymującego:

- ⊕ chorzy ogółem:
 - ⊗ remisja kliniczna;
 - ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
 - ⊗ odpowiedź kliniczna;

- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ zamknięcie sączących się przetok;
- ⊗ ocena jakości życia;
- ⊗ chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:
 - ⊗ remisja kliniczna;
 - ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
 - ⊗ odpowiedź kliniczna.

W ramach uzupełniającej oceny indukcji oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ chorzy ogółem:
 - ⊗ remisja kliniczna;
 - ⊗ odpowiedź kliniczna;
 - ⊗ stężenie CRP;
 - ⊗ stężenie kalprotektyny;
- ⊗ chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:
 - ⊗ remisja kliniczna;
 - ⊗ odpowiedź kliniczna.

Porównanie pośrednie WED z ADA lub INF

Oceniano następujące punkty końcowe w ramach oceny indukcji + leczenia podtrzymującego:

- ⊗ chorzy ogółem:
 - ⊗ remisja kliniczna;
 - ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
 - ⊗ odpowiedź kliniczna;
 - ⊗ zamknięcie sączących się przetok;
- ⊗ chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:
 - ⊗ remisja kliniczna;
 - ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
 - ⊗ odpowiedź kliniczna.

W ramach uzupełniającej oceny indukcji oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ chorzy ogółem:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:
 - ⊗ remisja kliniczna;
 - ⊗ odpowiedź kliniczna.

Dodatkowo w ramach analizy wyników dotyczących skuteczności przeprowadzono metaanalizę wyników dla WED vs PLC z badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* dla remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej ocenianej w 6. tygodniu indukcji (dla obu populacji) oraz metaanalizę wyników dla ADA vs PLC z badań *Watanabe 2012* i *CLASSIC I* dla remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej ocenianej w 6. i 10. tygodniu (dla populacji nieleczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa).

Ponadto na podstawie analizy *post-hoc* zaprezentowanej w publikacji *Sands 2017*, możliwe było przedstawienie metaanalizy wyników badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* (metaanaliza przeprowadzona przez autorów publikacji) dla remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej ocenianej w 10 tygodniu trwania badania (dla obu populacji), tj. ocena pełnego cyklu leczenia WED (po podaniu 3 dawek leku).

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie WED z leczeniem standardowym

Z uwagi na brak wyników w podziale na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa z zachowaniem prawidłowej randomizacji oraz w podziale na dawkowanie w leczeniu podtrzymującym (WED co 8 lub co 4 tygodnie), wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa z badań *GEMINI II* i *GEMINI III* zaprezentowano wyłącznie dla populacji ogólnej.

Oceny dokonano wyłącznie na podstawie okresu obserwacji obejmującego leczenie podtrzymujące (od 6. tygodnia do 52. tygodnia trwania badania). Dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa w czasie indukcji przedstawiono wyłącznie w populacji ogólnej dla 6 tygodni w badaniu *GEMINI II* oraz dla 10 tygodni w badaniu *GEMINI III*.

Oceniano następujące punkty końcowe w ramach oceny indukcji + leczenia podtrzymującego:

- ⊗ w fazie leczenia podtrzymującego:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ w fazie indukcji:
 - ⊗ częstość występowania zgonów;
 - ⊗ częstość występowania ciężkich działań niepożądanych;
 - ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
 - ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie WED z ADA lub INF

Z uwagi na brak odpowiednich wyników z badań dla WED dla populacji chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, porównanie względem ADA i INF wykonano jedynie w oparciu o dane dla populacji ogólnej.

Należy jednak 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, niż jest w grupie chorych po niepowodzeniu wyłącznie leczenia standardowego. W związku z czym oceniany profil bezpieczeństwa w sposób konserwatywny pozwala na ocenę chorych z wyższym potencjalnym obciążeniem wcześniejszymi terapiami.

Okres obserwacji w badaniach obejmował:

- ⊗ okres indukcji (6 i 10 tygodni dla WED i 4 tygodnie dla ADA);
- ⊗ okres leczenia podtrzymującego, tj. 46 tygodni (badanie *GEMINI II*) i 52 tygodnie (badanie *CHARM*). Ocena była wykonywana dla WED w 52. tygodniu trwania badania, a dla ADA w 56. tygodniu badania, jednakże bez uwzględnienia zdarzeń raportowanych w czasie okresu indukcyjnego (odpowiednio 6 i 4 tygodnie).

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ w fazie leczenia podtrzymującego:
 - ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;

- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.
- ⊗ w fazie indukcji:
 - ⊗ częstość występowania zgonów;
 - ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach długookresowej oceny skuteczności postanowiono przedstawić wyniki odnoszące się wyłącznie do populacji jak najbardziej zbliżonej do tej omawianej w ramach horyzontu rocznego, w którym wykonano porównanie pośrednie względem przyjętych komparatorów (badanie *GEMINI II*). W związku z powyższym analizie poddano grupę chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania *GEMINI II*. Co więcej, możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem zalecanym w ChPL dla wedolizumabu, tj. WED podawany co 8 tygodni (populację tę włączono do analizy głównej – porównanie pośrednie względem ADA oraz INF).

W ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa WED (do ok. 3 lat) możliwe było przedstawienie wyłącznie skumulowanych danych pochodzących z badań II oraz III fazy (w tym z badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III*) dotyczących leczenia wedolizumabem chorych z ChLC. Analizowano punkty oceniane w grupach, w których większość chorych ukończyła badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III* (populacja ogólna, tj. chorzy stosujący WED w różnych schematach dawkowania, w tym w schemacie zgodnym z wnioskowanym oraz chorzy stosujący epizodycznie PLC). Punkty te oceniano zatem w populacji szerszej niż docelowa, jednak rozpatrywano je w analizie, gdyż jedynie na ich podstawie możliwa była długookresowa ocena bezpieczeństwa.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (NNT, ang. *number needed-to-treat*) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na

względnienie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (Tabela 7) oraz definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w niniejszej analizie (Tabela 8).

Tabela 7.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (analiza główna – porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	<i>GEMINI II</i> (WED vs PLC)		<i>CHARM</i> (ADA vs PLC)	
Chorzy ogółem – indukcja + leczenie podtrzymujące				
Remisja kliniczna	TAK, w 52. tyg.		TAK, w 56. tyg.	
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	TAK, w 52. tyg.		TAK, w 56. tyg.	
Odpowiedź kliniczna	TAK, w 52. tyg.		TAK, w 56. tyg.	
Zamknięcie sączących się przetok	TAK, w 52. tyg.		TAK, w 56. tyg.	
Punkt końcowy	<i>GEMINI II</i> (WED vs PLC)	<i>CHARM</i> (ADA vs PLC)	<i>ACCENT I</i> (INF vs PLC)	
Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa – indukcja + leczenie podtrzymujące				
Remisja kliniczna	TAK, w 52. tyg.	TAK, w 56. tyg.	TAK, w 54. tyg.	
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	TAK, w 52. tyg.	NIE	TAK, w 54. tyg.	
Odpowiedź kliniczna	TAK, w 52. tyg.	TAK, w 56. tyg.	TAK, w 54. tyg.	
Punkt końcowy	<i>GEMINI II</i> (WED vs PLC)	<i>GEMINI III</i> (WED vs PLC)	<i>Watanabe 2012</i> (ADA vs PLC)	
Chorzy ogółem – indukcja				
Remisja kliniczna	TAK, w 6. tyg.* i 10. tyg.*	TAK, w 6.* i 10. tyg.*	TAK, w 4. tyg.	
Odpowiedź kliniczna	TAK, w 6. tyg.* i 10. tyg.*	TAK, w 6.* i 10. tyg.*	TAK, w 4. tyg.	
Punkt końcowy	<i>GEMINI II</i> (WED vs PLC)	<i>GEMINI III</i> (WED vs PLC)	<i>CLASSIC I</i> (ADA vs PLC)	<i>Watanabe 2012</i> (ADA vs PLC)
Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa – indukcja				
Remisja kliniczna	TAK, w 6. tyg.* i 10 tyg.*	TAK, w 6.* i 10. tyg.*	TAK, w 4. tyg.**	TAK, w 4. tyg.**

Odpowiedź kliniczna	TAK, w 6. tyg.* i 10 tyg.*	TAK, w 6.* i 10. tyg.*	TAK, w 4. tyg.**	TAK, w 4. tyg.**
Punkt końcowy	GEMINI LTS (WED)			
Chorzy ogółem – skuteczność długookresowa				
Remisja kliniczna	TAK, w 104. i 152. tyg.			
Odpowiedź kliniczna	TAK, w 104. i 152. tyg.			
Ocena wskaźnika HB	TAK, w 104. i 152. tyg.			
Punkt końcowy	GEMINI LTS (WED)			
Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa – skuteczność długookresowa				
Remisja kliniczna	TAK, w 104. i 152. tyg.			
Odpowiedź kliniczna	TAK, w 104. i 152. tyg.			
Ocena wskaźnika HB	TAK, w 104. i 152. tyg.			
Punkt końcowy	GEMINI II (WED vs PLC)		CHARM (ADA vs PLC)	
Bezpieczeństwo – leczenie podtrzymujące				
Profil bezpieczeństwa	TAK, w 52. tyg.^		TAK, w 56. tyg.^	
Punkt końcowy	GEMINI II (WED vs PLC)	GEMINI III (WED vs PLC)	Watanabe 2012 (ADA vs PLC)	
Bezpieczeństwo – indukcja				
Profil bezpieczeństwa	TAK, w 6. tyg.	TAK, w 10. tyg.	TAK, w 4. tyg.	
Punkt końcowy	GEMINI LTS (WED)			
Bezpieczeństwo długookresowe				
Profil bezpieczeństwa	TAK, do około 3 lat			

*punkty końcowe metaanalizowane z badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*

**punkty końcowe metaanalizowane z badań *Watanabe 2012* i *CLASSIC I*

^w badaniach *GEMINI II* oraz *CHARM* profil bezpieczeństwa oceniano od zakończenia etapu indukcji, tj. dla WED ocena po 46 tygodniach, dla ADA ocena po 52 tygodniach trwania leczenia podtrzymującego

Tabela 8.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *GEMINI II*, *GEMINI III*, *CHARM*, *ACCENT I*, *CLASSIC I*, *Watanabe 2012* oraz *GEMINI LTS*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	<i>GEMINI II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów.</p> <p>Skala CDAI składa się z 30 pytań, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku 0-600 punktów.</p> <p>W badaniach <i>Watanabe 2012</i> oraz <i>CLASSIC I</i> remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI < 150 punktów.</p>	<p>Im niższy wynik według skali CDAI lub wskaźnika HB, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów lub wyniku według wskaźnika HB < 5 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [23].</p> <p>Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAI, a oba wskaźniki uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [1, 30].</p>
	<i>GEMINI III</i>			
	<i>CHARM</i>			
	<i>ACCENT I</i>			
	<i>CLASSIC I</i>			
	<i>Watanabe 2012</i>			
	<i>GEMINI LTS</i>	<p>Wskaźnik HB</p> <p>Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku ≤ 4 punkty.</p> <p>Wskaźnik HB składa się z 5 części, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku od 0 do > 16 punktów.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ < 5 pkt. – remisja kliniczna; ⊗ 5-7 pkt. – łagodny stopień nasilenia choroby; ⊗ 8 – 16 pkt. – umiarkowany stopień nasilenia choroby; ⊗ > 16 pkt. – ciężki stopień nasilenia choroby [3]. 		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<p><i>GEMINI II</i></p> <p><i>CHARM</i></p> <p><i>ACCENT I</i></p>	<p>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52 tyg. (badanie <i>GEMINI II</i>), w 54. tyg. (badanie <i>ACCENT I</i>), w 56. tyg. (badanie <i>CHARM</i>).</p>	<p>Im niższy wynik w skali CDAI przy równoczesnym przerwaniu stosowania kortykosteroidów, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź kliniczna	<i>GEMINI II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów.</p> <p>W publikacjach <i>Sands 2017</i>, <i>EMA 2014</i>, <i>Hanauer 2006</i> oraz <i>Watanabe 2012</i> oceniano również odpowiedź kliniczną definiowaną jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 70 punktów.</p>	Im niższy wynik według skali CDAI lub wskaźnika HB, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów lub wyniku wskaźnika HB o ≥ 3 punkty stanowi zmianę istotną klinicznie [23].</p> <p>Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAI, a oba wskaźniki uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [1, 30].</p>
	<i>GEMINI III</i>			
	<i>CHARM</i>			
	<i>ACCENT I</i>			
	<i>Watanabe 2012</i>			
	<i>GEMINI LTS</i>	<p>Wskaźnik HB</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie o co najmniej 3 punkty wg wskaźnika HB.</p>		
Ocena wskaźnika HB	<i>GEMINI LTS</i>	Zmiana wskaźnika HB z w porównaniu z wartością początkową.	Im niższy wynik wskaźnika HB, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Obniżenie wyniku według wskaźnika wskaźnika HB o ≥ 3 punkty stanowi zmianę istotną klinicznie [23].</p> <p>Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAI, i uznaje się go jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [1, 30].</p>
Zamknięcie sączących się przetok	<i>GEMINI II</i>	Częstość zamykania sączących się przetok.	Im częściej występuje zamykanie sączących się przetok, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników.
	<i>CHARM</i>			
Stężenie CRP	<i>GEMINI III</i>	Białko CRP to białko ostrej fazy, będące markerem nasilenia stanu zapalnego. Zmiany stężenia CRP zwykle odzwierciedlają dynamikę procesu zapalnego, a jego powrót do	Niższy wynik parametrów tj. stężenie kalprotektyny w stolcu, stężenie CRP świadczy o redukcji stanu	Oceniane parametry biochemiczne tj. stężenie CPR, stężenie kalprotektyny stanowią ważne markery stanu zapalnego

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wartości prawidłowych wskazuje na wygaśnięcie zapalenia. 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 [25, 26].	zapalnego w organizmie – wyższej skuteczności leczenia.	błony śluzowej jelit, na podstawie których oceniane jest ryzyko wystąpienia krótkoterminowego nawrotu choroby [15, 27]. Wysokie stężenie CRP (powyżej 53 mg/l) zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u chorych z ChLC [11]
Stężenie kalprotektyny	<i>GEMINI III</i>	Stężenie kalprotektyny w kale uznaje się za swoisty marker oznaczania aktywności zapalnej w jelicie u chorych z nieswoistym zapaleniem 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/g kału (tj. wartości poniżej 50 µg/g uznaje się za prawidłowe) [20, 27].		Obniżenie stężenia kalprotektyny w ostrej fazie leczenia poniżej 150 µg/g uznaje się za pożądany efekt terapii, jednakże w ChLC parametr ten ma mniejsze znaczenie w ocenie aktywności choroby niż w WZJG [7].
Ocena jakości życia	<i>GEMINI II</i>	Kwestionariusz IBDQ²⁴ Kwestionariusz IBDQ służy do oceny jakości życia w chorobach zapalnych jelit. Składa się z 32 pytań, na które udziela się odpowiedzi stosując 7-punktową skalę Likerta. Ocenie poddaje się 4 domeny – objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi od 32 do 224 punktów [3].	Wyższy wynik kwestionariusza IBDQ świadczy o lepszej jakości życia chorego [3].	Jakość życia uznaje się za punkt istotny klinicznie. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Profil bezpieczeństwa oceniano w badaniach <i>GEMINI II</i> , <i>GEMINI III</i> , <i>CHARM</i> , <i>Watanabe 2012</i> oraz <i>GEMINI LTS</i> . Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem służącym do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) (MedDRA, ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)		Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [12]

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wersja 15.</p> <p>Według Cochrane Handbook [12] 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); ⊗ 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: ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności,</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wady wrodzone); umiarkowane; łagodne.		

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych z badań włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa oceniono według zaleceń GRADE [9].

Jakość wszystkich opublikowanych danych pochodzących z badań *GEMINI II* (publikacja *Sandborn 2013*), *GEMINI III* (*Sands 2014*) uznano za wysoką ze względu na fakt, że dane te pochodzą z podwójnie zaślepionych badań randomizowanych²⁵. W przypadku analizy wyników dla podgrupy (chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa), jakość obniżono do średniej.

Wyniki z badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III* zaprezentowane w publikacji *Sands 2017* stanowiły analizę *post-hoc*. Ich jakość oceniono na średnią, z uwagi na metodykę analizy. W analizie wykorzystano jedynie zaprezentowane w publikacji *Sands 2017* metaanalizy wyników z badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* dotyczące oceny terapii po 10 tygodniach, dla których niedostępne były wyniki w publikacji do badania *GEMINI II*.

W przypadku danych pochodzących z przeprowadzonych przez analityków metaanaliz, jakość danych obniżono do średniej, a w przypadku wykazania heterogeniczności wyników – do niskiej.

Jakość danych pochodzących z badań RCT dla komparatorów (badania *CHARM*, *ACCENT I*, *CLASSIC I* oraz *Watanabe 2012*) oceniono na wysoką, z uwagi na metodykę badań – badania randomizowane o podwójnym zaślepieniu. W przypadku analizy wyników dla podgrupy (chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa) oraz wyników pochodzących z analizy *post-hoc* (niektóre wyniki z badań *CHARM* oraz *Watanabe 2012*), jakość obniżono do średniej.

Dane dotyczące długookresowej oceny wedolizumabu oceniano na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego badania *GEMINI LTS* będącego fazą przedłużoną badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III*. 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 się podwyższyć ocenę jakości tych danych do średniej. Należy przy tym mieć na uwadze, że schemat dawkowania w pełnej populacji analizowanej w badaniu *GEMINI LTS*, wykorzystanej do oceny profilu bezpieczeństwa, nie w pełni odpowiada wnioskowanemu, jednak wyniki badania zdecydowano się przedstawić

²⁵również EMA uznała, że badania *GEMINI II* i *GEMINI III* są zaprojektowane w sposób prawidłowy

w analizie, gdyż stanowią one podstawę dla długookresowej oceny bezpieczeństwa. Jakość obniżono do niskiej w przypadku wyników odczytywanych z wykresów.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one m.in. do 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 homogeniczności

Kwalifikację badań do metaanaliz i porównań pośrednich dokonano w wyniku oceny danych demograficznych, interwencji i komparatorów, metodyki oraz wspólnych punktów końcowych.

Dla terapii stosowanych w indukcji + leczeniu podtrzymującym, ocenie homogeniczności poddano badania *GEMINI II* oraz *CHARM* i *ACCENT I*. Z kolei, w przypadku terapii stosowanych w ramach leczenia indukcyjnego, ocenie homogeniczności poddano badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III* oraz badania *Watanabe 2012* i *CLASSIC I*. Badania *GEMINI II*, *GEMINI III*, *Watanabe 2012* oraz *CHARM* obejmowały populację mieszaną (chorych wcześniej leczonych i nieleczonych inhibitorami TNF-alfa), natomiast w badaniach *ACCENT I* i *CLASSIC I* brali udział wyłącznie chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa. Ocenę homogeniczności przeprowadzono dla populacji ogółem (chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa), gdyż w większości badań dane demograficzne były przedstawione w publikacjach dla takiej populacji.

Indukcja + leczenie podtrzymujące

Pełna ocena homogeniczności została przeprowadzona dla badań *GEMINI II* i *CHARM*, gdyż ze względu na brak przedstawionej charakterystyki chorych z badania *ACCENT I* osobno dla grupy stosującej INF i PLC, niemożliwe było przeprowadzenie dokładnej oceny homogeniczności. W przypadku badań *GEMINI II* i *ACCENT I* ocenie poddano jedynie dane dotyczące metodyki, interwencji i ocenianych punktów końcowych, które były spójne w obu badaniach. Z uwagi na ograniczony dostęp do danych demograficznych w badaniu *ACCENT I* odstąpiono natomiast od całościowej oceny homogeniczności badań *GEMINI II* oraz *ACCENT I*.

Homogeniczność badań *GEMINI II* oraz *CHARM* oceniono jako średnią. Nie odnotowano znaczących różnic w przypadku większości wspólnych parametrów demograficznych, można więc wnioskować, iż zestawiane populacje chorych są homogeniczne. Jedynymi danymi demograficznymi, dla których homogeniczność określono jako niską były: umiejscowienie zmian chorobowych, obecność przetok w wywiadzie i stosowanie leków immunosupresyjnych. Oba analizowane badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie, a definicje punktów końcowych spójne. W związku z powyższym, można uznać, iż wykonanie porównania pośredniego na ich podstawie obarczone jest niskim ryzykiem błędu.

Indukcja

Homogeniczność metaanalizowanych badań *GEMINI II* i *GEMINI III* oceniono jako średnią. Na podstawie większości ocenianych domen stwierdzono, iż charakteryzują się one spójną metodyką, definicjami punktów końcowych oraz charakterystyką populacji.

Niemniej jednak w populacjach ogólnych zidentyfikowano pewne ograniczenia co do homogeniczności włączonych badań. W badaniu *GEMINI II* uczestniczyli chorzy z wyższą aktywnością choroby (na podstawie skali CDAI) w porównaniu z chorymi w badaniu *GEMINI III*. Do obu badań włączano chorych z chorobą o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, jednakże w badaniu *GEMINI II* definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 450 punktów, a w badaniu *GEMINI III* jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 400 punktów. Najwyższą heterogeniczność badań stwierdzono w ocenie odsetka chorych uczestniczących w badaniu, po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W badaniu *GEMINI II* chorzy ci stanowili około 47% wszystkich chorych, a w badaniu *GEMINI III* – 76% chorych.

Nie zidentyfikowano rozbieżności w odniesieniu do metodyki oraz definicji metaanalizowanych punktów końcowych.

W publikacji *Sands 2017* zwrócono uwagę na różnice w określaniu wcześniejszego narażenia na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa. W obu badaniach ekspozycję tę określano zgodnie z danymi zbieranymi za pomocą systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVRS, ang. *interactive voice response system*) podczas etapu przesiewowego oraz etapu włączenia chorego do badania. Natomiast zidentyfikowana różnica między badaniami dotyczyła informacji na temat niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa, które w badaniu *GEMINI III* zbierano za pomocą systemu IVRS, natomiast

w badaniu *GEMINI II*, za pomocą informacji pochodzących z karty obserwacji klinicznej (CRF, ang. *case report form*) zbieranych w momencie rozpoczęcia badania. W związku z powyższym zidentyfikowano pewną niezgodność w badaniu *GEMINI II*. U 9 chorych z populacji ITT rozpoczynających leczenie indukcyjne (3 chorych w grupie PLC, 6 chorych w grupie WED) udokumentowano niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa wg danych CRF, z równoczesnym brakiem ekspozycji na te leki, stwierdzonym w czasie obsługi systemu IVRS. Dlatego też w przypadku analizy łącznej przeprowadzonej w publikacji *Sands 2017* (metaanaliza wyników w fazie indukcji), chorych po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa definiowano w badaniu *GEMINI II* na podstawie danych CRF, a w badaniu *GEMINI III* na podstawie IVRS.

Ocenie homogeniczności poddano także metaanalizowane badania *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I*, na podstawie których możliwe będzie także wykonanie porównania pośredniego z badaniami *GEMINI II* i/lub *GEMINI III*.

W przypadku badania *CLASSIC I*, stwierdzono, iż jest ono homogeniczne w odniesieniu do większości ocenianych domen względem badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*, a ogólną homogeniczność można ocenić jako średnią. Metodyka i oceniane punkty końcowe są spójne, jedynie w przypadku pojedynczych danych demograficznych zaobserwowano rozbieżności (np. umiejscowienie zmian chorobowych, czy obecność przetok w wywiadzie).

Z kolei, dla badania *Watanabe 2012* zaobserwowano heterogeniczność w odniesieniu do większości ocenianych danych demograficznych, zarówno w odniesieniu do badań *GEMINI II* i *GEMINI III*, jak i *CLASSIC I*. Należy jednak podkreślić, iż czas trwania choroby i jej aktywność była spójna dla wszystkich ocenianych badań. Metodyka badania *Watanabe 2012* również nie różniła się znacznie od pozostałych badań. Podsumowując, homogeniczność badań *Watanabe 2012* względem badań *GEMINI II*, *GEMINI III* oraz badania *CLASSIC I* należy uznać za niską. Należy jednak mieć na uwadze, iż badanie to stanowi źródło najlepszych dostępnych danych dla analizowanej populacji.

Warto dodać również, iż jeden z ocenianych punktów końcowych w obu badaniach dla ADA miał odmienną definicję niż pozostałe, a mianowicie w badaniach *CLASSIC I* oraz *Watanabe 2012* remisję kliniczną definiowano jako uzyskanie wyniku według skali CDAI <150 punktów, w przeciwieństwie do badań dla WED, gdzie zmiana ta wynosiła ≤150 punktów. Różnicę tę należy uznać za niewielką.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 9.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań GEMINI II oraz badań CHARM i ACCENT I – indukcja + leczenie podtrzymujące

Cecha		Porównywane badania ²⁶					Homogeniczność	
		GEMINI II		CHARM		ACCENT I ²⁷		
		Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA) ²⁸	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (INF)		Grupa kontrolna (PLC)
Populacja – dane demograficzne								
Liczba chorych		154	153	171	170	113	110	GB**: wysoka GK**: wysoka
Liczba mężczyzn, n (%)		68 (44,2)	72 (47,1)	61 (35,7)	65 (38,2)	b/d	b/d	GB: wysoka GK: wysoka
Rasa biała, n (%)		136 (88,3)	140 (91,5)	158 (92,4)	161 (94,7)	b/d	b/d	GB: wysoka GK: wysoka
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jelito kręte	29 (18,8)	19 (12,4)	125 (73,1)	113 (66,5)	b/d	b/d	GB: niska GK: niska
	Okreźnica	27 (17,5)	43 (28,1)	125 (73,1)	130 (76,5)	b/d	b/d	GB: niska GK: niska

²⁶ w przeciwieństwie do badań GEMINI II i CHARM, które obejmowały populację mieszaną (chorych wcześniej leczonych i nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, przy czym charakterystykę chorych z badania GEMINI II przedstawiono jedynie dla populacji ogółem), badanie ACCENT I obejmowało jedynie populację chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa

²⁷ ze względu na brak przedstawionej charakterystyki chorych z badania ACCENT I dla grupy stosującej INF i PLC, niemożliwe było przeprowadzenie dokładnej oceny homogeniczności

²⁸ chorzy z odpowiedzią na ADA w 4. tygodniu (publikacja Sandborn 2013b); w grupie ADA co 2 tygodnie analizowano dane dla 171 chorych, przy czym do badania włączono 172 chorych (w przypadku 1 chorego brakowało wyjściowego wyniku stężenia CRP)

Cecha		Porównywane badania ²⁶						Homogeniczność
		GEMINI II		CHARM		ACCENT I ²⁷		
		Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA) ²⁸	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (INF)	Grupa kontrolna (PLC)	
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	GKS	59 (38,3)	56 (36,6)	65 (38,0)	69 (40,6)	b/d	b/d	GB: wysoka GK: wysoka
	Leki immunosupresyjne	27 (17,5)	23 (15,0)	77 (45,0)	83 (48,8)	b/d	b/d	GB: niska GK: niska
Przetoki w wywiadzie, n (%)		47 (30,5)	57 (37,3)	14 (8,2)	28 (16,5)	b/d	b/d	GB: niska GK: niska
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		48 (31,2)	48 (31,4)	62 (36,3)	63 (37,1)	b/d	b/d	GB: wysoka GK: wysoka
Interwencja								
Interwencja		WED 300 mg i.v. co 8 tygodni	PLC i.v. co 4 tygodnie [^]	ADA 40 mg s.c. co 2 tygodnie	PLC s.c. co 2 tygodnie	INF 5 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tygodniu, potem co 8 tyg.	PLC i.v. w 0., 2. i 6. tygodniu, potem co 8 tyg.	GB: wysoka GK: wysoka
Punkty końcowe								
Wspólne punkty końcowe, definicja		<u>Remisja kliniczna</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów Ocena po 52 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa		<u>Remisja kliniczna</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów Ocena po 56 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa		<u>Remisja kliniczna</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów Ocena po 54 tygodniach, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa		Wysoka

Cecha	Porównywane badania ²⁶						Homogeniczność
	GEMINI II		CHARM		ACCENT I ²⁷		
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA) ²⁸	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (INF)	Grupa kontrolna (PLC)	
	<p><u>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów</p> <p>Ocena po 52 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p><u>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów</p> <p>Ocena po 56 tygodniach, populacja ogólna</p>		<p><u>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów</p> <p>Ocena po 54 tygodniach, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		Wysoka
	<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów</p> <p>Ocena po 52 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów</p> <p>Ocena po 56 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów</p> <p>Ocena po 54 tygodniach, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		Wysoka
	<p>Zamknięcie sączących się przetok</p> <p>Ocena po 52 tygodniach, populacja ogólna</p>		<p>Zamknięcie sączących się przetok</p> <p>Ocena po 56 tygodniach, populacja ogólna</p>		n/d		Wysoka

Cecha	Porównywane badania ²⁶						Homogeniczność
	GEMINI II		CHARM		ACCENT I ²⁷		
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA) ²⁸	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (INF)	Grupa kontrolna (PLC)	
	<p><u>Bezpieczeństwo</u> – ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zakażenia ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg moczowych, zaostrzenie ChLC, ból głowy, nudności, biegunka, ból brzucha, ból stawów, zmęczenie, gorączka, świąd</p> <p>Ocena po 46 tygodniach, populacja ogólna</p>		<p><u>Bezpieczeństwo</u> – ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zakażenia ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg moczowych, zaostrzenie ChLC, ból głowy, nudności, biegunka, ból brzucha, ból stawów, zmęczenie, gorączka, świąd</p> <p>Ocena po 52 tygodniach, populacja ogólna</p>		n/d		Wysoka
Metodyka badania							
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa do fazy indukcji w stosunku 3: 2, ze stratyfikacją przeprowadzoną w zależności od towarzyszącego leczenia GKS oraz w zależności od stosowania leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa		TAK, randomizacja centralna przy pomocy systemu IVRS, ze stratyfikacją przeprowadzoną ze względu na odpowiedź chorego uzyskaną po indukcji remisji w 4. tygodniu badania (redukcja wyniku wg skali CDAI o ≥ 70 pkt) oraz w zależności od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa		TAK, randomizacja ze stratyfikacją przy pomocy systemu IVRS. Czynniki stratyfikujące stanowiły ośrodek oraz długość ciągłej ekspozycji na GKS (<1 rok; >1 rok; brak stosowania GKS i innych leków; brak stosowania GKS i stosowanie innych leków na ChLC)		Wysoka
Zaślepienie	TAK, podwójne		TAK, podwójne		TAK, podwójne		Wysoka
Liczba ośrodków	285		92		55		Średnia

Cecha	Porównywane badania ²⁶						Homogeniczność
	GEMINI II		CHARM		ACCENT I ²⁷		
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA) ²⁸	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (INF)	Grupa kontrolna (PLC)	
Ocena w skali Jadad	5/5		4/5		5/5		Wysoka; Średnia dla GEMINI II vs CHARM

*mediana (zakres)

**GB – grupy badane; GK – grupy kontrolne

^^placebo podawano w celu całkowitego zaślepienia w stosunku do obu grup otrzymujących WED co 4 lub co 8 tygodni

Tabela 10.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań GEMINI II i GEMINI III oraz badań Watanabe 2012 i CLASSIC I – indukcja

Cecha	Porównywane badania ²⁹								Homogeniczność
	GEMINI II		GEMINI III		Watanabe 2012		CLASSIC I		
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	

²⁹ w przeciwieństwie do badań GEMINI II, GEMINI III i Watanabe 2012, które obejmowały populację mieszaną (chorych wcześniej leczonych i nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, przy czym charakterystykę chorych z badań GEMINI II i Watanabe 2012 przedstawiono jedynie dla populacji ogółem), badanie CLASSIC I obejmowało jedynie populację chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa

Cecha	Porównywane badania ²⁹								Homogeniczność
	GEMINI II		GEMINI III		Watanabe 2012		CLASSIC I		
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	
Populacja – dane demograficzne									
Liczba chorych	220	148	209	207	34	23	75	74	GB: wysoka, średnia dla porównania z badaniem Watanabe 2012 i CLASSIC I GK: średnia
Liczba mężczyzn, n (%)	105 (47,7)	69 (46,6)	91 (43,5)	89 (43,0)	16 (47,1)	16 (69,6)	25 (33,3)	37 (50,0)	GB: wysoka, średnia dla porównania z badaniem CLASSIC I GK: wysoka, niska dla porównania z badaniem Watanabe 2012
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,3 (11,6)	38,6 (13,2)	36,9 (20; 69)*	34,8 (19; 77)*	30,6 (9,3)	30,4 (6,9)	38 (12)	37 (13)	GB: wysoka, niska dla porównania z badaniem Watanabe 2012 GK: wysoka, niska dla porównania z badaniem Watanabe 2012
Rasa biała, n (%)	182 (82,7)	124 (83,8)	188 (90,0)	186 (89,9)	b/d	b/d	b/d	b/d	GB: wysoka GK: wysoka
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	67,1 (19,1)	68,7 (18,9)	69,5 (zakres: 40; 144)	71,3 (zakres: 41; 147)	55,3 (10,4)	56,5 (8,4)	74 (20)	74 (19)	GB: wysoka, niska dla porównania z badaniem Watanabe 2012 GK: wysoka, niska dla porównania z badaniem Watanabe 2012
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	9,2 (8,2)	8,2 (7,8)	8,4 (0,3; 41,8)*	8,0 (0,3; 42,9)*	9,2 (6,6)	7,9 (4,7)	b/d	b/d	GB: wysoka GK: wysoka

Cecha		Porównywane badania ²⁹								Homogeniczność
		GEMINI II		GEMINI III		Watanabe 2012		CLASSIC I		
		Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	
Aktywność choroby według skali CDAI	średnia (SD)	327 (71)	325 (78)	313,9 (53,2)	301,3 (55,0)	302,7 (66,6)	308,1 (63,8)	301 (61)	296 (60)	GB: wysoka GK: wysoka
	≤330, n (%)	119 (54,1)	81 (54,7)	131-132 (63)	147-148 (71)	b/d	b/d	b/d	b/d	GB: wysoka GK: niska
	>330, n (%)	100 (45,5)	66 (44,6)	77-78 (37)	59-60 (29)	b/d	b/d	b/d	b/d	GB: wysoka GK: niska
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jelito kręte	37 (16,8)	21 (14,2)	33 (15,8)	29 (14,0)	b/d	b/d	47 (62,7)	50 (67,6)	GB: średnia, niska dla porównania z badaniem CLASSIC I GK: wysoka, niska dla porównania z badaniem CLASSIC I
	Okrężnica	62 (28,2)	43 (29,1)	48 (23,0)	52 (25,1)	b/d	b/d	17 (22,7)	14 (18,9)	GB: wysoka GK: wysoka, średnia dla porównania z badaniem CLASSIC I
	Jelito kręte i okrężnica	121 (55,0)	84 (56,8)	128 (61,2)	126 (60,9)	b/d	b/d	7 (9,3)	7 (9,5)	GB: wysoka, niska dla porównania z badaniem CLASSIC I GK: wysoka, niska dla porównania z badaniem CLASSIC I
Niepowodzenie terapii ≥1 inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie, n (%)		105 (47,7)	70 (47,3)	158 (75,6)	157 (75,8)	20 (58,8)	13 (56,5)	b/d	b/d	GB: niska GK: niska

Cecha		Porównywane badania ²⁹								Homogeniczność
		GEMINI II		GEMINI III		Watanabe 2012		CLASSIC I		
		Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	GKS	67 (30,5)	45 (30,4)	110 (52,6)	108 (52,2)	6 (17,6)	5 (21,7)	32 (42,7)	25 (33,8)	GB: wysoka (GEMINI III vs CLASSIC I), niska dla porównania z badaniem Watanabe 2012 i GEMINI II GK: wysoka (GEMINI II vs CLASSIC I), średnia dla porównania z badaniem Watanabe 2012 i niska dla porównania z badaniem GEMINI III
	Leki immunosupresyjne	37 (16,8)	25 (16,9)	71 (34,0)	69 (33,3)	11 (32,4)	8 (34,8)	21 (28,0)	22 (29,7)	GB: wysoka, niska dla porównania z badaniem GEMINI II GK: wysoka, niska dla porównania z badaniem GEMINI II
	GKS i leki immunosupresyjne	38 (17,3)	26 (17,6)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	GKS i leki immunosupresyjne nie były stosowane	78 (35,5)	52 (35,1)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Mesalazyna	b/d	b/d	68 (32,5)	61 (29,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Leczenie chirurgiczne związane ChLC w wywiadzie, n (%)		98 (44,5)	54 (36,5)	92 (44,0)	89 (43,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	GB: wysoka GK: wysoka

Cecha	Porównywane badania ²⁹								Homogeniczność
	GEMINI II		GEMINI III		Watanabe 2012		CLASSIC I		
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	
Przetoki w wywiadzie, n (%)	90 (40,9)	56 (37,8)	71 (34,0)	77 (37,2)	b/d	b/d	10 (13,3)	6 (8,1)	GB: wysoka, niska dla porównania z badaniem CLASSIC I GK: wysoka, niska dla porównania z badaniem CLASSIC I
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	54 (24,5)	34 (23,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	32 (42,7)	28 (37,8)	GB: niska GK: niska
Interwencja									
Interwencja	WED 300 mg i.v. w 0. i 2. tygodniu	PLC i.v. w 0. i 2. tygodniu	WED w dawce 300 mg i.v. w 0., 2. i 6. tygodniu	PLC i.v. w 0., 2. i 6. tygodniu	ADA 80/40 mg w 0. i 2. tygodniu	PLC w 0. i 2. tygodniu	ADA s.c. 80/40 mg w 0. i 2. tygodniu	PLC s.c. w 0. i 2. tygodniu	GB: wysoka, średnia dla porównania z badaniem GEMINI II (niepełny cykl indukcji) GK: wysoka, średnia dla porównania z badaniem GEMINI II (niepełny cykl indukcji)
Punkty końcowe									
Wspólne punkty końcowe, definicja	<u>Remisja kliniczna</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów Ocena po 6 i 10** tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa		<u>Remisja kliniczna</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów Ocena po 6 i 10 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa		<u>Remisja kliniczna</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI <150 punktów Ocena po 4 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa		<u>Remisja kliniczna</u> – uzyskanie wyniku według skali CDAI <150 punktów Ocena po 4 tygodniach, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa		Wysoka; średnia dla porównania z badaniem Watanabe 2012 i CLASSIC I

Cecha	Porównywane badania ²⁹								Homogeniczność
	GEMINI II		GEMINI III		Watanabe 2012		CLASSIC I		
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	
	<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów</p> <p>Ocena po 6 i 10** tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów</p> <p>Ocena po 6 i 10 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów</p> <p>Ocena po 4 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p>Odpowiedź kliniczna – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów</p> <p>Ocena po 4 tygodniach, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		Wysoka
	<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 70 punktów</p> <p>Ocena po 6 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 70 punktów</p> <p>Ocena po 6 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 70 punktów</p> <p>Ocena po 4 tygodniach, populacja ogólna oraz populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		<p><u>Odpowiedź kliniczna</u> – obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 70 punktów</p> <p>Ocena po 4 tygodniach, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa</p>		Wysoka
	<p><u>Bezpieczeństwo</u> – ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zakażenia ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem i zakażenia ogółem</p> <p>Ocena po 6 tygodniach, populacja ogólna</p>		<p><u>Bezpieczeństwo</u> – zgony ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zakażenia ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem</p> <p>Ocena po 10 tygodniach, populacja ogólna</p>		<p><u>Bezpieczeństwo</u> – zgony ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zakażenia ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem i zakażenia ogółem</p> <p>Ocena po 4 tygodniach, populacja ogólna</p>		n/d		Wysoka

Cecha	Porównywane badania ²⁹								Homogeniczność
	GEMINI II		GEMINI III		Watanabe 2012		CLASSIC I		
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	
Metodyka badania									
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa do fazy indukcji w stosunku 3: 2, ze stratyfikacją przeprowadzoną w zależności od towarzyszącego leczenia GKS oraz w zależności od stosowania leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa		TAK, centralna randomizacja blokowa w stosunku 1:1 przy pomocy systemu IVRS. Chorych stratyfikowano w oparciu o zastosowanie terapii TNF-alfa w wywiadzie (brak / niepowodzenie leczenia), stosowanie doustnych kortykosteroidów jako leczenia wspomagającego (tak/nie) oraz stosowanie leków immunosupresyjnych jako leczenia wspomagającego (tak/nie)		TAK, chorych przydzielono losowo do grup ADA 160/80 mg, ADA 80/40 mg i PLC w stosunku 3:3:2		TAK, randomizacja blokowa względem ośrodka. Chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1:1:1, przy pomocy systemu IVRS. Czynnikiem stratyfikującym stanowił rodzaj leczenia immunosupresyjnego stosowanego jako leczenie wspomagające (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat)		Wysoka
Zaślepienie	TAK, podwójne		TAK, podwójne		TAK, podwójne		TAK, podwójne		Wysoka
Liczba ośrodków	285		107		b/d		55		Średnia
Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		4/5		5/5		Wysoka; średnia dla porównania z badaniem <i>Watanabe 2012</i>

*mediana (zakres)

**dane dla badania *GEMINI II* z publikacji *Sands 2017* (metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji)

3.8.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [8] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10).

Wyniki w głównej części analizy zaprezentowano w postaci porównania bezpośredniego WED względem leczenia standardowego oraz porównania pośredniego WED względem ADA oraz INF.

Podstawową populację stanowili chorzy ogółem (chorzy zarówno ze wcześniejszą ekspozycją jak i jej brakiem na inhibitory TNF-alfa). Jeżeli było to możliwe przedstawiono również wyniki dla podgrupy chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa (będących odzwierciedleniem chorych nowo włączanych do obecnego Programu lekowego B.32). Głównym celem analizy była ocena indukcji + leczenia podtrzymującego stanowiącego pełny schemat leczenia WED w ramach programu lekowego B.32. Ponadto przedstawiono wyniki wyłącznie dla okresu indukcji.

Co więcej na podstawie długookresowego badania otwartego dla WED (badanie *GEMINI LTS*) zaprezentowano wyniki skuteczności dla horyzontu 2- oraz 3-letniego oraz wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla horyzontu 3-letniego.

Wyniki z badania *GEMINI II* przedstawiono wyłącznie dla grup z zachowaną prawidłową randomizacją. Dlatego też w odniesieniu do oceny leczenia po etapie indukcji, w ramach oceny bezpieczeństwa dostępne były dane zbierane wyłącznie dla okresu od zakończenia indukcji do końca badania (łącznie 46 tygodni).

Na podstawie badań *GEMINI II* i *GEMINI III* wykonano metaanalizy wyników dla których było to możliwe. Metaanalizę wykonano również na podstawie wyników badań *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I* (ADA). Wykorzystano również metaanalizy przedstawione w publikacji *Sands 2017* (dla badań dla WED), jednakże tylko w przypadku gdy samodzielne wykonanie

metaanalizy nie było możliwe – wyniki skuteczności leczenia dla 10 tygodni (wyniki dla tego okresu obserwacji z badania *GEMINI II* nie zostały opublikowane ponieważ badanie zostało zaprojektowane w celu oceny indukcji remisji po 6 tygodniach).

Wszystkie porównania przeprowadzono w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC, bez wyodrębnienia poszczególnych stanów nasilenia choroby, tj. umiarkowanego oraz ciężkiego. Należy przy tym dodać, iż ADA oraz INF nie są obecnie finansowane u chorych z umiarkowaną postacią choroby, jednakże ze względu na ich wskazania rejestracyjne, aktualne wytyczne kliniczne, jak również oceniane w ostatnim czasie przez AOTMiT wnioski refundacyjne dotyczące zasadności finansowania infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną postacią ChLC, ADA i INF uznano za potencjalne komparatory w tej populacji chorych. Zatem porównywanie WED względem ADA oraz INF w populacji chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy uznać za zasadne i niestanowiące ograniczenia w niniejszej analizie.

W załączniku 7.1 przedstawiono wykresy forest-plot dla parametru RD dla wyników metaanaliz przeprowadzonych przez analityków w niniejszym raporcie.

3.8.6. Ocena jakości informacji

Ocena jakości informacji została przeprowadzona zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawioną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.9.

Ocena ryzyka błędu systematycznego została przeprowadzona w odniesieniu do badań randomizowanych (*GEMINI II*, *GEMINI III*, *ACCENT I*, *CHARM*, *CLASSIC I*, *Watanabe 2012*). W przypadku badań *GEMINI II*, *GEMINI III*, *ACCENT I*, *CLASSIC I* dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Dla badania *CHARM* ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie dla wszystkich domen, poza ryzykiem błędu systematycznego związanego z wykluczeniem (dyskwalifikacją), które określono jako wysokie. Dla badania *Watanabe 2012* jako wysokie określono ryzyko błędu ze względu na utajnienie kodu randomizacji oraz ryzyko innego rodzaju błędów, w pozostałych domenach ryzyko określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania GEMINI II i GEMINI III

Domena	Badanie	Ocena	Badanie	Ocena
	GEMINI II		GEMINI III	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Indukcja: randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji;</p> <p>Leczenie podtrzymujące: randomizację prowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.</p> <p>Ocena chorych w poszczególnych grupach – czy rozkład poszczególnych cech jest równomierny tak jak wynikałoby to z właściwie przeprowadzonej randomizacji.</p>	Niskie ryzyko błędu	<p>Indukcja: randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.</p> <p>Ocena chorych w poszczególnych grupach – czy rozkład poszczególnych cech jest równomierny tak jak wynikałoby to z właściwie przeprowadzonej randomizacji.</p>	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację prowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu	Randomizację prowadzono 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	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

Domena	Badanie	Ocena	Badanie	Ocena
	GEMINI II		GEMINI III	
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	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>)				
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 dla populacji ITT. Liczba chorych utraconych z badania w fazie indukcji z kohorty 1. wynosiła 21 (9,5%) dla grupy WED oraz 11 (7,4%) dla grupy PLC. W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy stosującej WED co 8 tyg. 81 (52,6%) chorych, z grupy otrzymującej WED co 4 tyg. 72 (46,8%) chorych, a grupy PLC 106 (71,6%) chorych.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT. Liczba chorych utraconych z badania wynosiła 13 (6,2%) dla grupy WED oraz 15 (7,2%) dla grupy PLC.	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	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	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 12.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania ACCENT I i CHARM

Domena	Badanie	Ocena	Badanie	Ocena
	ACCENT I		CHARM	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem adaptacji, systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej i procesu stratyfikacji, biorąc pod uwagę równowagę liczebności w grupach badanych w danym momencie w każdej warstwie (ze względu na czynniki stratyfikacji). Ocena chorych w poszczególnych grupach – czy rozkład poszczególnych cech jest równomierny tak jak wynikałoby to z właściwie przeprowadzonej randomizacji.	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz procesu stratyfikacji. Ocena chorych w poszczególnych grupach – czy rozkład poszczególnych cech jest równomierny tak jak wynikałoby to z właściwie przeprowadzonej randomizacji.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację prowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu	Randomizację prowadzono 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. PLC i INF przygotowane do wstrzyknięcia miały identyczny wygląd.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno chorzy, personel koordynujący badanie, jak i badacze zostali zaślepieni od momentu randomizacji przez cały okres trwania fazy zaślepienia (do 56 tygodni).	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena	Badanie	Ocena
	ACCENT I		CHARM	
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.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno chorzy, personel koordynujący badanie, jak i badacze zostali zaślepieni od momentu randomizacji przez cały okres trwania fazy zaślepionej (do 56 tygodni).	Niskie ryzyko błędu
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 skuteczności przeprowadzono dla chorych, u których uzyskano odpowiedź na INF w 2. tyg. badania. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT. W grupie INF 5 mg utracono 49 (25,5%) ze 192 chorych, w grupie INF 5/10 mg utracono 37 (19,2%) ze 193 chorych, w grupie PLC utracono 38 (20,2%) ze 188 chorych.	Niskie ryzyko błędu	Analizę skuteczności przeprowadzono dla chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w 4. tyg. badania. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT. Utrata chorych była nierównomiernie rozłożona pomiędzy grupami. Ze wszystkich 778 zrandomizowanych chorych w grupie ADA podawanego co tydzień utracono 64 (24,9%) z 257 chorych, w grupie ADA podawanego co 2 tygodnie 94 (36,2%) z 260 chorych, a w grupie PLC 115 (44,1%) z 261 chorych.	Wysokie 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	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Chorzy, którzy po 14. tyg. utracili odpowiedź na leczenie mogli zmienić terapię (<i>cross-over</i>) na epizodyczny schemat leczenia, w takim przypadku bez względu na wynik w skali CDAI, ich leczenie uważano jako zakończone niepowodzeniem.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania *CLASSIC I* i *Watanabe 2012*

Domena	Badanie	Ocena	Badanie	Ocena
	<i>CLASSIC I</i>		<i>Watanabe 2012</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja blokowa przeprowadzona z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej i stratyfikacji. Ocena chorych w poszczególnych grupach – czy rozkład poszczególnych cech jest równomierny tak jak wynikałoby to z właściwie przeprowadzonej randomizacji.	Niskie ryzyko błędu	Indukcja: randomizacja do grup ADA 160/80 mg, ADA 80/40 mg i PLC w stosunku 3:3:2, brak dokładnej informacji o metodzie randomizacji; Leczenie podtrzymujące: randomizacja do grup ADA i PLC w stosunku 1:1, brak dokładnej informacji o metodzie randomizacji. Ocena chorych w poszczególnych grupach – czy rozkład poszczególnych cech jest równomierny tak jak wynikałoby to z właściwie przeprowadzonej randomizacji.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej.	Niskie ryzyko błędu	Brak dokładnej informacji o metodzie randomizacji, w tym o utajnieniu kodu randomizacji.	Wysokie 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. Zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel badania (badacze, koordynatorzy badania) przez cały okres badania. Za przygotowanie roztworu do iniekcji odpowiadał zaślepiiony farmakolog, PLC i ADA przygotowane do wstrzyknięcia miały identyczny wygląd.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena	Badanie	Ocena
	<i>CLASSIC I</i>		<i>Watanabe 2012</i>	
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. Zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel badania (badacze, koordynatorzy badania) przez cały okres badania. Za przygotowanie roztworu do iniekcji odpowiadał zaślepiony farmakolog, PLC i ADA przygotowane do wstrzyknięcia miały identyczny wygląd.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie.	Niskie ryzyko błędu
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 dla populacji ITT. Liczba chorych utraconych z badania była stosunkowo niewielka i w żadnej z grup nie przekroczyła 9% chorych. W grupie ADA 80/40 utracono 5 (6,7%) z 75 chorych, w grupie ADA 160/80 utracono 2 (2,6%) z 76 chorych, w grupie ADA 40/20 utracono 2 (2,7%) z 74 chorych, w grupie PLC utracono 6 (8,1%) z 74 chorych.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT. Liczba chorych utraconych z badania na etapie indukcji wynosiła 3 (3,3%) z 90 chorych. W fazie leczenia podtrzymującego w grupie ADA 40 mg utracono 1 (4,0%) z 25 chorych, w grupie PLC utracono 3 (12,0%) z 25 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	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	Od 4. tyg. terapii podtrzymującej chorzy, u których wystąpiło zaostrzenie choroby mogli przejść do otwartej części badania.	Wysokie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak remisji klinicznej) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. aktywność choroby według skali CDAI) wykorzystywano wskaźnik **MD** 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** (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). 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.

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

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

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

zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [31].

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.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 14.
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. częstość występowania remisji klinicznej), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie remisji klinicznej w 52. tygodniu parametr OR wyniósł 2,32 (95% CI: 1,40; 3,84), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych wedolizumabem jest 2,32 razy większa niż w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,17 (95% CI: 0,07; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 17% 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 6 (95% CI: 4; 15), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu wedolizumabem zamiast zastosować wyłącznie leczenie standardowe, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek remisji klinicznej w czasie do 52 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych) wartość parametru OR wynosząca mniej niż 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 ChLC w czasie 10 tygodni trwania badania, parametr OR wyniósł 0,26 (95% CI: 0,10; 0,66), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej wedolizumabem, stanowi 26% tej szansy w grupie kontrolnej (PLC). Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,07 (95% CI: -0,12; -0,03), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 7% 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 15 (95% CI: 9; 34), co oznacza, że należy poddać 15 chorych leczeniu wedolizumabem zamiast wyłącznie leczeniem standardowym, aby uniknąć wystąpienia w czasie 10 tygodni leczenia jednego dodatkowego przypadku zaostrzenia objawów choroby.

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

3.10. Ocena skuteczności wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie)

W ramach porównania skuteczności wedolizumabu względem leczenia standardowego, przedstawiono wyniki pochodzące z głównych badań randomizowanych dla WED, w których komparator stanowi PLC.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wszystkie dostępne wyniki dla chorych z populacji ogólnej oraz chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Wyniki podzielono na okres rocznej terapii (całkowity okres obserwacji w badaniu *GEMINI II*) oraz okres indukcji (badanie *GEMINI II* oraz *GEMINI III*) – przedstawiony w kolejnym rozdziale analizy.

W ramach oceny indukcji + leczenia podtrzymującego uwzględniono wyłącznie wyniki odnoszące się do analizy porównawczej grup randomizowanych dla 52 tygodni (roczny okres terapii). Nie uwzględniono wyników dla grup dodatkowych – chorzy z grup otwartych. Ponadto z uwagi na podstawowy schemat dawkowania WED w ramach leczenia podtrzymującego, w analizie rocznej terapii uwzględniono wyłącznie grupę chorych otrzymujących WED co 8 tygodni.

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ zamknięcie sączących się przetok;
- ⊗ ocena jakości życia.

3.10.1. Populacja ogólna

3.10.1.1. Remisja kliniczna

W ramach oceny indukcji + leczenia podtrzymującego w populacji ogólnej remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED/WED w porównaniu do WED/PLC, również w przypadku oceny podgrup chorych stosujących jednocześnie kortykosteroidy, chorych stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne i /lub wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa oraz chorych niestosujących jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią WED/WED i WED/PLC w odniesieniu do częstości występowania remisji klinicznej w przypadku podgrup chorych po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi ale bez niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa, chorych po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami oraz chorych niestosujących jednocześnie kortykosteroidów. Również w ocenie długotrwałej remisji klinicznej, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	52 tyg.	Chorzy ogółem	60 (39,0)	154	33 (21,6)	153	2,32 (1,40; 3,84)	0,17 (0,07; 0,27)	6 (4; 15)	TAK
		Chorzy po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi ale bez niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa	24 (50,0)	48	16 (32,7)	49	2,06 (0,91; 4,69)	0,17 (-0,02; 0,37)	n/d	NIE
		Chorzy po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami	10 (50,0)	20	7 (28,0)	25	2,57 (0,75; 8,86)	0,22 (-0,06; 0,50)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący jednocześnie kortykosteroidy	32 (39,0)	82	14 (17,1)	82	3,11 (1,50; 6,43)	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	TAK
		Chorzy niestosujący jednocześnie kortykosteroidów	28 (38,9)	72	19 (26,8)	71	1,74 (0,86; 3,53)	0,12 (-0,03; 0,27)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący jednocześnie leki immunosupresyjne i /lub wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa	40 (35,7)	112	23 (20,7)	111	2,13 (1,17; 3,87)	0,15 (0,03; 0,27)	7 (4; 34)	TAK
		Chorzy niestosujący jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa	20 (47,6)	42	10 (23,8)	42	2,91 (1,14; 7,40)	0,24 (0,04; 0,44)	5 (3; 25)	TAK
Długotrwała remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)*										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	52 tyg.	Chorzy ogółem	33 (21,4)	154	22 (14,4)	153	1,62 (0,90; 2,94)	0,07 (-0,01; 0,16)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

*definiowana jako remisja kliniczna podczas ≥80% wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty

3.10.1.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W populacji ogólnej remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED/WED w porównaniu do WED/PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (CDAI ≤150 punktów)										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	52 tyg.	Chorzy ogółem	26 (31,7)	82	13 (15,9)	82	2,46 (1,16; 5,23)	0,16 (0,03; 0,29)	7 (4; 34)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.10.1.3. Odpowiedź kliniczna

W populacji ogólnej odpowiedź kliniczna, definiowana jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową, występowała statystycznie częściej w grupie WED/WED w porównaniu do WED/PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	52 tyg.	Chorzy ogółem	67 (43,5)	154	46 (30,1)	153	1,79 (1,12; 2,87)	0,13 (0,03; 0,24)	8 (5; 34)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.10.1.4. Stężenie CRP

W ramach oceny indukcji + leczenia podtrzymującego w populacji ogólnej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED/WED i WED/PLC w odniesieniu do częstości występowania poprawy stężenia CRP u chorych z nieprawidłową wartością początkową. Jednakże w grupie badanej poprawę raportowano u dwukrotnie wyższego odsetka chorych niż w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Poprawa stężenia CRP, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa stężenia CRP (mg/l) u chorych z nieprawidłową wartością początkową >2,87 mg/l*									
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	52 tyg.	Chorzy ogółem	9 (22,5)	40	4 (11,1)	36	2,32 (0,65; 8,33)	0,11 (-0,05; 0,28)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

*analiza *post-hoc*

3.10.1.5. Zamknięcie sączących się przetok

W populacji ogólnej zamknięcie sączących się przetok występowało istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED/WED niż u chorych leczonych WED/PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Zamknięcie sączących się przetok, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zamknięcie sączących się przetok										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	52 tyg.	Chorzy ogółem	7 (41,2)	17	2 (11,1)	18	5,60 (0,96; 32,51)	0,30 (0,03; 0,58)	3 (1; 33)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.10.1.6. Ocena jakości życia – kwestionariusz IBDQ

W wyniku analizy przeprowadzonej wyłącznie dla leczenia podtrzymującego stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED a PLC w odniesieniu do zmiany wyniku wg kwestionariusza IBDQ względem wyniku w 6. tygodniu badania.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Zmiana wyniku wg kwestionariusza IBDQ, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku wg kwestionariusza IBDQ względem wyniku w 6. tygodniu badania								
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	46 tyg.*	Chorzy ogółem	-4,84 (27,95)**	154	-9,63 (27,92)**	153	4,79 (-1,46; 11,04)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

*analiza przeprowadzona jedynie dla leczenia podtrzymującego (porównanie z wartością w 6. tygodniu badania)

**wartości odczytane z wykresu w postaci średniej dopasowanej oraz wartości SE; wartość SD została oszacowana na podstawie odczytanej wartości SE

3.10.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

3.10.2.1. Remisja kliniczna

W populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED/WED w porównaniu do grupy WED/PLC w ocenie indukcji + leczenia podtrzymującego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED/WED a WED/PLC jedynie w odniesieniu do częstości występowania długotrwałej remisji klinicznej.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)										
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	52 tyg.	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	34 (51,5)	66	19 (26,8)	71	2,91 (1,42; 5,94)	0,25 (0,09; 0,41)	4 (3; 12)	TAK
Długotrwała remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)*										
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	52 tyg.	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	16 (24,2)	66	14 (19,7)	71	1,30 (0,58; 2,93)	0,05 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

* definiowana jako remisja kliniczna podczas ≥80% wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty

3.10.2.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów pomiędzy grupami WED/WED i WED/PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (CDAI ≤150 punktów)									
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	52 tyg.	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	15 (39,5)	38	11 (27,5)	40	1,72 (0,66; 4,45)	0,12 (-0,09; 0,33)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.2.3. Odpowiedź kliniczna

W odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi klinicznej u chorych niestosujących inhibitorów TNF-alfa stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami WED/WED i WED/PLC na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI \geq 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	52 tyg.	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	40 (60,6)	66	27 (38,0)	71	2,51 (1,26; 4,99)	0,23 (0,06; 0,39)	5 (3; 17)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.11. Ocena skuteczności wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja (porównanie bezpośrednie)

W ramach niniejszej analizy przedstawiono dodatkowo wyniki porównania bezpośredniego dla częściowego okresu leczenia, tj. wyłącznie leczenia indukcyjnego.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wszystkie dostępne wyniki z badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* dla chorych z populacji ogólnej oraz chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa dla okresu obserwacji wynoszącego 6 i 10 tygodni. Nie uwzględniono wyników dla grup dodatkowych – chorzy z grup otwartych.

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ remisja kliniczna;
- ⊕ odpowiedź kliniczna;
- ⊕ stężenie CRP;
- ⊕ stężenie kalprotektyny.

Skuteczność w indukcji w badaniu *GEMINI II* oceniono po 6 tygodniach (dawka w 0. i 2. tygodniu), natomiast w badaniu *GEMINI III* oceniono po 6 i 10 tygodniach (dawka w 0., 2. i 6. tygodniu). Jeżeli było to możliwe, wyniki przedstawiono w formie metaanaliz dla poszczególnych interwencji. Dla WED możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników dla 6 tygodni. Co więcej, na podstawie analizy *post-hoc* zawartej w publikacji *Sands 2017*, przedstawiono wyniki metaanalizy badań *GEMINI II* i *GEMINI III* dla 10 tygodni. Należy podkreślić, iż bardziej miarodajne są wyniki dla WED po 10 tygodniach. Indukcja WED składa się z podania trzech dawek, przy czym trzecią dawkę podaje się chorym w 6. tygodniu. Chorzy w badaniu *GEMINI II*, pomimo przedwczesnej oceny, byli leczeni zgodnie z ChPL, gdyż otrzymali dawkę wedolizumabu również w 6. tygodniu, stąd możliwa była analiza *post-hoc* dla 10 tygodni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Populacja ogólna

3.11.1.1. Remisja kliniczna

W ocenie indukcji w populacji ogólnej istotnie statystycznie częściej występowała remisja kliniczna w grupie WED niż PLC w podgrupie chorych ogółem we wszystkich raportowanych okresach obserwacji, a także w podgrupie chorych którzy uzyskali remisję w tygodniu 6. i 10., w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa po 10 tyg., w podgrupie chorych stosujących jednocześnie kortykosteroidy dla wszystkich raportowanych okresów obserwacji oraz w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, stosujących jednocześnie kortykosteroidy dla okresu obserwacji 10 tyg.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW ³⁰)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)										
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy ogółem	32 (14,5)	220	10 (6,8)	148	2,35 (1,12; 4,94)	0,08 (0,02; 0,14)	13 (8; 50)	TAK
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		40 (19,1)	209	25 (12,1)	207	1,72 (1,00; 2,96)	0,07 (0,001; 0,14)	15 (8; 1000)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i> oraz <i>GEMINI III (Sands 2014)</i>			72 (16,8)	429	35 (9,9)	355	1,93 (1,25; 2,99)	0,07 (0,03; 0,12)	15 (9; 34)	TAK
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		60 (28,7)	209	27 (13,0)	207	2,68 (1,62; 4,44)	0,16 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II i GEMINI III (Sands 2017³¹)</i> – 10 tyg.			87 (23,1)	376	44 (12,4)	355	2,13 (1,43; 3,16)	0,11 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)	Chorzy, którzy uzyskali remisję w tygodniu 6. i 10.	32 (15,3)	209	17 (8,2)	207	2,02 (1,08; 3,77)	0,07 (0,01; 0,13)	15 (8; 100)	TAK
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa	11 (10,5)	105	3 (4,3)	70	2,61 (0,70; 9,73)	0,06 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		24 (15,2)	158	19 (12,1)	157	1,30 (0,68; 2,48)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i> oraz <i>GEMINI III (Sands 2014)</i>			35 (13,3)	263	22 (9,7)	227	1,52 (0,86; 2,70)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		42 (26,6)	158	19 (12,1)	157	2,63 (1,45; 4,77)	0,14 (0,06; 0,23)	8 (5; 17)	TAK

³⁰dawkowanie

³¹metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji

Badanie (publikacja)	OBS (DAW ³⁰)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> (<i>Sands 2017</i> ³²) – 10 tyg.			52 (21,8)	239	25 (11,0)	227	2,25 (1,34; 3,77)	0,11 (0,04; 0,17)	10 (6; 25)	TAK
<i>GEMINI III</i> (<i>Sands 2014</i>)	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)	Chorzy, którzy uzyskali remisję w tygodniu 6. i 10. po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa	19 (12,0)	158	13 (8,3)	157	1,51 (0,72; 3,18)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<i>GEMINI II</i> (<i>Sandborn 2013</i>)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem inhibitorów TNF-alfa	13 (17,1)	76	5 (10,0)	50	1,86 (0,62; 5,58)	0,07 (-0,05; 0,19)	n/d	NIE
<i>GEMINI II</i> (<i>Sandborn 2013</i>)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami	7 (19,4)	36	2 (7,4)	27	3,02 (0,57; 15,87)	0,12 (-0,04; 0,28)	n/d	NIE
<i>GEMINI II</i> (<i>Sandborn 2013</i>)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy stosujący jednocześnie kortykosteroidy	21 (20,0)	105	4 (5,6)	71	4,19 (1,37; 12,79)	0,14 (0,05; 0,24)	8 (5; 20)	TAK
<i>GEMINI III</i> (<i>Sands 2014</i>)	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		22 (20,0)	110	10 (9,3)	108	2,45 (1,10; 5,46)	0,11 (0,01; 0,20)	10 (5; 100)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II</i> (<i>Sandborn 2013</i>) oraz <i>GEMINI III</i> (<i>Sands 2014</i>)			43 (20,0)	215	14 (7,8)	179	3,01 (1,58; 5,74)	0,12 (0,06; 0,19)	9 (6; 17)	TAK
<i>GEMINI III</i> (<i>Sands 2014</i>)	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		38 (34,5)	110	13 (12,0)	108	3,86 (1,91; 7,77)	0,23 (0,12; 0,33)	5 (4; 9)	TAK
<i>GEMINI III</i> (<i>Sands 2014</i>)	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, stosujący jednocześnie kortykosteroidy	12 (14,0)	86	8 (9,4)	85	1,56 (0,60; 4,03)	0,05 (-0,05; 0,14)	n/d
<i>GEMINI III</i> (<i>Sands 2014</i>)	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		26 (30,2)	86	9 (10,6)	85	3,66 (1,60; 8,39)	0,20 (0,08; 0,31)	5 (4; 13)	TAK

³² metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji

Badanie (publikacja)	OBS (DAW ³⁰)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy niestosujący jednocześnie kortykosteroidów	11 (9,6)	115	6 (7,8)	77	1,25 (0,44; 3,54)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		18 (18,2)	99	15 (15,2)	99	1,24 (0,59; 2,63)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i> oraz <i>GEMINI III (Sands 2014)</i>			29 (13,6)	214	21 (11,9)	176	1,25 (0,68; 2,29)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		22 (22,2)	99	14 (14,1)	99	1,73 (0,83; 3,63)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, niestosujący jednocześnie kortykosteroidów	12 (16,7)	72	11 (15,3)	72	1,11 (0,45; 2,71)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		16 (22,2)	72	10 (13,9)	72	1,77 (0,74; 4,22)	0,08 (-0,04; 0,21)	n/d	NIE
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy stosujący jednocześnie leki immunosupresyjne i/lub inhibitory TNF-alfa	19 (12,7)	150	6 (5,9)	101	2,30 (0,88; 5,97)	0,07 (-0,003; 0,14)	n/d	NIE
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy niestosujący jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub inhibitory TNF-alfa	13 (18,6)	70	4 (8,5)	47	2,45 (0,75; 8,05)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

3.11.1.2. Odpowiedź kliniczna

W populacji ogólnej w ramach oceny leczenia w indukcji różnicę pomiędzy WED a PLC na korzyść interwencji badanej stwierdzono we wszystkich rozpatrywanych subpopulacjach w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi klinicznej (definiowanej jako obniżenie wyniku w skali CDAI o ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową). Wyniki istotne statystycznie odnotowano dla chorych ogółem w badaniu *GEMINI III* po 6. i 10. tyg. obserwacji oraz na podstawie wyników metaanalizy badań *GEMINI II* i *GEMINI III*, a także w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa dla okresów obserwacji raportowanych w badaniu *GEMINI III* oraz w metaanalizie badań *GEMINI II* i *GEMINI III*.

Istotnie statystycznie na korzyść interwencji badanej różniła się też częstość występowania odpowiedzi klinicznej w podgrupie chorych stosujących jednocześnie kortykosteroidy (dla wszystkich raportowanych okresów obserwacji), w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, stosujących jednocześnie kortykosteroidy, w podgrupie chorych niestosujących jednocześnie kortykosteroidów z badania *GEMINI III* oraz w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, niestosujących jednocześnie kortykosteroidów.

Odnotowano również istotną statystycznie różnicę pomiędzy WED a PLC, na korzyść WED, w grupie chorych ogółem odnośnie częstości występowania odpowiedzi klinicznej, definiowanej jako obniżenie wyniku w skali CDAI o ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową.

Stwierdzono heterogeniczność niektórych wyników metaanalizy badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* (I^2 dla parametru OR $> 50\%$), która nie była związana z brakiem homogeniczności badań. W związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych. Kierunek działania leku był w większości przypadków jednakowy w badaniach. Jednakże w badaniu *GEMINI II* nie odnotowywano w tych przypadkach istotnych statystycznie różnic na korzyść grupy badanej, w przeciwieństwie do wyników uzyskanych z badania *GEMINI III*.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI \geq100 punktów w porównaniu z wartością początkową)										
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy ogółem	69 (31,4)	220	38 (25,7)	148	1,32 (0,83; 2,11)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		82 (39,2)	209	47 (22,7)	207	2,20 (1,43; 3,37)	0,17 (0,08; 0,25)	6 (4; 13)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i> oraz <i>GEMINI III (Sands 2014)</i>			151 (35,2)	429	85 (23,9)	355	1,72 (1,05; 2,83)	0,11 (0,01; 0,22)	10 (5; 100)	TAK
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		100 (47,8)	209	50 (24,2)	207	2,88 (1,90; 4,38)	0,24 (0,15; 0,33)	5 (4; 7)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II i GEMINI III (Sands 2017³³)</i> – 10 tyg.			159 (42,3)	376	90 (25,4)	355	2,16 (1,57; 2,96)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa	25 (23,8)	105	16 (22,9)	70	1,05 (0,52; 2,16)	0,01 (-0,12; 0,14)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		62 (39,2)	158	35 (22,3)	157	2,25 (1,37; 3,69)	0,17 (0,07; 0,27)	6 (4; 15)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i> oraz <i>GEMINI III (Sands 2014)</i>			87 (33,1)	263	51 (22,5)	227	1,61 (0,77; 3,37)	0,09 (-0,06; 0,25)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		74 (46,8)	158	39 (24,8)	157	2,67 (1,65; 4,30)	0,22 (0,12; 0,32)	5 (4; 9)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II i GEMINI III (Sands 2017³⁴)</i> – 10 tyg.			95 (39,7)	239	51 (22,5)	227	2,28 (1,52; 3,41)	0,17 (0,09; 0,26)	6 (4; 12)	TAK

³³ metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji

³⁴ metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem inhibitorów TNF-alfa	27 (35,5)	76	14 (28,0)	50	1,42 (0,65; 3,08)	0,08 (-0,09; 0,24)	n/d	NIE
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami	15 (41,7)	36	8 (29,6)	27	1,70 (0,59; 4,89)	0,12 (-0,12; 0,36)	n/d	NIE
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy stosujący jednocześnie kortykosteroidy	38 (36,2)	105	15 (21,1)	71	2,12 (1,06; 4,24)	0,15 (0,02; 0,28)	7 (4; 50)	TAK
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		44 (40,0)	110	23 (21,3)	108	2,46 (1,35; 4,48)	0,19 (0,07; 0,31)	6 (4; 15)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013) oraz <i>GEMINI III</i> (Sands 2014)			82 (38,1)	215	38 (21,2)	179	2,31 (1,47; 3,63)	0,17 (0,08; 0,26)	6 (4; 13)	TAK
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, stosujący jednocześnie kortykosteroidy	34 (39,5)	86	18 (21,2)	86	2,47 (1,26; 4,86)	0,19 (0,05; 0,32)	6 (4; 20)
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy niestosujący jednocześnie kortykosteroidów	31 (27,0)	115	23 (29,9)	77	0,87 (0,46; 1,64)	-0,03 (-0,16; 0,10)	n/d	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		38 (38,4)	99	24 (24,2)	99	1,95 (1,05; 3,59)	0,14 (0,01; 0,27)	8 (4; 100)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013) oraz <i>GEMINI III</i> (Sands 2014)			69 (32,2)	214	47 (26,7)	176	1,31 (0,59; 2,89)	0,06 (-0,11; 0,22)	n/d	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, niestosujący jednocześnie kortykosteroidów	28 (38,9)	72	17 (23,6)	72	2,06 (1,00; 4,24)	0,15 (0,003; 0,30)	7 (4; 334)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy stosujący jednocześnie leki immunosupresyjne i/lub inhibitory TNF-alfa	39 (26,0)	150	22 (21,8)	101	1,26 (0,69; 2,29)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy niestosujący jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub inhibitorów TNF-alfa	30 (42,9)	70	16 (34,0)	47	1,45 (0,67; 3,13)	0,09 (-0,09; 0,27)	n/d	NIE
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI \geq70 punktów w porównaniu z wartością początkową)										
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy ogółem	98 (45,8)	214	50 (34,2)	146	1,62 (1,05; 2,51)	0,12 (0,01; 0,22)	9 (5; 100)	TAK
		Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa	37 (35,2)	105	20 (28,6)	70	1,36 (0,71; 2,62)	0,07 (-0,07; 0,21)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia/niska, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.11.1.3. Stężenie CRP

Na podstawie analizy *post-hoc* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania normalizacji stężenia CRP u chorych z nieprawidłową wartością początkową pomiędzy WED a PLC. Odnotowano jednak istotną statystycznie różnicę pomiędzy WED a PLC odnośnie zmiany stężenia CRP u chorych z nieprawidłową wartością początkową dla okresu obserwacji 10 tyg., na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 26.
Normalizacja stężenia CRP, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Normalizacja stężenia CRP (mg/l) u chorych z nieprawidłową wartością początkową >2,87 mg/l – analiza <i>post-hoc</i>									
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy ogółem	20 (12,0)	167	11 (9,4)	117	1,31 (0,60; 2,85)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

Tabela 27.
Stężenie CRP, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stężenia CRP [µg/ml]								
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy ogółem	-2,9 (16,28)	220	-3,6 (30,04)	148	0,70 (-4,60; 6,00)	NIE
Zmiana stężenia CRP [mg/l] u chorych z nieprawidłową wartością początkową >2,87 mg/l								
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)	Chorzy ogółem	-1,2 (b/d)	163	-0,1 (b/d)	166	-1,10 (n/o)	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		-2,4 (b/d)	163	-0,4 (b/d)	166	-2,00 (n/o)	TAK p=0,0188*
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)	Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa	-0,7 (b/d)	127	-0,1 (b/d)	123	-0,60 (n/o)	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		-2,1 (b/d)	127	-0,2 (b/d)	123	-1,90 (n/o)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość przedstawiona przez autorów badania

3.11.1.4. Stężenie kalprotektyny

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED i PLC odnośnie oceny zmiany stężenia kalprotektyny po 6 tygodniach leczenia w badaniu *GEMINI III*.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 28.
Stężenie kalprotektyny, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		Różnica median	IS
			Mediana	N	Mediana	N		
Zmiana stężenia kalprotektyny [$\mu\text{g/g}$]								
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy ogółem	-26,2	210	-7,8	142	18,4	NIE $p=0,744^*$
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość podana przez autorów badania

3.11.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

3.11.2.1. Remisja kliniczna

W ocenie indukcji remisji w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa remisja kliniczna występowała istotnie częściej w grupie WED niż PLC u chorych z badania *GEMINI III* oraz w metaanalizach badań *GEMINI II* i *GEMINI III*, a także w podgrupie chorych, którzy uzyskali remisję w tyg. 6. i 10.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 29.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)										
<i>GEMINI II (Sands 2017)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	19 (17,4)	109	7 (9,2)	76	2,08 (0,83; 5,23)	0,08 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		16 (31,4)	51	6 (12,0)	50	3,35 (1,19; 9,47)	0,19 (0,04; 0,35)	6 (3; 25)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II (Sands 2017)</i> oraz <i>GEMINI III (Sands 2014)</i> *			35 (21,9)	160	13 (10,3)	126	2,56 (1,29; 5,11)	0,12 (0,04; 0,21)	9 (5; 25)	TAK
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		18 (35,3)	51	8 (16,0)	50	2,86 (1,11; 7,40)	0,19 (0,03; 0,36)	6 (3; 34)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II i GEMINI III (Sands 2017³⁵)</i> – 10 tyg.**			34 (26,6)	128	19 (15,4)	123	1,98 (1,06; 3,71)	0,11 (0,01; 0,21)	10 (5; 100)	TAK
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)	Chorzy, którzy uzyskali remisję w tygodniu 6. i 10. niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	13 (25,5)	51	4 (8,0)	50	3,93 (1,18; 13,06)	0,17 (0,03; 0,32)	6 (4; 34)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w publikacjach *Sands 2017* oraz *EMA 2014* przedstawiono wyniki metaanalizy, w której zastosowano alternatywne podejście wykluczające część chorych, jednak nie zmienia to wnioskowania o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami (remisję uzyskało 22,7% chorych z grupy WED oraz 10,6% chorych z grupy PLC, różnica między grupami, według autorów badania wynosiła 12,6 (95% CI: 3,7; 21,4), p-wartość dla różnicy między grupami wynosiła p=0,0054)

**w publikacji *EMA 2014* przedstawiono także wyniki dla 10 tyg. badania *GEMINI II* dla populacji analizowanej w ramach bezpieczeństwa (ang. *safety population*), uwzględniającej chorych z kohorty zrandomizowanej oraz nie poddanej randomizacji, z tego powodu nie przedstawiono ich w niniejszej tabeli (remisja kliniczna wystąpiła u 95 (27,8%) chorych spośród 342 chorych z grupy WED oraz 11 (15,1%) chorych spośród 73 chorych z grupy PLC)

³⁵ metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji

3.11.2.2. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna (definiowana jako obniżenie wyniku w skali CDAI o ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) znacząco statystycznie częściej występowała w grupie chorych leczonych WED, w porównaniu do grupy PLC. Różnice stwierdzono na podstawie wyników metaanalizy badań *GEMINI II* i *GEMINI III* oraz u chorych z badania *GEMINI III* dla okresu obserwacji 10 tyg. Odpowiedź kliniczna, definiowana jako obniżenie wyniku w skali CDAI o ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową, znacząco statystycznie częściej występowała w grupie chorych leczonych WED w porównaniu do chorych leczonych PLC w ocenie wyników metaanalizy badań *GEMINI II* i *GEMINI III* oraz dla chorych z badania *GEMINI II* dla okresu obserwacji wynoszącego 6 tyg.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 30.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)										
<i>GEMINI II (Sands 2017)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	46 (42,2)	109	23 (30,3)	76	1,68 (0,91; 3,13)	0,12 (-0,02; 0,26)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		20 (39,2)	51	12 (24,0)	50	2,04 (0,87; 4,82)	0,15 (-0,03; 0,33)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>GEMINI II (Sands 2017)</i> oraz <i>GEMINI III (Sands 2014)</i> [*]			66 (41,3)	160	35 (27,8)	126	1,80 (1,09; 2,97)	0,13 (0,02; 0,24)	8 (5; 50)	TAK
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		26 (51,0)	51	11 (22,0)	50	3,69 (1,55; 8,76)	0,29 (0,11; 0,47)	4 (3; 10)	TAK
Metaanaliza badań <i>GEMINI II i GEMINI III (Sands 2017)</i> ³⁶ – 10 tyg. ^{**}			62 (48,4)	128	37 (30,1)	123	2,18 (1,30; 3,67)	0,18 (0,06; 0,30)	6 (4; 17)	TAK
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową)										
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i> ^{***}	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	57 (55,3)	103	29 (39,7)	73	1,88 (1,02; 3,46)	0,16 (0,01; 0,30)	7 (4; 100)	TAK
<i>GEMINI III (EMA 2014)</i>	6 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		25 (49,0)	51	18 (37,5)	48	1,60 (0,72; 3,57)	0,12 (-0,08; 0,31)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>GEMINI II</i> oraz <i>GEMINI III (EMA 2014)</i>			82 (53,2)	154	47 (38,8)	121	1,77 (1,09; 2,88)	0,14 (0,02; 0,26)	8 (4; 50)	TAK
<i>GEMINI III (EMA 2014)</i> [^]	10 tyg. (0, 2 i 6 tyg.)		29 (56,9)	51	20 (41,7)	48	1,85 (0,83; 4,10)	0,15 (-0,04; 0,35)	n/d	NIE

³⁶ metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Podgrupa	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w publikacjach *Sands 2017* oraz *EMA 2014* przedstawiono wyniki metaanalizy, w której zastosowano alternatywne podejście wykluczające część chorych, jednak nie zmienia to wnioskowania o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami (odpowiedź kliniczną uzyskało 40,3% chorych z grupy WED oraz 27,6% chorych z grupy PLC, różnica między grupami, według autorów badania wynosiła 12,1 (95% CI: 1,1; 23,2), p-wartość dla różnicy między grupami wynosiła p=0,0316)

**w publikacji *EMA 2014* przedstawiono także wyniki dla 10 tyg. badania *GEMINI II* dla populacji analizowanej w ramach bezpieczeństwa (ang. *safety population*), uwzględniającej chorych z kohorty zrandomizowanej oraz nie poddanej randomizacji, z tego powodu nie przedstawiono ich w niniejszej tabeli (odpowiedź kliniczna wystąpiła u 162 (47,4%) chorych spośród 342 chorych z grupy WED oraz 26 (35,6%) chorych spośród 73 chorych z grupy PLC)

***w publikacji *Sands 2017* wskazują, iż liczebność chorych, u których wystąpiło zdarzenie wynosi 61 (56,0%) spośród 109 chorych z grupy WED oraz 30 (39,5%) spośród 76 chorych z grupy PLC, wyniki te również wskazują na istotną statystycznie różnicę między grupami (RD: 0,16 (95% CI: 0,02; 0,31))

^w publikacji *EMA 2014* przedstawiono także wyniki dla 10 tyg. badania *GEMINI II* dla populacji analizowanej w ramach bezpieczeństwa (ang. *safety population*), uwzględniającej chorych z kohorty zrandomizowanej oraz nie poddanej randomizacji, z tego powodu nie przedstawiono ich w niniejszej tabeli i nie wykonano metaanalizy dla 10. tyg. badania (odpowiedź kliniczna wystąpiła u 201 (58,8%) chorych spośród 342 chorych z grupy WED oraz 33 (45,2%) chorych spośród 73 chorych z grupy PLC)

3.12. Ocena skuteczności wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie)

Ocenę skuteczności WED względem komparatorów ADA lub INF ocenianej w okresie indukcji + leczenia podtrzymującego przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *GEMINI II* (WED vs PLC) z wynikami badania *CHARM* (ADA vs PLC) oraz z wynikami badania *ACCENT I* (INF vs PLC).

Na podstawie powyższych badań możliwe było przeprowadzenie porównania w ocenie krytycznych punktów końcowych, tj.:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- zamknięcie sączących przetok.

Z uwagi na wnioskowaną populację chorych zarówno nieleczonych jak i leczonych uprzednio inhibitorami z grupy TNF-alfa, podstawową analizę przeprowadzono w oparciu o pełne populacje chorych w badaniach. Natomiast dodatkowo zaprezentowano wyniki dla podgrupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa będących odzwierciedleniem chorych nowo włączanych do obecnego Programu lekowego B.32.

Porównanie pośrednie WED z ADA przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej jak i populacji nieleczonej inhibitorami TNF-alfa. Z uwagi na ograniczoną dostępność danych dla INF, porównanie WED z tym komparatorem możliwe było wyłącznie w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.

Okres obserwacji w badaniach trwał około 1 roku, tj. 52 tygodnie w badaniu *GEMINI II*, 54 tygodnie w badaniu *ACCENT I* oraz 56 tygodni w badaniu *CHARM*.

3.12.1. Populacja ogólna

3.12.1.1. Remisja kliniczna

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a ADA w ocenie częstości występowania remisji klinicznej, a także remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Ocenę

przeprowadzono w oparciu o wyniki badań *GEMINI II* oraz *CHARM* dla pełnej populacji chorych w fazie indukcji + leczenia podtrzymującego. Otrzymane wyniki świadczą o nieróżniącej się skuteczności obu leków biologicznych ocenianej na podstawie częstości występowania remisji klinicznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS	Badanie <i>GEMINI II</i>						Badania dla komparatorów						Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N						
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)																
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013) vs <i>CHARM</i> (Colombel 2007)	52 tyg. vs 56 tyg.	60 (39,0)	154	33 (21,6)	153	OR=2,32 (1,40; 3,84)	62 (36,0)	172	20 (11,8)	170	OR=4,23 (2,41; 7,41)	OR=0,55 (0,26; 1,17)	n/d	NIE		
						RD=0,17 (0,07; 0,27)					RD=0,24 (0,16; 0,33)				RD=-0,07 (-0,20; 0,06)	
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (CDAI ≤150 punktów)																
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013) vs <i>CHARM</i> (Colombel 2007)	52 tyg. vs 56 tyg.	26 (31,7)	82	13 (15,9)	82	OR=2,46 (1,16; 5,23)	17 (29,3)	58	4 (6,0)	66	OR=6,43 (2,02; 20,47)	OR=0,38 (0,10; 1,52)	n/d	NIE		
						RD=0,16 (0,03; 0,29)					RD=0,23 (0,10; 0,36)				RD=-0,07 (-0,25; 0,11)	
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna																

3.12.1.2. Odpowiedź kliniczna

Ocena odpowiedzi klinicznej (definiowanej jako redukcja wyniku w skali CDAI o ≥ 100 punktów względem wartości początkowych) również wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między WED a ADA. Porównanie przeprowadzono na podstawie badań *GEMINI II* oraz *CHARM*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS	Badanie <i>GEMINI II</i>					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)														
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013) vs <i>CHARM</i> (Colombel 2007)	52 tyg. vs 56 tyg.	67 (43,5)	154	46 (30,1)	153	OR=1,79 (1,12; 2,87)	71 (41,3)	172	28 (16,5)	170	OR=3,57 (2,15; 5,92)	OR=0,50 (0,25; 1,001)	n/d	NIE
						RD=0,13 (0,03; 0,24)					RD=0,25 (0,16; 0,34)			
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

3.12.1.3. Zamknięcie sączących się przetok

Na podstawie badań *GEMINI II* oraz *CHARM* wykazano brak różnic znamienych statystycznie dla porównania WED vs ADA także w ocenie częstości zamykania sączących się przetok u chorych w ramach stosowania indukcji + leczenia podtrzymującego.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Zamknięcie sączących się przetok, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS	Badanie <i>GEMINI II</i>					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zamknięcie sączących się przetok														
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013) vs <i>CHARM</i> (Colombel 2007)	52 tyg. vs 56 tyg.	7 (41,2)	17	2 (11,1)	18	OR=5,60 (0,96; 32,51) RD=0,30 (0,03; 0,58)	11 (36,7)	30	6 (12,8)	47	OR=3,96 (1,27; 12,29) RD=0,24 (0,04; 0,44)	OR=1,41 (0,17; 11,49) RD=0,06 (-0,28; 0,40)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

3.12.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

3.12.2.1. Remisja kliniczna

Częstość uzyskiwania remisji klinicznej w czasie indukcji + leczenia podtrzymującego u chorych stosujących WED nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa oceniono zarówno względem ADA, jak i względem INF. Na podstawie obu porównań wyników z badań *GEMINI II vs CHARM* oraz *GEMINI II vs ACCENT I* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencją badaną a komparatorami.

Na podstawie porównania z INF (*GEMINI II vs ACCENT I*) brak znamienych statystycznie różnic stwierdzono także w ocenie uzyskiwania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 34.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS	Badanie <i>GEMINI II</i>					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		OBS		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)														
<i>GEMINI II (Sands 2017) vs CHARM (Colombel 2007)</i>	52 tyg. vs 56 tyg.	34 (51,5)	66	19 (26,8)	71	OR=2,91 (1,42; 5,94)	36 (41,4)	87	12 (13,5)	89	OR=4,53 (2,15; 9,52)	OR=0,64 (0,23; 1,80)	n/d	NIE
						RD=0,25 (0,09; 0,41)					RD=0,28 (0,15; 0,40)			
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

Tabela 35.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs INF, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS	Badanie <i>GEMINI II</i>					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)														
<i>GEMINI II (Sands 2017) vs ACCENT I (Hanauer 2002)</i>	52 tyg. vs 54 tyg.	34 (51,5)	66	19 (26,8)	71	OR=2,91 (1,42; 5,94)	32 (28,3)	113	15 (13,6)	110	OR=2,50 (1,27; 4,94)	OR=1,16 (0,43; 3,12)	n/d	NIE
						RD=0,25 (0,09; 0,41)					RD=0,15 (0,04; 0,25)			
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (CDAI ≤150 punktów)														
<i>GEMINI II (Sands 2017) vs</i>	52 tyg. vs 54 tyg.	15 (39,5)	38	11 (27,5)	40	1,72 (0,66; 4,45)	14 (25,0)	56	6 (11,1)	54	2,67 (0,94; 7,56)	OR=0,64 (0,16; 2,65)	n/d	NIE

Badania (publikacja)	OBS	Badanie <i>GEMINI II</i>					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
<i>ACCENT I (EMA 2014)</i>						0,12 (-0,09; 0,33)					0,14 (-0,002; 0,28)	RD=-0,02 (-0,27; 0,23)		
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

3.12.2.2. Odpowiedź kliniczna

Znamiennych statystycznie różnic między WED a komparatorami (ADA lub INF) nie stwierdzono również w ocenie odpowiedzi klinicznej definiowanej jako redukcja wyniku w skali CDAI o ≥ 100 punktów względem wartości początkowych, ocenianej u chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 36.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS	Badanie <i>GEMINI II</i>					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)														
<i>GEMINI II (Sands 2017) vs CHARM (Sandborn 2013b)</i>	52 tyg. vs 56 tyg.	40 (60,6)	66	27 (38,0)	71	2,51 (1,26; 4,99)	40 (47,1)*	85	17 (19,1)*	89	3,76 (1,91; 7,42)	0,67 (0,25; 1,75)	n/d	NIE
						0,23 (0,06; 0,39)					0,28 (0,15; 0,41)	-0,05 (-0,26; 0,16)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

*wartości zostały zsumowane na podstawie wyników analizy *post-hoc* (przedstawionej w publikacji *Sandborn 2013b*) przedstawionych w podziale na chorych w zależności od wyjściowego stężenia CRP, dostępne dla 85 chorych w grupie ADA oraz 89 chorych w grupie PLC

Tabela 37.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs INF, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS	Badanie <i>GEMINI II</i>					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)														
<i>GEMINI II (Sands 2017) vs ACCENT I (Hanauer 2002)</i>	52 tyg. vs 54 tyg.	40 (60,6)	66	27 (38,0)	71	2,51 (1,26; 4,99)	43 (38,1)	113	17 (15,5)	110	3,36 (1,77; 6,38)	OR=0,75 (0,29; 1,91)	n/d	NIE
						0,23 (0,06; 0,39)					0,23 (0,11; 0,34)	RD=0,00 (-0,20; 0,20)		
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

3.13. Ocena skuteczności wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja (porównanie pośrednie)

Ponadto w ramach niniejszej analizy, przedstawiono dodatkowo wyniki porównania pośredniego dla częściowego okresu leczenia, tj. wyłącznie leczenia indukcyjnego.

Ocenę przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *GEMINI II* i *GEMINI III* (WED vs PLC) z wynikami z badań *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I* (ADA vs PLC). Na podstawie odnalezionych badań niemożliwe było porównanie wyników po okresie indukcji dla WED względem INF.

Na podstawie ww. badań możliwe było przeprowadzenie porównania w odniesieniu do oceny krytycznych punktów końcowych, tj.:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna.

Jak wspomniano w rozdziale 3.10, podstawową analizę przeprowadzono w oparciu o pełne populacje chorych w badaniach. Natomiast dodatkowo zaprezentowano wyniki dla podgrupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, będących odzwierciedleniem chorych nowo włączanych do obecnego Programu lekowego B.32.

Skuteczność w indukcji w badaniu *GEMINI II* oceniono po 6 tygodniach (dawka w 0. i 2. tygodniu), natomiast w badaniu *GEMINI III* oceniono po 6 i 10 tygodniach (dawka w 0., 2. i 6. tygodniu). W badaniach dla ADA (badania *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I*) okres obserwacji wynosił 4 tygodnie (dawka w 0., 2. tygodniu). Jeżeli było to możliwe, wyniki przedstawiono w formie metaanaliz dla poszczególnych interwencji. Dla WED możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników dla 6 tygodni. Co więcej, na podstawie analizy *post-hoc* zawartej w publikacji *Sands 2017*, przedstawiono wyniki metaanalizy badań *GEMINI II* i *GEMINI III* dla 10 tygodni. Należy podkreślić, iż bardziej miarodajne są wyniki dla WED po 10 tygodniach. Indukcja WED składa się z podania trzech dawek, przy czym trzecią dawkę podaje się chorym w 6. tygodniu. Chorzy w badaniu *GEMINI II*, pomimo przedwczesnej oceny, byli leczeni zgodnie z ChPL, gdyż otrzymali dawkę wedolizumabu również w 6. tygodniu, stąd możliwa była analiza *post-hoc* dla 10 tygodni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Populacja ogólna

3.13.1.1. Remisja kliniczna

Ocena efektów leczenia indukcyjnego wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie dla WED względem ADA w ocenie częstości uzyskania remisji klinicznej zarówno dla okresu obserwacji dla WED wynoszącego 6 oraz 10 tygodni. Analizę przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego metaanalizy badań dla WED (*GEMINI II* oraz *GEMINI III*) względem badania dla ADA (*Watanabe 2012*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja

Badania (publikacja)	OBS	Badania dla WED					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI <150 punktów) – Indukcja														
Metaanaliza badań <i>GEMINI II</i> oraz <i>GEMINI III</i> (Sands 2014) vs <i>Watanabe</i> 2012	6 tyg. vs 4 tyg. ³⁷	72 (16,8)	429	35 (9,9)	355	OR=1,93 (1,25; 2,99)	6 (17,6)	34	3 (13,0)	23	OR=1,43 (0,32; 6,40)	OR=1,35 (0,28; 6,42)	n/d	NIE
						RD=0,07 (0,03; 0,12)								
	10 tyg. vs 4 tyg. ³⁸	87 (23,1)	376	44 (12,4)	355	OR=2,13 (1,43; 3,16)	6 (17,6)	34	3 (13,0)	23	OR=1,43 (0,32; 6,40)	OR=1,49 (0,32; 7,01)	n/d	NIE
						RD=0,11 (0,05; 0,16)								
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

³⁷ dane dla badania *GEMINI II* z publikacji *Sandborn 2013*

³⁸ dane dla badania *GEMINI II* z publikacji *Sands 2017* (metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji)

3.13.1.2. Odpowiedź kliniczna

Częstość uzyskania odpowiedzi klinicznej oceniono w czasie indukcji jako redukcję wyniku w skali CDAI o ≥ 100 punktów względem wartości początkowych, jak również jako redukcję wyniku w skali CDAI o ≥ 70 punktów względem wartości początkowych. W przypadku obu porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami WED i ADA dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja

Badania (publikacja)	OBS	Badania dla WED					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – Indukcja														
Metaanaliza badań GEMINI II oraz GEMINI III (Sands 2014) vs Watanabe 2012	6 tyg. vs 4 tyg. ³⁹	151 (35,2)	429	85 (23,9)	355	OR=1,72 (1,05; 2,83)	17 (50,0)	34	4 (17,4)	23	OR=4,75 (1,33; 16,92)	OR=0,36 (0,09; 1,42)	n/d	NIE
						RD=0,11 (0,01; 0,22)					RD=0,33 (0,10; 0,55)	RD=-0,22 (-0,47; 0,03)		
	10 tyg. vs 4 tyg. ⁴⁰	159 (42,3)	376	90 (25,4)	355	OR=2,16 (1,57; 2,96)	17 (50,0)	34	4 (17,4)	23	OR=4,75 (1,33; 16,92)	OR=0,45 (0,12; 1,69)	n/d	NIE
						RD=0,17 (0,10; 0,24)					RD=0,33 (0,10; 0,55)	RD=-0,16 (-0,40; 0,08)		
						RD=0,24 (0,15; 0,33)					RD=0,33 (0,10; 0,55)	RD=-0,09 (-0,33; 0,15)		
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową) – Indukcja														
GEMINI II (Sands 2017) vs Watanabe 2012	6 tyg. vs 4 tyg.	98 (45,8)	214	50 (34,2)	146	OR=1,62 (1,05; 2,51)	20 (58,8)	34	7 (30,4)	23	OR=3,27 (1,06; 10,01)	OR=0,50 (0,15; 1,65)	n/d	NIE
					RD=0,12 (0,01; 0,22)	RD=0,28 (0,03; 0,53)					RD=-0,16 (-0,43; 0,11)			
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

³⁹ dane dla badania GEMINI II z publikacji Sandborn 2013

⁴⁰ dane dla badania GEMINI II z publikacji Sands 2017 (metaanaliza post-hoc przeprowadzona przez autorów publikacji)

3.13.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

3.13.2.1. Remisja kliniczna

Porównanie metaanalizy wyników badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* względem metaanalizy wyników badań *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I* w ocenie remisji klinicznej u chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie dla WED względem ADA.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja

Badania (publikacja)	OBS	Badania dla WED					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI <150 punktów) – Indukcja														
Metaanaliza badań <i>GEMINI II (Sands 2017)</i> oraz <i>GEMINI III (Sands 2014)</i> vs metaanaliza badań <i>Watanabe 2012</i> i <i>CLASSIC I (Hanauer 2006)</i>	6 tyg. vs 4 tyg.	35 (21,9)	160	13 (10,3)	126	OR=2,56 (1,29; 5,11)	22 (24,7)	89	11 (11,7)	84	OR=2,15 (0,97; 4,77)	OR=1,19 (0,42; 3,41)	n/d	NIE
						RD=0,12 (0,04; 0,21)					RD=0,11 (0,001*; 0,23)	RD=0,01 (-0,13; 0,15)		
	10 tyg. vs 4 tyg. ⁴¹	34 (26,6)	128	19 (15,4)	123	OR=1,98 (1,06; 3,71)	22 (24,7)	89	11 (11,7)	84	OR=2,15 (0,97; 4,77)	OR=0,92 (0,33; 2,54)	n/d	NIE
						RD=0,11 (0,01; 0,21)					RD=0,11 (0,001*; 0,23)	RD=0,00 (-0,15; 0,15)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

*zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła -0,00, natomiast w celu wykonania porównania pośredniego konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0. W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników uzyskano wynik 0,001

⁴¹ dane z publikacji *Sands 2017* (metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji)

3.13.2.1. Odpowiedź kliniczna

W populacji chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa brak znamienych statystycznie różnic wykazano również w ocenie częstości występowania odpowiedzi klinicznej dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji. Odpowiedź analizowano zarówno jako obniżenie wyniku w skali CDAI względem wartości początkowych o co najmniej 100 punktów jak i o co najmniej 70 punktów.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja

Badania (publikacja)	OBS	Badania dla WED				OR/RD (95% CI)	Badania dla komparatorów				OR/RD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC			ADA		PLC			OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI \geq100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – Indukcja														
Metaanaliza badań GEMINI II (Sands 2017) oraz GEMINI III (Sands 2014) vs metaanaliza badań Watanabe 2012 i CLASSIC I (Hanauer 2006)	6 tyg. vs 4 tyg.	66 (41,3)	160	35 (27,8)	126	OR=1,80 (1,09; 2,97)	38 (42,7)	89	21 (25,0)	84	OR=2,20 (1,15; 4,21)	OR=0,82 (0,36; 1,86)	n/d	NIE
						RD=0,13 (0,02; 0,24)					RD=0,17 (0,04; 0,31)			
	10 tyg. vs 4 tyg. ⁴²	62 (48,4)	128	37 (30,1)	123	OR=2,18 (1,30; 3,67)	38 (42,7)	89	21 (25,0)	84	OR=2,20 (1,15; 4,21)	OR=0,99 (0,43; 2,27)	n/d	NIE
						RD=0,18 (0,06; 0,30)					RD=0,17 (0,04; 0,31)			
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI \geq70 punktów w porównaniu z wartością początkową) – Indukcja														
Metaanaliza badań GEMINI II oraz GEMINI III (EMA 2014) vs metaanaliza badań Watanabe 2012 i CLASSIC I (Hanauer 2006)	6 tyg. vs 4 tyg.	82 (53,2)	154	47 (38,8)	121	OR=1,77 (1,09; 2,88)	54 (60,7)	89	29 (34,5)	84	OR=2,89 (1,56; 5,36)	OR=0,61 (0,28; 1,34)	n/d	NIE
						RD=0,14 (0,02; 0,26)					RD=0,26 (0,12; 0,40)			
GEMINI III (EMA 2014) vs	10 tyg. vs 4 tyg.	29 (56,9)	51	20 (41,7)	48	OR=1,85 (0,83; 4,10)	54 (60,7)	89	29 (34,5)	84	OR=2,89 (1,56; 5,36)	OR=0,64 (0,23; 1,76)	n/d	NIE

⁴² dane z publikacji Sands 2017 (metaanaliza *post-hoc* przeprowadzona przez autorów publikacji)

Badania (publikacja)	OBS	Badania dla WED					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
metaanaliza badań Watanabe 2012 i CLASSIC I (Hanauer 2006)						RD=0,15 (-0,04; 0,35)					RD=0,26 (0,12; 0,40)	RD=-0,11 (-0,35; 0,13)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

*w badaniu CLASSIC I autorzy wskazują na 25% chorych, u których wystąpiło zdarzenie, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

3.14. Długookresowa ocena skuteczności wedolizumabu (badanie jednoramienne)

Na podstawie badania *GEMINI LTS* (fazy przedłużonej m.in. badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*) możliwe było przeprowadzenie długookresowej oceny skuteczności wedolizumabu, tj. w horyzoncie 2- oraz 3-letnim.

W badaniu tym uczestniczyła szeroka grupa chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniach *GEMINI II* oraz *GEMINI III* oraz chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem. Wszyscy chorzy w ramach badania otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie. Badanie *GEMINI LTS* zaprojektowano w celu długoterminowej oceny bezpieczeństwa. Warto w tym miejscu dodać, iż zgodnie z wynikami badania *GEMINI II*, w ocenie skuteczności dawkowania leku w ramach leczenia podtrzymującego, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy podaniem WED co 8 tygodni, a co 4 tygodnie. Dlatego też badanie to pozwala na ocenę profilu bezpieczeństwa wedolizumabu, w przypadku podawania go co 4 tygodnie, a więc podchodząc do analizy w sposób konserwatywny (przy leczeniu w sposób zintensyfikowany).

W ramach oceny skuteczności postanowiono przedstawić wyniki odnoszące się wyłącznie do populacji jak najbardziej zbliżonej do tej omawianej w ramach horyzontu rocznego, w którym wykonano porównanie pośrednie względem przyjętych komparatorów (badanie *GEMINI II*). W związku z powyższym analizie poddano grupę chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania *GEMINI II*. Co więcej możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem zalecanym w ChPL dla wedolizumabu, tj. WED podawany co 8 tygodni (populację tę włączono do analizy głównej – porównanie pośrednie względem ADA oraz INF).

Na podstawie dostępnych danych, skuteczność terapii oceniano na podstawie następujących punktów końcowych (do oceny skuteczności terapii użyto wskaźnika HB):

- ⊕ remisja kliniczna;
- ⊕ odpowiedź kliniczna;
- ⊕ zmiana wskaźnika HB z w porównaniu z wartością początkową.

Okres obserwacji w badaniu trwał maksymalnie 2 lata. Uwzględniając czas trwania leczenia w ramach badania *GEMINI II*, łączny czas trwania leczenia WED wynosił maksymalnie 3 lata. Wyniki zaprezentowano dla okresu odpowiadającemu maksymalnemu czasowi trwania leczenia w ramach Programu lekowego B.32 (2 lata leczenia) oraz wyniki dla 3 lat leczenia, stanowiącego całkowity okres obserwacji w badaniu *GEMINI LTS*, jako dodatkowy horyzont czasowy w przypadku dalszej kontynuacji leczenia.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Populacja ogólna

3.14.1.1. Remisja kliniczna

Remisję kliniczną w grupie w badaniu *GEMINI LTS*, którzy ukończyli uprzednio badanie *GEMINI II* po łącznej terapii WED trwającej 2 oraz 3 lata stwierdzono odpowiednio u ok. 68% oraz 39% chorych.

Warto w tym miejscu podkreślić, iż odsetki te odnosiły się do wszystkich chorych, którzy rozpoczęli badanie długookresowe, w tym chorych utraconych oraz chorych, u których do momentu przeprowadzenia analizy nie były dostępne wyniki końcowe.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie	OBS (łączny czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W) [^]	
		n (%)	N
Remisja kliniczna (HB ≤4 punkty)			
<i>GEMINI LTS</i>	2 lata (104 tyg.)	47 (68,1)*	69
	3 lata (152 tyg.)	27 (39,1)*	69
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna			

[^]w ramach leczenia podtrzymującego w badaniu *GEMINI II* chorzy otrzymywali WED co 8 tygodnie, natomiast w czasie badania *GEMINI LTS* co 4 tygodnie

*dane odczytane z wykresu

3.14.1.2. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną definiowaną jako obniżenie wskaźnika HB o co najmniej 3 punkty względem wartości początkowych po 2 oraz 3 latach całkowitego leczenia WED raportowano odpowiednio ok. 77% oraz 41% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W) [^]	
		n (%)	N
Odpowiedź kliniczna (obniżenie HB ≥ 3 punkty w porównaniu z wartością początkową)			
GEMINI LTS	2 lata (104 tyg.)	53 (76,8)*	69
	3 lata (152 tyg.)	28 (40,6)*	69
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna			

[^]w ramach leczenia podtrzymującego w badaniu GEMINI II chorzy otrzymywali WED co 8 tygodnie, natomiast w czasie badania GEMINI LTS co 4 tygodnie

*dane odczytane z wykresu

3.14.1.3. Ocena wskaźnika HB

Zmianę wskaźnika HB w porównaniu do wartości początkowych zaprezentowano wyłącznie w przeliczeniu na chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane. W czasie kolejnych lat terapii raportowano redukcję wyniku o odpowiednio 8,9 punktów (2 lata leczenia WED) oraz 9,6 punktów (3 lata leczenia WED).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową

Badanie	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W) [^]	
		Średnia (95% CI)	N
Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową			
GEMINI LTS	2 lata (104 tyg.)	-8,9 (-10,1; -7,7)	57
	3 lata (152 tyg.)	-9,6 (-11,2; -8,0)	29
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna			

[^]w ramach leczenia podtrzymującego w badaniu GEMINI II chorzy otrzymywali WED co 8 tygodnie, natomiast w czasie badania GEMINI LTS co 4 tygodnie

3.14.2. Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

3.14.2.1. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna u chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa po 2 oraz 3 latach terapii WED wystąpiła u ok. 68% oraz 23% chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI II. Warto zauważyć, iż dane dla tej podgrupy chorych dotyczyły niewielkiej grupy chorych co mogło wpłynąć na ostateczne wyniki.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W)^	
		n (%)	N
Remisja kliniczna (HB ≤4 punkty)			
GEMINI LTS	2 lata (104 tyg.)	27 (67,5)*	40
	3 lata (152 tyg.)	9 (22,5)*	40
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna			

^w ramach leczenia podtrzymującego w badaniu *GEMINI II* chorzy otrzymywali WED co 8 tygodnie, natomiast w czasie badania *GEMINI LTS* co 4 tygodnie

*dane odczytane z wykresu

3.14.2.2. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną w badaniu *GEMINI LTS* raportowano u 75% oraz u ok. 28% chorych po 2 oraz 3 latach terapii WED, w przeliczeniu na wszystkich chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, którzy ukończyli badanie *GEMINI II*.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W)^	
		n (%)	N
Odpowiedź kliniczna (obniżenie HB ≥3 punkty w porównaniu z wartością początkową)			
GEMINI LTS	2 lata (104 tyg.)	30 (75,0)*	40
	3 lata (152 tyg.)	11 (27,5)*	40
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna			

^w ramach leczenia podtrzymującego w badaniu *GEMINI II* chorzy otrzymywali WED co 8 tygodnie, natomiast w czasie badania *GEMINI LTS* co 4 tygodnie

*dane odczytane z wykresu

3.14.2.3. Ocena wskaźnika HB

Zmianę wskaźnika HB w porównaniu do wartości początkowych zaprezentowano wyłącznie w przeliczeniu na chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane. Raportowano redukcję wyniku względem wartości początkowych o 8,5 punktów (po 2 latach terapii) oraz 8,6 punktów (po 3 latach terapii).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową

Badanie	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W) [^]	
		Średnia (95% CI)	N
Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową			
<i>GEMINI LTS</i>	2 lata (104 tyg.)	-8,5 (-10,0; -6,9)	32
	3 lata (152 tyg.)	-8,6 (-11,2; -6,1)	11
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna			

[^]w ramach leczenia podtrzymującego w badaniu *GEMINI II* chorzy otrzymywali WED co 8 tygodnie, natomiast w czasie badania *GEMINI LTS* co 4 tygodnie

3.15. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leczenia standardowego – leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie)

Ocenę profilu bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie wyników badania *GEMINI II* (WED vs PLC). Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Z uwagi na brak wyników w podziale na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa z zachowaniem prawidłowej randomizacji oraz w podziale na dawkowanie w leczeniu podtrzymującym (WED co 8 lub co 4 tygodnie), wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego z badań *GEMINI II* zaprezentowano wyłącznie dla populacji ogólnej.

Oceny dokonano na podstawie wyłącznie okresu obserwacji obejmującego leczenie podtrzymujące (od 6. tygodnia do 52. tygodnia trwania badania).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Populacja ogólna

3.15.1.1. Zgony

Na podstawie badania *GEMINI II* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania zgonów w grupie WED i PLC po 46 tygodniach trwania terapii podtrzymującej.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 48.

Częstość występowania zgonów, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS*	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	1 (0,6)	154	0 (0,0)	153	7,34 (0,15; 369,98)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

*ocena w 52. tygodniu trwania badania u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną

3.15.1.2. Działania niepożądane

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy WED i PLC odnośnie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 49.

Częstość występowania działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS*	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane ogółem								
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	5 (3,2)	154	4 (2,6)	153	1,25 (0,33; 4,75)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
Ciężkie działania niepożądane ogółem – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych								
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	4 (2,6)	154	1 (0,7)	153	4,05 (0,45; 36,69)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Działania niepożądane								
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	63 (40,9)	154	51 (33,3)	153	1,38 (0,87; 2,20)	0,08 (-0,03; 0,18)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS*	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych								
GEMINI II (EMA 2014)	46 tyg.	54 (35,1)	154	47 (30,7)	153	1,22 (0,76; 1,96)	0,04 (-0,06; 0,15)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

*ocena w 52. tygodniu trwania badania u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną

3.15.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy WED i PLC odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zakażeń w czasie 46-tygodniowego leczenia podtrzymującego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 50.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS*	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem								
GEMINI II (Sandborn 2013)	46 tyg.	28 (18,2)	154	23 (15,0)	153	1,26 (0,69; 2,30)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych								
GEMINI II (EMA 2014)	46 tyg.	12 (7,8)	154	10 (6,5)	153	1,22 (0,51; 2,91)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE
Ciężkie zakażenia**								
GEMINI II (Sandborn 2013)	46 tyg.	6 (3,9)	154	5 (3,3)	153	1,20 (0,36; 4,02)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

*ocena w 52. tygodniu trwania badania u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną

**ciężkie zakażenie definiowano zgodnie z MedDRA

3.15.1.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane występowały u większości chorych w czasie leczenia podtrzymującego. Co ważne różnic istotnych statystycznie nie stwierdzono pomiędzy chorymi leczonymi WED i PLC odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również w odniesieniu do poszczególnych grup zaburzeń i zdarzeń.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 51.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	46 tyg.	Ogółem	135 (87,7)	154	128 (83,7)	153	1,39 (0,73; 2,64)	0,04 (-0,04; 0,12)	NIE	
Zdarzenia niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych										
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	Ogółem	128 (83,1)	154	122 (79,7)	153	1,25 (0,70; 2,23)	0,03 (-0,05; 0,12)	NIE	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	Niedokrwistość	5 (3,2)	154	5 (3,3)	153	0,99 (0,28; 3,50)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	NIE	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	Kaszel	7 (4,5)	154	4 (2,6)	153	1,77 (0,51; 6,19)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	46 tyg.	Nowotwór złośliwy [^]	1 (0,6)	154	0 (0,0)	153	7,34 (0,15; 369,98)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	46 tyg.	Ogółem	69 (44,8)	154	64 (41,8)	153	1,13 (0,72; 1,77)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE	
		Zakażenie górnych dróg oddechowych ^{^^}	35 (22,7)	154	29 (19,0)	153	1,26 (0,72; 2,19)	0,04 (-0,05; 0,13)	NIE	
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	23 (14,9)	154	14 (9,2)	153	1,74 (0,86; 3,53)	0,06 (-0,01; 0,13)	NIE	
		Infekcja grypopodobna	7 (4,5)	154	7 (4,6)	153	0,99 (0,34; 2,90)	-0,0003 (-0,05; 0,05)	NIE	
		Zakażenie dróg moczowych	7 (4,5)	154	4 (2,6)	153	1,77 (0,51; 6,19)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE	
		Zapalenie oskrzeli	5 (3,2)	154	4 (2,6)	153	1,25 (0,33; 4,75)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE	
		Zapalenie zatok	5 (3,2)	154	4 (2,6)	153	1,25 (0,33; 4,75)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE	
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	46 tyg.	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa	0 (0,0)	154	0 (0,0)	153	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	46 tyg.	Zaostrzenie ChLC	25 (16,2)	154	29 (19,0)	153	0,83 (0,46; 1,49)	-0,03 (-0,11; 0,06)	NIE	
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	46 tyg.	Ból głowy	20 (13,0)	154	28 (18,3)	153	0,67 (0,36; 1,24)	-0,05 (-0,13; 0,03)	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GEMINI II (EMA 2014)		Zawroty głowy	8 (5,2)	154	6 (3,9)	153	1,34 (0,45; 3,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
GEMINI II (EMA 2014)	46 tyg.	Świąd	3 (1,9)	154	3 (2,0)	153	0,99 (0,20; 5,00)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
GEMINI II (Sandborn 2013)	46 tyg.	Nudności	18 (11,7)	154	18 (11,8)	153	0,99 (0,50; 1,99)	-0,0008 (-0,07; 0,07)	NIE
		Ból brzucha	15 (9,7)	154	18 (11,8)	153	0,81 (0,39; 1,67)	-0,02 (-0,09; 0,05)	NIE
GEMINI II (EMA 2014)	46 tyg.	Wymioty	9 (5,8)	154	13 (8,5)	153	0,67 (0,28; 1,61)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
		Biegunka	6 (3,9)	154	13 (8,5)	153	0,44 (0,16; 1,18)	-0,05 (-0,10; 0,01)	NIE
		Ropień odbytu	1 (0,6)	154	3 (2,)	153	0,33 (0,03; 3,18)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
		Przetoka odbytu	2 (1,3)	154	0 (0,0)	153	7,39 (0,46; 118,68)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
GEMINI II (Sandborn 2013)	46 tyg.	Ból stawów	17 (11,0)	154	21 (13,7)	153	0,78 (0,39; 1,54)	-0,03 (-0,10; 0,05)	NIE
GEMINI II (EMA 2014)		Ból pleców	14 (9,1)	154	7 (4,6)	153	2,09 (0,82; 5,32)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
GEMINI II (Sandborn 2013)	46 tyg.	Gorączka	18 (11,7)	154	23 (15,0)	153	0,75 (0,39; 1,45)	-0,03 (-0,11; 0,04)	NIE
GEMINI II (EMA 2014)		Zmęczenie	11 (7,1)	154	9 (5,9)	153	1,23 (0,50; 3,06)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE
GEMINI II (Sandborn 2013)		Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	154	0 (0,0)	153	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

*ocena w 52. tygodniu trwania badania u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną

^w grupie WED: rak podstawnkomórkowy skóry, rak piersi, rakowiak wyrostka robaczkowego oraz rak płaskonabłonkowy skóry; w grupie PLC: rak graniczny jajnika (niski potencjał złośliwości)

^^według EMA 2014 zdarzenie wystąpiło u 7 chorych z grupy badanej i 6 z grupy kontrolnej

3.16. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja (porównanie bezpośrednie)

W publikacjach do badań *GEMINI II* i *GEMINI III* dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa w czasie indukcji przedstawiono wyłącznie w populacji ogólnej dla 6 tygodni w badaniu *GEMINI II* oraz dla 10 tygodni w badaniu *GEMINI III*.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania ciężkich działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Populacja ogólna

3.16.1.1. Zgony

Zarówno w grupie WED, jak i PLC nie odnotowano żadnych zgonów w czasie 10 tygodni trwania badania *GEMINI III* (brak różnic między grupami).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 52.

Częstość występowania zgonów, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony ogółem								
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	0 (0,0)	209	0 (0,0)	207	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.16.1.2. Ciężkie działania niepożądane

Na podstawie wyników badania *GEMINI III* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania ciężkich działań niepożądanych w grupach WED i PLC.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 53.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane ogółem								
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	1 (0,5)	209	1 (0,5)	207	0,99 (0,06; 15,94)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.16.1.3. Działania niepożądane

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych ogółem w grupach WED i PLC w badaniu *GEMINI III*.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 54.

Częstość występowania działań niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane ogółem								
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	34 (16,3)	209	34 (16,4)	207	0,99 (0,59; 1,66)	-0,002 (-0,07; 0,07)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*ciężkie zakażenie definiowano zgodnie z MedDRA

3.16.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zakażeń nie raportowano również w porównaniu grup WED i PLC.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 55.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Punkt końcowy	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Ogółem	20 (9,1)	220	9 (6,1)	148	1,54 (0,68; 3,49)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		13 (6,2)	209	16 (7,7)	207	0,79 (0,37; 1,69)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Ciężkie zakażenia									
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Ogółem	1 (0,5)	220	2 (1,4)	148	0,33 (0,03; 3,71)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		2 (1,0)*	209	0 (0,0)	207	7,35 (0,46; 117,97)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	Ropień odbytu	1 (0,5)	209	0 (0,0)	207	7,32 (0,15; 368,86)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	1 (0,5)	209	0 (0,0)	207	7,32 (0,15; 368,86)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*zdarzenia zostały w pełni wyleczone w czasie trwania badania

3.16.1.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu porównywanych grupach na podstawie wyników obu badań (55-60%). Istotnie statystycznie różnice w wynikach badania *GEMINI III* pomiędzy WED i PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano w odniesieniu do występowania zakażenia dróg moczowych (różnica na korzyść PLC) oraz do występowania zaostrzenia ChLC (różnica na korzyść WED). Niemniej jednak zdarzenia te występowały u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 56.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Punkt końcowy	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Ogółem	124 (56,4)	220	88 (59,5)	148	0,88 (0,58; 1,34)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		117 (56,0)	209	124 (59,9)	207	0,85 (0,58; 1,26)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	220	0 (0,0)	148	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Zakażenia ogółem	34 (15,5)	220	26 (17,6)	148	0,86 (0,49; 1,50)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	Zapalenie nosogardzieli	9 (4,3)	209	8 (3,9)	207	1,12 (0,42; 2,96)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	15 (6,8)	220	11 (7,4)	148	0,91 (0,41; 2,04)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		9 (4,3)	209	5 (2,4)	207	1,82 (0,60; 5,52)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	Zakażenie dróg moczowych	6 (2,9)	209	0 (0,0)	207	7,50 (1,50; 37,52)	0,03 (0,004; 0,05)	NNH=33 (20; 250)	TAK
		Zakażenie żołądkowo-jelitowe	5 (2,4)	209	3 (1,4)	207	1,67 (0,39; 7,07)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Aftowe zapalenie jamy ustnej	4 (1,9)	209	3 (1,4)	207	1,33 (0,29; 6,00)	0,005 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>GEMINI III</i> (Sands 2014)	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	Niedokrwistość	5 (2,4)	209	1 (0,5)	207	5,05 (0,58; 43,59)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Punkt końcowy	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Zaostrzenie ChLC	15 (6,8)	220	11 (7,4)	148	0,91 (0,41; 2,04)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		6 (2,9)	209	21 (10,1)	207	0,26 (0,10; 0,66)	-0,07 (-0,12; -0,03)	NNT=15 (9; 34)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Ból głowy	19 (8,6)	220	12 (8,1)	148	1,07 (0,50; 2,28)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		11 (5,3)	209	15 (7,2)	207	0,71 (0,32; 1,59)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	Zawroty głowy	5 (2,4)	209	4 (1,9)	207	1,24 (0,33; 4,70)	0,005 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Nudności	11 (5,0)	220	9 (6,1)	148	0,81 (0,33; 2,01)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		12 (5,7)	209	5 (2,4)	207	2,46 (0,85; 7,11)	0,03 (-0,005; 0,07)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	Ból brzucha	9 (4,3)	209	6 (2,9)	207	1,51 (0,53; 4,31)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Wymioty	9 (4,3)	209	5 (2,4)	207	1,82 (0,60; 5,52)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	Ból stawów	10 (4,8)	209	9 (4,3)	207	1,11 (0,44; 2,78)	0,004 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy	4 (1,9)	209	0 (0,0)	207	7,43 (1,04; 53,09)	0,02 (-0,002; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Gorączka	9 (4,1)	220	2 (1,4)	148	3,11 (0,66; 14,62)	0,03 (-0,005; 0,06)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		7 (3,3)	209	13 (6,3)	207	0,52 (0,20; 1,32)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Punkt końcowy	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)	Zmęczenie	6 (2,9)	209	2 (1,0)	207	3,03 (0,60; 15,19)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	6 tyg. (0 i 2 tyg.)	Reakcje związane z wlewem	6 (2,7)	220	7 (4,7)	148	0,56 (0,19; 1,72)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<i>GEMINI III (Sands 2014)</i>	10 tyg. (0, 2 i 6. tyg.)		4 (1,9)	209	2 (1,0)	207	2,00 (0,36; 11,04)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.17. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leków biologicznych – leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie)

Ocenę profilu bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego badania *GEMINI II* (WED) oraz badania *CHARM* (ADA). Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa WED względem INF. W badaniu *ACCENT I* dla INF profil bezpieczeństwa oceniano w grupach w zależności od przydzielonej interwencji, niemniej jednak bez względu na odpowiedź w 2. tygodniu badania. Natomiast w badaniu *GEMINI II* dla WED analizowano chorych wyłącznie z odpowiedzią w 4. tygodniu badania.

Z uwagi na brak odpowiednich wyników z badań dla WED dla populacji chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, porównanie względem komparatorów wykonano jedynie w oparciu o dane dla populacji ogólnej.

Okres obserwacji w badaniach obejmował wyłącznie okres leczenia podtrzymującego, tj. 46 tygodni (badanie *GEMINI II*) i 52 tygodnie (badanie *CHARM*), tj. ocena była wykonywana dla WED w 52. tygodniu trwania badania, a dla ADA w 56. tygodniu badania, jednakże bez uwzględnienia zdarzeń raportowanych w czasie okresu indukcyjnego (odpowiednio 6 i 4 tygodnie).

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Populacja ogólna

3.17.1.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ocena ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń ogółem na podstawie badań *GEMINI II* oraz *CHARM* wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między WED a ADA w odniesieniu do terapii podtrzymującej w populacji chorych ogółem.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS*	Badanie GEMINI II				Badania dla komparatorów				Wynik porównania pośredniego				
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem														
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	28 (18,2)	154	23 (15,0)	153	OR=1,26 (0,69; 2,30)	24 (9,2)	260	40 (15,3)	261	OR=0,56 (0,33; 0,96)	OR=2,25 (1,01; 5,03)	n/d	NIE
						RD=0,03 (-0,05; 0,11)					RD=-0,06 (-0,12; -0,005)	RD=0,09 (-0,01; 0,19)		
Ciężkie zakażenia														
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	6 (3,9)	154	5 (3,3)	153	OR=1,20 (0,36; 4,02)	7 (2,7)	260	9 (3,4)	261	OR=0,77 (0,28; 2,11)	OR=1,56 (0,32; 7,52)	n/d	NIE
						RD=0,01 (-0,04; 0,05)					RD=-0,01 (-0,04; 0,02)	RD=0,02 (-0,03; 0,07)		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*dla WED ocena w 52. tygodniu trwania badania, dla ADA ocena w 56. tygodniu badania, u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną

3.17.1.2. Zdarzenia niepożądane

Brak różnic istotnych statystycznie u chorych stosujących WED (badanie *GEMINI II*) względem ADA (badanie *CHARM*) raportowano również w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem. Także ocena poszczególnych zdarzeń tj. zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, zaostrzenia ChLC, zakażeń dróg moczowych, nudności, biegunki, bólu brzucha, bólu stawów, zmęczenia, gorączki, świądu czy bólu głowy nie wskazywała na występowanie znamienych statystycznie różnic między WED a ADA.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	OBS*	Badanie GEMINI II						Badania dla komparatorów						Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N						
Zdarzenia niepożądane ogółem																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	135 (87,7)	154	128 (83,7)	153	OR=1,39 (0,73; 2,64)	231 (88,8)	260	221 (84,7)	261	OR=1,44 (0,86; 2,41)	OR=0,97 (0,42; 2,20)	n/d	NIE		
						RD=0,04 (-0,04; 0,12)					RD=0,04 (-0,02; 0,10)					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	69 (44,8)	154	64 (41,8)	153	OR=1,13 (0,72; 1,77)	120 (46,2)	260	96 (36,8)	261	OR=1,47 (1,04; 2,09)	OR=0,77 (0,44; 1,36)	n/d	NIE		
						RD=0,03 (-0,08; 0,14)					RD=0,09 (0,01; 0,18)					
Zakażenie górnych dróg oddechowych																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	35 (22,7)	154	29 (19,0)	153	OR=1,26 (0,72; 2,19)	12 (4,6)	260	16 (10,0)	261	OR=0,74 (0,34; 1,60)	OR=1,70 (0,66; 4,42)	n/d	NIE		
						RD=0,04 (-0,05; 0,13)					RD=-0,02 (-0,05; 0,02)					
Zapalenie nosogardzieli																
GEMINI II (EMA 2014) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	23 (14,9)	154	14 (9,2)	153	OR=1,74 (0,86; 3,53)	29 (11,2)	260	18 (6,9)	261	OR=1,69 (0,92; 3,14)	OR=1,03 (0,40; 2,62)	n/d	NIE		
						RD=0,06 (-0,01; 0,13)					RD=0,04 (-0,01; 0,09)					

Badania (publikacja)	OBS*	Badanie GEMINI II						Badania dla komparatorów						Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N						
Zakażenie dróg moczowych																
GEMINI II (EMA 2014) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	7 (4,5)	154	4 (2,6)	153	OR=1,77 (0,51; 6,19)	11 (4,2)	260	4 (1,5)	261	OR=2,84 (0,89; 9,03)	OR=0,62 (0,11; 3,42)	n/d	NIE		
						RD=0,02 (-0,02; 0,06)					RD=0,03 (-0,002; 0,06)				RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	
Zaostrzenie ChLC																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	25 (16,2)	154	29 (19,0)	153	OR=0,83 (0,46; 1,49)	51 (19,6)	260	84 (32,2)	261	OR=0,51 (0,34; 0,77)	OR=1,63 (0,80; 3,33)	n/d	NIE		
						RD=-0,03 (-0,11; 0,06)					RD=-0,13 (-0,20; -0,05)				RD=0,10 (-0,01; 0,21)	
Ból głowy																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	20 (13,0)	154	28 (18,3)	153	OR=0,67 (0,36; 1,24)	25 (9,6)	260	15 (5,7)	261	OR=1,74 (0,90; 3,39)	OR=0,39 (0,16; 0,95)	n/d	NIE		
						RD=-0,05 (-0,13; 0,03)					RD=0,04 (-0,01; 0,08)				RD=-0,09 (-0,18; 0,002)	
Nudności																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	18 (11,7)	154	18 (11,8)	153	OR=0,99 (0,50; 1,99)	19 (7,3)	260	16 (6,1)	261	OR=1,21 (0,61; 2,40)	OR=0,82 (0,31; 2,16)	n/d	NIE		
						RD=-0,0008 (-0,07; 0,07)					RD=0,01 (-0,03; 0,05)				RD=-0,01 (-0,09; 0,07)	
Biegunka																
GEMINI II (EMA 2014) vs CHARM	46 tyg. vs 52 tyg.	6 (3,9)	154	13 (8,5)	153	OR=0,44 (0,16; 1,18)	10 (3,8)	260	15 (5,7)	261	OR=0,66 (0,29; 1,49)	OR=0,67 (0,18; 2,43)	n/d	NIE		

Badania (publikacja)	OBS*	Badanie GEMINI II						Badania dla komparatorów						Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N						
(Colombel 2007)						RD=-0,05 (-0,10; 0,01)					RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	RD=-0,03 (-0,10; 0,04)				
Ból brzucha																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	15 (9,7)	154	18 (11,8)	153	OR=0,81 (0,39; 1,67) RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	20 (7,7)	260	17 (6,5)	261	OR=1,20 (0,61; 2,34) RD=0,01 (-0,03; 0,06)	OR=0,68 (0,25; 1,82) RD=-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE		
Ból stawów																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	17 (11,0)	154	21 (13,7)	153	OR=0,78 (0,39; 1,54) RD=-0,03 (-0,10; 0,05)	27 (10,4)	260	23 (8,8)	261	OR=1,20 (0,67; 2,15) RD=0,02 (-0,03; 0,07)	OR=0,65 (0,26; 1,60) RD=-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE		
Zmęczenie																
GEMINI II (EMA 2014) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	11 (7,1)	154	9 (5,9)	153	OR=1,23 (0,50; 3,06) RD=0,01 (-0,04; 0,07)	11 (4,2)	260	6 (2,3)	261	OR=1,88 (0,68; 5,15) RD=0,02 (-0,01; 0,05)	OR=0,65 (0,17; 2,55) RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE		
Gorączka																
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	46 tyg. vs 52 tyg.	18 (11,7)	154	23 (15,0)	153	OR=0,75 (0,39; 1,45) RD=-0,03 (-0,11; 0,04)	14 (5,4)	260	14 (5,4)	261	OR=1,00 (0,47; 2,15) RD=0,0002 (-0,04; 0,04)	OR=0,75 (0,27; 2,05) RD=-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE		
Świąd																
GEMINI II (EMA 2014) vs CHARM	46 tyg. vs 52 tyg.	3 (1,9)	154	3 (2,0)	153	OR=0,99 (0,20; 5,00)	3 (1,2)	260	0 (0,0)	261	OR=7,48 (0,77; 72,18)	OR=0,13 (0,01; 2,14)	n/d	NIE		

Badania (publikacja)	OBS*	Badanie <i>GEMINI II</i>					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
(Colombel 2007)						RD=-0,0001 (-0,03; 0,03)					RD=-0,01 (-0,04; 0,01)	RD=0,01 (-0,03; 0,05)		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*dla WED ocena w 52. tygodniu trwania badania, dla ADA ocena w 56. tygodniu badania, u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną

3.18. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja (porównanie pośrednie)

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *GEMINI II* lub *GEMINI III* (WED vs PLC) z wynikami badania *Watanabe 2012* (ADA vs PLC). Na podstawie odnalezionych badań niemożliwe było porównanie wyników po okresie indukcji względem infliksymabu, ponieważ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dla INF oceniających pełny okres indukcji.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- częstość występowania zgonów;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Z uwagi na brak odpowiednich wyników z badań dla WED dla populacji chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, porównanie względem komparatorów wykonano jedynie w oparciu o dane dla populacji ogólnej.

Okres obserwacji w badaniach wynosił 6 tygodni dla badania *GEMINI II*, 10 tygodni w badaniu *GEMINI III* oraz 4 tygodnie w badaniu *Watanabe 2012*.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Populacja ogólna

3.18.1.1. Zgony

Na podstawie dostępnych danych nie stwierdzono występowania zgonów u chorych w okresie indukcji w żadnej z grup w badaniach *GEMINI III* oraz *Watanabe 2012*. Różnice między WED a ADA nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 59.

Częstość występowania zgonów, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja

Badania (publikacja)	OBS	Badania dla WED					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zgony ogółem														
<i>GEMINI III (Sands 2014) vs Watanabe 2012</i>	10 tyg. vs 4 tyg.	0 (0,0)	209	0 (0,0)	207	OR=n/o	(0,0)	34	(0,0)	23	OR=n/o	OR=n/o	n/d	NIE
						RD=0,00 (-0,01; 0,01)					RD=0,00 (-0,07; 0,07)	RD=0,00 (-0,07; 0,07)		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

3.18.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zakażeń również nie stwierdzono różnic znamiennych statystycznie między wedolizumabem a adalimumabem. Oceny WED dokonano zarówno na podstawie danych z badania *GEMINI II* oraz *GEMINI III*.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 60.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja

Badania (publikacja)	OBS	Badania dla WED						Badania dla komparatorów						Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N						
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem																
<i>GEMINI II (Sandborn 2013) vs Watanabe 2012</i>	6 tyg. vs 4 tyg.	20 (9,1)	220	9 (6,1)	148	OR=1,54 (0,68; 3,49)	3 (8,8)	34	2 (8,7)	23	OR=1,02 (0,16; 6,61)	OR=1,51 (0,20; 11,52)	n/d	NIE		
						RD=0,03 (-0,02; 0,08)					RD=0,001 (-0,15; 0,15)					
<i>GEMINI III (Sands 2014) vs Watanabe 2012</i>	10 tyg. vs 4 tyg.	13 (6,2)	209	16 (7,7)	207	OR=0,79 (0,37; 1,69)	3 (8,8)	34	2 (8,7)	23	OR=1,02 (0,16; 6,61)	OR=0,77 (0,10; 5,78)	n/d	NIE		
						RD=-0,02 (-0,06; 0,03)					RD=0,001 (-0,15; 0,15)					
Ciężkie zakażenia ogółem																
<i>GEMINI II (Sandborn 2013) vs Watanabe 2012</i>	6 tyg. vs 4 tyg.	1 (0,5)	220	2 (1,4)	148	OR=0,33 (0,03; 3,71)	1 (2,9)*	34	0 (0,0)	23	OR=5,35 (0,10; 290,47)	OR=0,06 (0,001; 6,50)	n/d	NIE		
						RD=-0,01 (-0,03; 0,01)					RD=0,03 (-0,06; 0,12)					
<i>GEMINI III (Sands 2014) vs Watanabe 2012</i>	10 tyg. vs 4 tyg.	2 (1,0)**	209	0 (0,0)	207	OR=7,35 (0,46; 117,97)	1 (2,9)	34	0 (0,0)	23	OR=5,35 (0,10; 290,47)	OR=1,37 (0,01; 176,69)	n/d	NIE		
						RD=0,01 (-0,01; 0,03)					RD=0,03 (-0,06; 0,12)					
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna																

*ropień w jamie brzusznej rozwinął się 25 dni po podaniu ostatniej dawki leku, w opinii badaczy zdarzenie to było prawdopodobnie niezwiązane z terapią ADA

**zdarzenia zostały w pełni wyleczone w czasie trwania badania

3.18.1.3. Zdarzenia niepożądane

Na podstawie badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* w porównaniu z wynikami badania *Watanabe 2012* nie wykazano różnic istotnych statystycznie między WED a ADA w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zakażeń ogółem w czasie leczenia indukcyjnego. Zdarzenia te występowały u zbliżonych odsetków chorych we wszystkich ww. badaniach.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 61.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja

Badania (publikacja)	OBS	Badania dla WED					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED		PLC		OR/RD (95% CI)	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem														
<i>GEMINI II (Sandborn 2013) vs Watanabe 2012</i>	6 tyg. vs 4 tyg.	124 (56,4)	220	88 (59,5)	148	OR=0,88 (0,58; 1,34)	20 (58,8)	34	12 (52,2)	23	OR=1,31 (0,45; 3,80)	OR=0,67 (0,21; 2,11)	n/d	NIE
						RD=-0,03 (-0,13; 0,07)					RD=0,07 (-0,20; 0,33)	RD=-0,10 (-0,38; 0,18)		
<i>GEMINI III (Sands 2014) vs Watanabe 2012</i>	10 tyg. vs 4 tyg.	117 (56,0)	209	124 (59,9)	207	OR=0,85 (0,58; 1,26)	20 (58,8)	34	12 (52,2)	23	OR=1,31 (0,45; 3,80)	OR=0,65 (0,21; 2,02)	n/d	NIE
						RD=-0,04 (-0,13; 0,06)					RD=0,07 (-0,20; 0,33)	RD=-0,11 (-0,39; 0,17)		
Zakażenia ogółem														
<i>GEMINI II (Sandborn 2013) vs Watanabe 2012</i>	6 tyg. vs 4 tyg.	34 (15,5)	220	26 (17,6)	148	OR=0,86 (0,49; 1,50)	5 (14,7)	34	2 (8,7)	23	OR=1,81 (0,32; 10,25)	OR=0,48 (0,08; 2,94)	n/d	NIE
						RD=-0,02 (-0,10; 0,06)					RD=0,06 (-0,11; 0,23)	RD=-0,08 (-0,27; 0,11)		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

3.19. Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu – populacja ogólna (badanie jednoramienne)

Długookresowa ocena wedolizumabu została przeprowadzona na podstawie badania *GEMINI LTS* (fazy przedłużonej m.in. badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*), w którym analizowano wyniki dla chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniach *GEMINI II* oraz *GEMINI III* oraz chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem. Wszyscy chorzy w ramach badania otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie. Dawkowanie WED związane było z celem badania, który zakładał przede wszystkim długoterminową ocenę bezpieczeństwa leku przy zintensyfikowaniu dawkowania (podejście konserwatywne), a także wpływu zwiększenia częstotliwości stosowania leku na chorego.

W ramach analizy bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych (N=1 349 chorych) dla podgrup wskazanych poniżej:

- ⊗ chorzy z badania *GEMINI II* (chorzy, którzy ukończyli oraz chorzy, którzy nie ukończyli badania) – N=726:
 - ⊗ leczeni PLC w indukcji;
 - ⊗ leczeni w indukcji WED, w terapii podtrzymującej WED w dawce co 4 tyg. (chorzy leczeni w indukcji w sposób zaślepiony i otwarty);
 - ⊗ leczeni w indukcji WED, w terapii podtrzymującej WED w dawce co 8 tyg. (chorzy leczeni w indukcji w sposób zaślepiony i otwarty);
- ⊗ chorzy, którzy ukończyli badanie *GEMINI III* – N=384:
 - ⊗ leczeni PLC;
 - ⊗ leczeni WED;
- ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio WED, zakwalifikowani do badania *GEMINI LTS* (N=231);
- ⊗ chorzy z badania II fazy (N=8).

W badaniu udział wzięło około 67% 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:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania ciężkich działań niepożądanych;

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

3.19.1. Zgon

Zgon nastąpił u nieznacznego odsetka chorych leczonych WED (0,3%). W publikacji nie podano informacji pozwalających na określenie przyczyn zgonu u chorych. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na długi okres obserwacji w badaniu, a tym samym większą możliwość zgonu z innych przyczyn niż związane z ChLC.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	WED	
		n (%)	N
Zgony			
<i>GEMINI LTS</i>	Do 3 lat	4 (0,3)	1349
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna			

3.19.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych (ok. 5%).

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 63.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane				
<i>GEMINI LTS</i>	Ogółem*	Do 3 lat	70 (5,2)	1349
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

*w ocenie badacza

3.19.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowano u około 42% chorych podczas 3-letniego okresu obserwacji.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 64.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
<i>GEMINI LTS</i>	Ogółem*	Do 3 lat	571 (42,3)	1349
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

*w ocenie badacza

3.19.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 31% chorych, w tym zakażenia dotyczyły ponad 8% chorych.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>GEMINI LTS</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Do 3 lat	420 (31,1)	1349
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS</i>	Zakażenia	Do 3 lat	113 (8,4)	1349
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

3.19.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości chorych (ok. 92%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: zaostrzenie objawów ChLC (ok. 26%), zapalenie nosogardzieli (ok. 21%), ból stawów (ok. 20%), ból głowy (ok. 19%), ból brzucha (ok. 18%), gorączka (ok. 13%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 12%). Pozostałe zdarzenia zgłaszano u maksymalnie 11% chorych. Co istotne, nie odnotowano

żadnego przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>GEMINI LTS</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Do 3 lat	1246 (92,4)	1349
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>GEMINI LTS</i>	Nowotwór złośliwy	Do 3 lat	6 (0,4)*	1349
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS</i>	Zaostrzenie objawów ChLC	Do 3 lat	356 (26,4)	1349
	Zapalenie nosogardzieli		288 (21,3)	1349
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		156 (11,6)	1349
	Zapalenie żołądka i jelit		105 (7,8)	1349
	Zapalenie zatok		110 (8,2)	1349
	Zakażenie oskrzeli		94 (7,0)	1349
	Zakażenia dróg moczowych		91 (6,7)	1349
	Objawy grypopodobne		91 (6,7)	1349
	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa		0 (0,0)	1349
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>GEMINI LTS</i>	Ból głowy	Do 3 lat	259 (19,2)	1349
	Zawroty głowy		88 (6,5)	1349
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>GEMINI LTS</i>	Kaszel	Do 3 lat	98 (7,3)	1349
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>GEMINI LTS</i>	Ból brzucha	Do 3 lat	245 (18,2)	1349
	Nudności		187 (13,9)	1349
	Biegunka		137 (10,2)	1349
	Wymioty		145 (10,7)	1349
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>GEMINI LTS</i>	Ból stawów	Do 3 lat	267 (19,8)	1349
	Ból pleców		108 (8,0)	1349
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>GEMINI LTS</i>	Zmęczenie	Do 3 lat	122 (9,0)	1349
	Gorączka		172 (12,8)	1349
	Reakcje w miejscu podania		59 (4,4)	1349

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

*po jednym przypadku: złośliwego nowotworu płuca, raka okrężnicy, raka podstawnokomórkowego, chłoniaka z komórek B, raka płaskonabłonkowego oraz złośliwego nowotworu wątroby

3.20. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.21. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *PRAC 2018, PRAC 2016a, PRAC 2016b, PRAC 2015;*
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®;*
- ⊗ *FDA 2018;*
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

3.21.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono cztery dokumenty wydane przez PRAC odnoszące się do wedolizumabu.

W dokumencie wydanym przez PRAC 9 lipca 2015 r. (*PRAC 2015*) Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny uzupełnił *Charakterystykę Produktu Leczniczego* informacjami dotyczącymi ostrych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji wraz z referencją do tego ostrzeżenia we fragmencie dotyczącym dawkowania i sposobie podania leku. Ponadto zleciła dodanie informacji na temat bólu kończyn jako nowego działania niepożądanego występującego często. W związku z powyższym warunki dopuszczenia do obrotu wedolizumabu powinny zostać dopasowane do zaleceń. Powyższe informacje zostały uwzględnione w najnowszej wersji dokumentu *ChPL Entyvio®* [58].

W obu dokumentach wydanych przez PRAC w 2016 r. (*PRAC 2016a* oraz *PRAC 2016b*) Komisja odniosła się do ryzyka występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych u chorych stosujących WED. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny przedstawił zbiorczą, szczegółową analizę wszystkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych związanych ze stosowaniem wedolizumabu, przy uwzględnieniu dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych, zgłoszeń i dostępnej literatury. Ponadto zaleciła przeanalizowanie potencjalnych patofizjologicznych mechanizmów działania wedolizumabu, odpowiedzialnych za powstawianie uszkodzeń wątroby oraz rozważenie konieczności odpowiedniego uaktualnienia *Charakterystyki Produktu Leczniczego* i planu zarządzania ryzykiem.

Zaleciła również dodanie do kwestionariusza kontrolnego dla badań klinicznych i porejestacyjnych punktów odnoszących się do oceny zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oraz zapalenia wątroby o charakterze autoimmunologicznym.

W dokumencie z 2018 roku komisja odniosła się do analizy bezpieczeństwa wedolizumabu w ramach PSUR. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny uzupełnił *Charakterystykę Produktu Leczniczego* informacjami dotyczącymi zapalenia płuc oraz niewyraźnego widzenia, które stanowią działania niepożądane występujące bardzo rzadko. Powyższe informacje zostały uwzględnione w najnowszej wersji dokumentu *ChPL Entyvio®*. Ponadto Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny przedstawił zbiorczą, szczegółową analizę wszystkich przypadków gruźlicy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz reakcji anafilaktycznych oraz rozważył konieczność odpowiedniego uaktualnienia ChPL w tym zakresie.

3.21.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.21.2.1. 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 (np. adrenalinę i leki przeciwhistaminowe). 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, w celu zminimalizowania zagrożenia, można rozważyć zastosowanie premedykacji (np. lekiem przeciwhistaminowym, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem) 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 ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej, rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama (JCV, ang. *John Cunningham virus*).

Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, 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 z ChLC 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 cholerze. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznany. 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.

Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna

U niektórych chorych indukcja remisji ChLC może trwać do 14 tygodni. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, szczególnie u chorych z rozpoznaną wcześniej ciężką, czynną postacią ChLC nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Zgodnie z analizami eksploracyjnymi podgrup pochodzącymi z badań klinicznych przeprowadzanych u chorych z ChLC, wedolizumab podawany chorym nieotrzymującym jednocześnie kortykosteroidów, może być mniej skuteczny w indukcji remisji ChLC w porównaniu z chorymi otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy (niezależnie od jednoczesnego stosowania immunomodulatorów).

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.

3.21.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Wedolizumab oceniany był w trzech badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z udziałem chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*GEMINI I*) lub z ChLC (*GEMINI II* i *GEMINI III*). W dwóch kontrolowanych badaniach (*GEMINI I* i *II*), w których uczestniczyło 1434 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 *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 oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 67.

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
	Zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia w obrębie oka	Niewyraźne widzenie	Bardzo rzadko
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
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	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 jego 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 pacjentorok 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, posocznicę (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem), posocznicę 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 ciągłe leczenie wedolizumabem wykryto przeciwciała przeciwko wedolizumabowi w trakcie leczenia). U dziewięciu 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.

3.21.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2018 roku zamieszczono informację, że stosowanie wedolizumabu u chorych z ChLC 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 wedolizumabu 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, zapalenia opon mózgowych wywołanego przez bakterie *Listeria*, posocznicy wywołanej pałeczkami *Salmonella*, lambiozy, zapalenia jelita wywołanego cytomegalowirusem.

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 JC. Zakażenie to występuje u chorych z obniżoną odpornością.

Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, 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, 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 nie zgłaszano przypadków zwiększenia stężenia aminotransferaz i/lub bilirubiny u chorych stosujących wedolizumab. Jednoczesne zwiększenie stężenia aminotransferaz i bilirubiny bez występowania udowodnionej przeszkody 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 962 chorych z ChLC uczestniczących w badaniach klinicznych, zdarzenia niepożądane występowały u 55% chorych leczonych wedolizumabem i 47% chorych stosujących PLC, zaś ciężkie zdarzenia niepożądane występowały odpowiednio u 12% i 9% 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 z ChLC lub WZJG) najczęściej (u co najmniej 3% chorych stosujących WED) raportowano występowanie (odpowiednio w grupie WED i PLC) następujących zdarzeń: zapalenie nosogardzieli (13,0% vs 7,1%), ból głowy (12,0% vs 11,1%), ból stawów (12,0% vs 10,1%), nudności (9,0% vs 8,1%), gorączka (9,0% vs 7,1%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,0% vs 6,1%), zmęczenie (6,0% vs 3,0%), kaszel (5,0% vs 3,0%) zapalenie oskrzeli (4,0% vs 3,0%), grypa (4,0% vs 2,0%), ból pleców (4,0% vs 3,0%), wysypka (3,0% vs 2,0%), świąd (3,0% vs 1,0%), zapalenie zatok (3,0% vs 1,0%), ból gardła (3,0% vs 1,0%), ból kończyn (3,0% vs 1,0%).

3.21.4. 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 kwietnia 2018 roku [59]. 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.

Tabela 68.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia (≥10 przypadków)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	481	Zapalenie płuc (52), sepsa (27), zakażenie bakterią <i>Clostridium difficile</i> (22), ropień (19), zakażenie błony śluzowej nosa i gardła (16), zakażenie dróg moczowych (15)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	146	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	66	Niedokrwistość (16), trombocytopenia (11)
Zaburzenia układu immunologicznego	72	Nadwrażliwość (26), reakcja anafilaktyczna (16)
Zaburzenia endokrynologiczne	16	n/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	78	Obniżenie apetytu (22), odwodnienie (17)
Zaburzenia psychiczne	78	Splątanie (23), bezsenność (10)
Zaburzenia układu nerwowego	395	Ból głowy (131), zawroty głowy (50), parestezja (31), niedoczulica (ang. <i>hypoesthesia</i>) (25), zaburzenia pamięci (19), amnezja (15), zaburzenia skupienia uwagi (12)
Zaburzenia w obrębie oka	87	niewyraźne widzenie (32), uszkodzenie widzenia (10)
Zaburzenia ucha i błędnika	21	n/d
Zaburzenia serca	70	Kołatanie serca (13)
Zaburzenia naczyniowe	98	Zakrzepica żył głębokich (19), nadciśnienie (15)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	217	Duszność (53), zatorowość płucna (29), kaszel (30), ból jamy ustnej i gardła (16)
Zaburzenia żołądka i jelit	589	Choroba Leśniowskiego-Crohna (114), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (77), nudności (70), ból brzucha (67), biegunka (59), wymioty (39), niedrożność jelit (27), zapalenie trzustki (17), wzdęcia (15), ból górnej części brzucha (15), krwawienie z odbytu (13), zwężenie jelit (13), hematochezja (12), wrzody jamy ustnej (11), zatwardzenie (11), przetoka odbytu (10), zapalenie okrężnicy (10),
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	77	Polekowe uszkodzenie wątroby (13)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia (≥10 przypadków)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	273	Wysypka (40), pokrzywka (15), rumień (31), świąd (32), łysienie (18), wysypka świądowa (13), rumień guzowaty (13), nadmierna potliwość (13), łuszczyca (11)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	327	Ból stawów (156), ból mięśni (43), ból pleców (38), ból w kończynie (29), słabość mięśni (22), przetoka (16), obrzęk stawów (15), zespół toczeniopodobny (13), ból szyi (11), ból stawów (10), ból układu mięśniowo-szkieletowego (10)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	55	Ostre uszkodzenie nerek (14)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	96	Ciąża (70), poronienie (38)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	28	n/d
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	12	n/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	706	Nieskuteczność leku (173), zmęczenie (115), gorączka (80), pogorszenie stanu zdrowia (41), pogorszenie kondycji (24), złe samopoczucie (32), ból w klatce piersiowej (32), ból (32), zdarzenie niepożądane (18), obniżony czas reakcji na lek (50), astenia (32), dreszcze (21), nieprawidłowe samopoczucie (21), zgon (19), dyskomfort w klatce piersiowej (14), obrzęk obwodowy (13), brak odpowiedzi na leczenie (11)
Badania diagnostyczne	261	Zmniejszenie masy ciała (32), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (28), podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (18), Zwiększenie masy ciała (16) podwyższony poziom białka C-reaktywnego (15), podwyższone ciśnienie krwi (15), podwyższone tętno (15)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	236	Podanie leku poza wskazaniami zarejestrowanymi (100), reakcja związana z infuzją (21), nieodpowiedni schemat podawania leku (16), podanie leku choremu w nieodpowiednim wieku (11), upadek (11)
Procedury medyczne i chirurgiczne	111	Kolektomia (26), zabieg operacyjny (20), hospitalizacja (14), resekcja jelita (13)
Uwarunkowania społeczne	10	n/d
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	2	n/d
Ogółem		4 608

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (706 przypadki), zaburzenia żołądka i jelit (589 przypadków), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (481 przypadki) oraz zaburzenia układu nerwowego (395 przypadki). Biorąc pod uwagę poszczególne zdarzenia niepożądane, najczęściej raportowano: nieskuteczność leku (173 zdarzeń), chorobę Leśniowskiego-Crohna (114 zdarzeń), zmęczenie (115 zdarzeń), ból stawów (156 zdarzeń), ból głowy (131 zdarzeń),

gorączkę (80 zdarzeń), podanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi (100 zdarzeń), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (77 zdarzeń), nudności (70 zdarzeń).

4. Ograniczenia

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

- ⊕ porównanie wedolizumabu względem leczenia standardowego przeprowadzono w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC, bez wyodrębnienia umiarkowanego nasilenia choroby, dla którego wyłącznie terapia ta stanowiła komparator. Sposób prezentacji opublikowanych wyników z badań dla WED uniemożliwił ograniczenie oceny wyłącznie do tej subpopulacji chorych. W badaniu *GEMINI II* i *GEMINI III* uczestniczyli chorzy z aktywnością choroby wg skali CDAI odpowiednio od 220 do 450 punktów i od 220 do 400 punktów. Wiadomym było natomiast, iż chorych z wynikiem ≤ 330 punktów uczestniczyło w badaniu *GEMINI II* około 55%, a w badaniu *GEMINI III* – 63-71%. Zasadnym jest zatem założenie, że chorzy z umiarkowanym nasileniem choroby (CDAI < 300 punktów) stanowili co najmniej połowę włączonych do badań populacji chorych. Biorąc pod uwagę powyższe, należy mieć na uwadze, iż w ramach porównania WED vs leczenie standardowe analizowana była szersza populacja chorych, jednak nie powinno to stanowić znaczącego ograniczenia analizy oraz zmienić wnioski na temat wysokiej skuteczności wedolizumabu;
- ⊕ porównanie wedolizumabu względem inhibitorów TNF-alfa (ADA, INF) wybranych jako komparatory, możliwe było wyłącznie na podstawie porównania pośredniego wykonanego poprzez wspólną referencję – placebo. Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa WED vs ADA wykonano zarówno dla indukcji + leczenia podtrzymującego, jak również w celach uzupełniających analizę samej indukcji w populacji chorych ogółem. W subpopulacji chorych nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oceniono tylko skuteczność tych terapii. Z uwagi na niewielką liczbę dostępnych danych klinicznych dla INF, możliwe było wykonanie porównania pośredniego wyłącznie dla oceny skuteczności leczenia okresu indukcji + leczenia podtrzymującego u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa;
- ⊕ nie jest dostępna charakterystyka wyjściowa dla analizowanych grup chorych z badania *ACCENT I* oraz dla subpopulacji chorych nieleczonych inhibitorami TNF-alfa z badania *GEMINI II*. W związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie pełnej

oceny homogeniczności badań, w szczególności badań *GEMINI II* i *ACCENT I*, jak również oceny homogeniczności subpopulacji chorych nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. W przypadku badań *GEMINI II* i *ACCENT I* ocenie poddano jedynie dane dotyczące metodyki, interwencji i ocenianych punktów końcowych, które były spójne w obu badaniach. Ponadto na podstawie szczegółowej oceny homogeniczności uznano, iż homogeniczność badań *GEMINI II* z *GEMINI III*, *GEMINI II* z *CHARM* oraz badania *CLASSIC I* z badaniami *GEMINI II* i *GEMINI III* jest średnia, a badania *Watanabe 2012* względem badań *GEMINI II*, *GEMINI III* oraz badania *CLASSIC I* za niską (szczegółowa ocena homogeniczności przedstawiona w rozdziale 3.8.4);

- ⊗ odnotowano heterogeniczność wyników w badaniach *GEMINI II* oraz *GEMINI III* wykorzystanych do metaanalizy wyników dla WED vs PLC dla oceny odpowiedzi na leczenie (w związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych). Warto jednakże wspomnieć, iż w odnalezionych przeglądach systematycznych również wykonano metaanalizę wyników z powyższych badań (np. przegląd *Moćko 2016a*). Metaanalizę wyników obu tych badań przeprowadzono również w ramach analizy *post-hoc* w publikacji *Sands 2017*. Zasadność przeprowadzenia metaanalizy tych badań uznana została również przez NICE w 2015 roku [19];
- ⊗ 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 (szczegółowy opis stosowanego leczenia towarzyszącego zamieszczono w rozdziale 7.7);
- ⊗ w badaniu *GEMINI II* oddzielnie analizowano skuteczność leczenia indukcyjnego oraz indukcji i 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 związku z czym porównanie z PLC w 52. tygodniu, w odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa możliwa było wyłącznie w grupie chorych, którzy w indukcji otrzymali 2 dawki WED i u których zaobserwowano odpowiedź na to leczenie. W podobnym schemacie do leczenia podtrzymującego włączano chorych w badaniu *CHARM* (ADA vs PLC), tj. wszystkim chorych w ramach indukcji podano 2 dawki ADA. Zgodnie z praktyką kliniczną, do leczenia podtrzymującego inhibitorami TNF-alfa kwalifikują się wyłącznie chorzy, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną.

Dlatego też niniejsza analiza profilu bezpieczeństwa porównania WED vs PLC z badania *GEMINI II* oraz ADA vs PLC z badania *CHARM* niesie ze sobą ograniczenie związane z ekspozycją chorych na WED w pierwszych w tygodniach w grupie kontrolnej;

- ⊗ czas prowadzenia terapii indukcyjnej wedolizumabem wynosił w badaniu *GEMINI II* 6 tygodni. Z zapisów w ChPL dla WED wynika, że odpowiedź kliniczną w przypadku wedolizumabu uzyskuje się w ciągu 10 tygodni leczenia (po podaniu trzech dawek). Wyniki z badania *GEMINI II* dla populacji docelowej były dostępne wyłącznie po 6 tygodniach, tj. po podaniu 2 dawek WED. Uniemożliwiło to pełną ocenę leczenia indukcyjnego badanej interwencji, a tym samym wykazanie adekwatnych różnic względem PLC. W badaniu *GEMINI III* analizę zaprezentowano zarówno dla 6 jak i dla 10 tygodni leczenia (podanie pełnej terapii indukcyjnej, tj. 3 dawek WED). Na jej podstawie widoczne jest, iż kluczowym wydaje się ocena skuteczności WED po 10 tygodniach leczenia, gdzie remisję kliniczną uzyskał blisko dwukrotnie wyższy odsetek chorych niż w tygodniu 6.;
- ⊗ w badaniu *GEMINI II* do leczenia podtrzymującego zrandomizowano wyłącznie chorych, u których stwierdzono odpowiedź na standardowe leczenie WED w 6. tygodniu terapii indukcyjnej. Dlatego też w celu zachowania homogeniczności porównywanych badań, w III etapie przeglądu systematycznego włączono wyłącznie takie badania, z podobnym systemem kwalifikacji chorych do leczenia podtrzymującego. Jak wspomniano powyżej, takie postępowanie jest zgodnie z praktyką kliniczną, w ramach której do leczenia podtrzymującego inhibitorami TNF-alfa kwalifikują się wyłącznie chorzy, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną. W związku z powyższym do analizy nie włączono wyników dla drugiej części badania *Watanabe 2012*, gdyż do leczenia podtrzymującego kwalifikowano w nim chorych niezależnie od przypisanej interwencji w ramach indukcji (różne dawki ADA lub PLC). W badaniu *ACCENT I* powtórna randomizację przeprowadzono po podaniu tylko 1 dawki INF, tj. przedwcześnie w stosunku do pełnego cyklu leczenia w indukcji. Niemniej jednak taki schemat randomizacji był spójny ze schematem zastosowanym w badaniu *GEMINI II*. Warto podkreślić, iż w obu badaniach wszyscy chorzy otrzymali wszystkie podania wchodzące w skład pełnego etapu indukcji (jednak dopiero po wykonaniu randomizacji);
- ⊗ remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną w ramach badań eksperymentalnych oceniano wg skali CDAI, natomiast w badaniu długookresowym wg wskaźnika HB. W literaturze przeprowadzono porównania obu skal oraz wnioskowano o dodatniej

korelacji pomiędzy skalami [1, 30]. Należy podkreślić, że obie skale stanowią wiarygodny wskaźnik oceny skuteczności leczenia, a wnioski są spójne niezależnie od zastosowanej skali;

- ⊗ remisję kliniczną w badaniach *GEMINI II*, *GEMINI III*, *ACCENT I* oraz *CHARM* definiowano jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów, natomiast w badaniach *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I* jako uzyskanie wyniku według skali CDAI < 150 punktów. Niewielkie różnice w powyższym definiowaniu nie powinny wpłynąć na uzyskane wyniki i dalsze wnioskowanie;
- ⊗ w badaniu *GEMINI II* 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);
- ⊗ część chorych uwzględnionych w ocenie profilu bezpieczeństwa w badaniu *GEMINI LTS* było leczonych w indukcji w ramach badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* za pomocą PLC oraz WED w różnych schematach dawkowania;
- ⊗ w badaniu *GEMINI LTS* wszyscy chorzy stosowali wedolizumab co 4 tygodnie – dawka ta nie jest standardowym postępowaniem terapeutycznym oraz nie jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym. Dawka WED co 4 tygodnie według informacji z ChPL jest dopuszczalna w przypadku chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie. Postanowiono przedstawić dane z tego badania, z uwagi na niewielką liczbę dowodów dla populacji docelowej w ocenie długookresowego stosowania WED. Ponadto, uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla częściej stosowanej dawki, czyli dawki o potencjalnie większej toksyczności, jest zgodne z podejściem konserwatywnym. W ramach analizy długookresowej skuteczności możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem zalecanym w ChPL dla wedolizumabu, tj. WED podawany co 8 tygodni (populację tę włączono do analizy głównej – porównanie pośrednie względem ADA oraz INF);
- ⊗ część wyników do badań *GEMINI II* i *GEMINI III* zaprezentowanych w niniejszym raporcie pochodziła z analizy *post-hoc* (publikacja *Sands 2017*). Pomimo niższej jakości takich danych (brak stratyfikacji oraz niższa liczebność grup), podjęto decyzję o ich przedstawieniu, ponieważ umożliwiły na wykonanie porównania skuteczności

leczenia z badania *GEMINI II* w indukcji po podaniu wszystkich 3 dawek leczenia indukcyjnego, tj. po 10 tygodniach leczenia (dane niedostępne na podstawie głównej publikacji do badania);

- ⊗ część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności;
- ⊗ w badaniach włączonych do analizy oceniających indukcję + leczenie podtrzymujące utracono stosunkowo wysoki odsetek chorych. W badaniu *GEMINI II* utracono (w zależności od przypisanej grupy) około 47-72% chorych (najwyższy odsetek dotyczył chorych leczonych placebo w badaniu *GEMINI II*, przy czym należy wskazać, że głównym powodem utraty chorych był brak skuteczności leczenia). W badaniach dla komparatorów utracono około 35% chorych (badanie *CHARM*) oraz 22% chorych (badanie *ACCENT I*). Utrata chorych w czasie fazy indukcyjnej była niewielka i nie przekraczała 10% we wszystkich analizowanych badaniach;
- ⊗ badanie *Watanabe 2012* zostało przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej liczbie chorych. Było to związane z analizą chorych z populacji japońskiej, w której wykazane jest niższe rozpowszechnienie chorób zapalnych jelit. Pomimo różnic w rozpowszechnieniu choroby, jej przebieg nie różni się w stosunku do populacji zachodnich, dlatego też włączenie badania dla populacji japońskiej nie powinno stanowić ograniczeń w odniesieniu do oceny skuteczności terapii [16];
- ⊗ w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających porównanie skuteczności praktycznej interwencji badanej z komparatorami;
- ⊗ podczas wyszukiwania badań klinicznych dla komparatorów nie odnaleziono długookresowych badań jednoramiennych umożliwiających porównanie WED z ADA lub z INF w co najmniej 2-letnim horyzoncie czasowym.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Podsumowanie oceny skuteczności

Ze względu na wnioskowaną populację chorych zarówno nieleczonych jak i leczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, podstawową analizę wykonano w oparciu o pełne populacje chorych w badaniach. Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla podgrupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, będących odzwierciedleniem chorych nowo włączanych do obecnego Programu lekowego B.32. Dla porównania z INF przedstawiono

jedynie wyniki w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, z uwagi na brak dostępnych danych dla chorych z populacji mieszanej.

Głównym celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa WED stosowanego w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego, stanowiących pełny schemat leczenia w ramach programu lekowego B.32. Ponadto dodatkowo przedstawiono wyniki wyłącznie dla okresu indukcji.

Ocena skuteczności wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie)

Populacja ogólna

Remisję kliniczną w 52. tygodniu terapii odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej WED w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 39% vs 22%). Długotrwała remisja kliniczna występowała u 21% chorych w grupie WED/WED oraz 14% chorych w grupie WED/PLC. Ponadto istotnie statystycznie wyższą skuteczność leczenia WED względem PLC w populacji chorych ogółem stwierdzono na podstawie częstości uzyskania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów (32% vs 16%) oraz odpowiedzi klinicznej (44% vs 30%), a także częstości zamknięcia sączących się przetok (41% vs 11%).

Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

W grupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa również raportowano istotnie statystycznie wyższe odsetki chorych w grupie WED/WED vs WED/PLC w ocenie remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED/WED a WED/PLC w odniesieniu do częstości występowania długotrwałej remisji klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Powyższe wyniki wskazują na wyższą skuteczność terapii WED vs leczenie standardowe w ocenie indukcji + leczenia podtrzymującego w odniesieniu do obu populacji chorych.

Ocena skuteczności wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja (porównanie bezpośrednie)

Populacja ogólna

Remisję kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej WED w 6., jak i 10. tygodniu leczenia. Wykonana metaanaliza badań *GEMINI II* i *GEMINI III* również wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami w 10. tygodniu leczenia (23% vs 12%). Odpowiedź kliniczną (redukcja CDAI ≥ 100 punktów) stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie WED względem grupy PLC zarówno w 6., jak i w 10. tygodniu (wyniki metaanaliz badań *GEMINI II* i *GEMINI III*). Stwierdzono również istotną statystycznie różnicę między grupami odnośnie zmiany stężenia CRP u chorych z nieprawidłową wartością początkową dla okresu obserwacji 10 tyg., na korzyść interwencji badanej. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED i PLC odnośnie oceny zmiany stężenia kalprotektyny po 6 tygodniach leczenia w badaniu *GEMINI III*.

Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

W grupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa istotne statystycznie różnice na korzyść WED raportowano zarówno w ocenie remisji klinicznej, jak i odpowiedzi klinicznej (redukcja CDAI ≥ 100 punktów lub o ≥ 70 punktów).

Ocena skuteczności wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie WED względem komparatorów ADA lub INF dla okresu indukcji + leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie badań *GEMINI II* (WED vs PLC) oraz *CHARM* (ADA vs PLC) i *ACCENT I* (INF vs PLC). Okres obserwacji w badaniu *GEMINI II* wynosił 52 tygodnie, w badaniu *ACCENT I* – 54 tygodnie, natomiast w badaniu *CHARM* – 56 tygodni.

Populacja ogólna

Remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów obserwowano u podobnego odsetka chorych w grupach leczonych WED i ADA (brak różnic istotnych statystycznie). Porównanie pośrednie odpowiedzi klinicznej, definiowanej jako redukcja wyniku w skali CDAI o co najmniej 100 punktów względem wartości początkowych,

przeprowadzone na podstawie wyników z badań *GEMINI II* oraz *CHARM* również nie wskazało na znamienne statystycznie różnice między analizowanymi grupami.

Brak istotnych statystycznie różnic między grupami WED i ADA odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania sączących się przetok.

Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

Podobnie jak dla populacji ogólnej, u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic między grupą WED a grupami kontrolnymi (ADA lub INF) w odniesieniu do remisji klinicznej oraz dla porównania pośredniego WED vs INF dla oceny remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Ocena odpowiedzi klinicznej definiowanej jako redukcja wyniku w skali CDAI o ≥ 100 punktów względem wartości początkowych również nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami WED oraz ADA lub INF.

Powyższe wyniki wskazują na nieróżniącą się skuteczność terapii WED vs ADA i INF w ocenie indukcji + leczenia podtrzymującego w odniesieniu do obu populacji chorych.

Ocena skuteczności wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja (porównanie pośrednie)

Ocenę remisji i odpowiedzi klinicznej w leczeniu indukcyjnym przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *GEMINI II* i *GEMINI III* (WED vs PLC) z wynikami z badań *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I* (ADA vs PLC). Odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego badania nie zawierały jednak danych, które umożliwiłyby porównanie wyników dla WED względem INF.

W badaniach dla ADA (badania *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I*) okres obserwacji wynosił 4 tygodnie (dawka w 0., 2. tygodniu). Okres obserwacji w badaniach *GEMINI II* oraz *GEMINI III* wynosił odpowiednio 6 tygodni i 10 tygodni (dawka WED w 0., 2. i 6. tygodniu). Należy podkreślić, iż bardziej miarodajne są wyniki dla WED po 10 tygodniach terapii, gdyż zgodnie z *ChPL Entyvio*®, leczenie indukcyjne WED polega na podaniu trzech dawek leku. Chorzy w badaniu *GEMINI II*, pomimo przedwczesnej oceny, byli leczeni zgodnie z dawkowaniem wskazanym w *ChPL Entyvio*®, gdyż otrzymali dawkę wedolizumabu również w 6. tygodniu. Na tej podstawie możliwa była analiza wyników dla 10 tygodni z badania

GEMINI II i przeprowadzenie metaanalizy dla tego okresu obserwacji, którą przedstawiono w oparciu o wyniki z publikacji *Sands 2017* (analiza *post-hoc*).

Populacja ogólna

Remisję kliniczną ocenianą dla WED w okresie obserwacji wynoszącym 6 oraz 10 tygodni odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i grupie ADA. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Podobnie, porównanie pośrednie WED względem ADA w odniesieniu do oceny odpowiedzi klinicznej (definiowanej jako redukcja wyniku w skali CDAI o ≥ 100 oraz o ≥ 70 punktów względem wartości początkowych), nie wykazało znamienych statystycznie różnic między grupami WED i ADA dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji.

Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

Oдноśnie remisji klinicznej ocenianej na podstawie metaanalizy wyników badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* względem metaanalizy wyników badań *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami WED i ADA.

Odpowiedź kliniczna (redukcja wyniku w skali CDAI o ≥ 100 oraz o ≥ 70 punktów względem wartości początkowych) również występowała u podobnego odsetka chorych w obu analizowanych grupach. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami WED i ADA dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji.

Długookresowa ocena skuteczności wedolizumabu (badanie jednoramienne)

Długookresową (2- i 3- letnią) ocenę skuteczności WED przeprowadzono na podstawie badania *GEMINI LTS*. Badanie to stanowi fazę przedłużoną m.in. badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*. W badaniu tym uczestniczyli także chorzy nieleczeni uprzednio WED. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie.

W celu przedstawienia wyników odnoszących się do populacji jak najbardziej zbliżonej do tej omawianej w ramach horyzontu rocznego, w którym wykonano porównanie pośrednie względem przyjętych komparatorów, analizie poddano grupę chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania *GEMINI II*. Ponadto, możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED

w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem zalecanym w *ChPL Entyvio*®, tj. WED podawany co 8 tygodni.

Populacja ogólna

Remisję kliniczną odnotowano u ok. 68% chorych po łącznej terapii WED trwającej 2 lata oraz ok. 39% po 3-letnim okresie obserwacji. Odsetki te odnosiły się do wszystkich chorych, którzy rozpoczęli badanie długookresowe, w tym chorych utraconych oraz chorych, u których do momentu przeprowadzenia analizy nie były dostępne wyniki końcowe.

Po 2 oraz 3 latach całkowitego leczenia WED odpowiedź kliniczną definiowaną jako obniżenie wskaźnika HB o co najmniej 3 punkty względem wartości początkowych odnotowano odpowiednio u ok. 77% oraz 41% chorych.

W czasie 2 lat terapii WED odnotowano redukcję wskaźnika HB w porównaniu do wartości początkowych o 8,9 punktów, natomiast w czasie 3 lat leczenia WED redukcja ta wynosiła 9,6 punktów. Zmianę wskaźnika HB w porównaniu do wartości początkowych zaprezentowano wyłącznie w przeliczeniu na chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane.

Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

W przypadku niewielkiej grupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, którzy ukończyli badanie *GEMINI II*, remisję kliniczną po 2 oraz 3 latach terapii WED odnotowano u ok. 68% oraz 23% chorych. Odpowiedź kliniczną raportowano natomiast u 75% oraz u ok. 28% chorych odpowiednio po 2 oraz 3 latach leczenia WED, w przeliczeniu na wszystkich chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, którzy ukończyli badanie *GEMINI II*.

Redukcja wskaźnika HB w porównaniu do wartości początkowych zaprezentowana wyłącznie w przeliczeniu na chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane wynosiła 8,5 punktów po 2 latach terapii oraz 8,6 punktów po 3 latach terapii.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego WED względem leczenia standardowego oraz porównania pośredniego badania *GEMINI II* (WED) oraz badania *CHARM* (ADA) – leczenie podtrzymujące, a także porównania bezpośredniego WED względem leczenia standardowego oraz porównania pośredniego wyników z badań

GEMINI II lub *GEMINI III* (WED vs PLC) z wynikami badania *Watanabe 2012* (ADA vs PLC) – indukcja. Nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa WED względem INF.

Porównanie WED względem leczenia standardowego, jak również porównanie WED względem ADA wykonano jedynie w oparciu o dane dla populacji ogólnej, gdyż nie odnaleziono odpowiednich wyników z badań dla WED dla populacji chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leczenia standardowego – leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie)

Okres obserwacji w badaniu *GEMINI II* obejmował wyłącznie okres leczenia podtrzymującego, tj. 46 tygodni.

Populacja ogólna

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami WED i PLC w odniesieniu do częstości występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leczenia standardowego – indukcja (porównanie bezpośrednie)

Okres obserwacji w badaniu *GEMINI II* wynosił 6 tygodni, w badaniu *GEMINI III* – 10 tygodni.

Populacja ogólna

W czasie 10 tygodni leczenia nie odnotowano żadnych zgonów w badaniu *GEMINI III* w żadnej z grup. Co więcej w grupie WED w porównaniu z grupą PLC nie raportowano znamienych statystycznie różnic w ocenie ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Jedyną istotną statystycznie różnicę na niekorzyść WED stwierdzono w występowaniu zakażeń dróg moczowych (3% vs 0%).

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leków biologicznych – leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie)

Okres obserwacji w badaniach obejmował wyłącznie okres leczenia podtrzymującego, tj. 46 tygodni (badanie *GEMINI II*) i 52 tygodnie (badanie *CHARM*), tj. ocena była wykonywana dla

WED w 52. tygodniu trwania badania, a dla ADA w 56. tygodniu badania, jednakże bez uwzględnienia zdarzeń raportowanych w czasie okresu indukcyjnego (odpowiednio 6 i 4 tygodnie).

Populacja ogólna

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami WED i ADA w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń ogółem.

Zdarzenie niepożądane ogółem występowały u podobnego odsetka chorych w obu analizowanych grupach. Znamiennej statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku oceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych, tj. zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zaostrzenie ChLC, zakażenie dróg moczowych, ból głowy, nudności, biegunka, ból brzucha, ból stawów, zmęczenie, gorączka czy świąd.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu względem leków biologicznych – indukcja (porównanie pośrednie)

Okres obserwacji w badaniu *GEMINI II* wynosił 6 tygodni, w badaniu *GEMINI III* – 10 tygodni, natomiast w badaniu *Watanabe 2012* – 4 tygodnie.

Populacja ogólna

W okresie indukcji nie odnotowano zgonów w żadnej z analizowanych grup chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zakażenia ogółem odnotowano u podobnego odsetka chorych w grupie WED i ADA. Nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie między grupami. Ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zakażeń ogółem w czasie leczenia indukcyjnego również nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami WED i ADA.

Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu – populacja ogólna (badanie jednoramienne)

Długookresową (do około 3 lat) ocenę bezpieczeństwa WED wykonano na podstawie badania *GEMINI LTS*. W ramach analizy bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych (N=1 349 chorych).

Ocena bezpieczeństwa trwająca do 3 lat wykazała występowanie zgonu u nieznacznego odsetka chorych leczonych WED (0,3%).

Ciężkie działania niepożądane obserwowano u ok. 5% chorych. U około 42% chorych odnotowano działania niepożądane. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 31% chorych. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze zaobserwowano u ponad 8% chorych.

Zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 92% chorych. Najczęściej obserwowano zaostrzenie objawów ChLC (ok. 26%), zapalenie nosogardzieli (ok. 21%), ból stawów (ok. 20%), ból głowy (ok. 19%), ból brzucha (ok. 18%), gorączkę (ok. 13%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 12%). Pozostałe zdarzenia zgłaszano u maksymalnie 11% chorych. Co istotne, nie odnotowano żadnego przypadku PML.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub terapii inhibitorami TNF-alfa wedolizumab stosowany w czasie indukcji + leczenia podtrzymującego wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu do leczenia standardowego oraz porównywalną skuteczność do ADA i INF, również w przypadku subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. Profil bezpieczeństwa wedolizumabu w porównaniu z komparatorami uznano za porównywalny.

Na podstawie uzyskanych wyników wnioskuje się, iż zasadnym jest stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej. Należy go uznać za skuteczną metodę leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na wyższą skuteczność wedolizumabu w porównaniu do leczenia standardowego oraz porównywalną skuteczność wedolizumabu względem inhibitorów TNF-alfa (adalimumabu oraz infliksymabu) w ocenie indukcji + leczenia podtrzymującego, jak również w samej indukcji. Należy dodatkowo wspomnieć, że wyniki uzyskane w czasie leczenia wedolizumabem są także istotne klinicznie. Profil bezpieczeństwa wedolizumabu uznano za porównywalny z profilem bezpieczeństwa komparatorów. Dane z badania długookresowego wskazują na utrzymującą się skuteczność leczenia w horyzoncie 2-letnim, a także akceptowalny profil bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu leku.

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 jednoramiennego badania długookresowego. Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie badań oraz grup chorych o jak najbardziej zbliżonych cechach i metodyce do badań dla WED. Niemniej jednak w ocenie homogeniczności badań zidentyfikowano pewne ograniczenia, dlatego też homogeniczność badań względem siebie określono jako średnią (badanie *GEMINI II* z *GEMINI III*, *GEMINI II* z *CHARM* oraz badania *CLASSIC I* z badaniami *GEMINI II* i *GEMINI III*) oraz niską (badanie *Watanabe 2012* względem badań *GEMINI II*, *GEMINI III* oraz względem badania *CLASSIC I*). Co więcej niemożliwe było przeprowadzenie pełnej oceny homogeniczności badań *GEMINI II* i *ACCENT I*, Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako wysoka. W analizie uwzględniono randomizowane badania kliniczne oraz 1 badanie długookresowe, jednoramienne. Należy zaznaczyć, że populacja chorych z ChLC o umiarkowanym do ciężkim nasileniu (wynik CDAI >220 punktów), opisana we wniosku refundacyjnym, jest spójna z populacją analizowaną w ramach badań włączonych do analizy. Chorzy uczestniczący w badaniach byli to chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa, co również odpowiada w pełni wnioskowanemu wskazaniu (w ramach Programu lekowego B.32). Jedynie dane dla INF były na tyle ograniczone, że pozwoliły na ocenę wyłącznie chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa (populacja odpowiadająca chorym nowo włączanym do Programu lekowego). Wyniki odnoszące się do 2- i 3-letniej oceny bezpieczeństwa WED dostępne były wyłącznie dla szerszej populacji chorych, niż wnioskowana. Niemniej jednak oceniane w ramach niniejszej analizy populacje chorych można uznać za reprezentatywne, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W ramach analizy dodatkowo przedstawiono dane dla subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Uznano, iż jest to szczególna grupa chorych nowo włączanych do Programu lekowego B.32. i warto jest przedstawić dane wyłącznie dla takich chorych. Warto podkreślić, iż dane dla każdej z podgrup analizowanych w raporcie były zbliżone oraz pozwalały sformułować spójne wnioski. Brak różnic statystycznych między WED a ADA lub INF w ocenie skuteczności leczenia, otrzymano niezależnie od populacji oraz okresu obserwacji. Warto również dodać, iż część wyników pochodziła z analizy *post-hoc* (m.in. dane dla 10 tygodni leczenia w ramach badania *GEMINI II*).

Ocenę profilu bezpieczeństwa w ramach leczenia podtrzymującego (badania RCT) przeprowadzono w grupach chorych poddanych randomizacji. W związku z metodyką badań

(selekcja chorych stosujących początkowo w ramach indukcji aktywne leczenie biologiczne) chorzy w grupach kontrolnych poddani byli wcześniejszej ekspozycji na lek, co mogło w pewien sposób wpłynąć na oceniany w dalszym okresie czasu profil bezpieczeństwa. Niemniej jednak w przypadku porównań pośrednich ograniczenie to było tożsame zarówno w przypadku badania dla WED jak i dla ADA, co nie powinno wpływać na wnioskowanie odnośnie różnic profilu bezpieczeństwa pomiędzy tymi interwencjami.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, w których 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 badań *GEMINI II* i *GEMINI III* włączonych do analizy. Na podstawie powyższych przeglądów wnioskowano o istotnie statystycznie wyższej skuteczności wedolizumabu względem placebo zarówno w indukcji jak i w leczeniu podtrzymującym. Ponadto w przeglądach *Kawalec 2016*, *Chandar 2015*, *Hazelwood 2015* oraz *Singh 2014* na podstawie przeprowadzonych porównań pośrednich wykazano zbliżoną skuteczność WED względem inhibitorów TNF-alfa: ADA i INF (stanowiące komparatory dla WED w niniejszej analizie), certolizumabu (CER) a także względem natalizumabu.

Ponadto wykazano, że wedolizumab jest dobrze tolerowany i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z PLC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania m.in. działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, a także występowania poszczególnych zdarzeń. Na podstawie wykonanych porównań pośrednich oraz metaanaliz sieciowych (w ramach przeglądów *Kawalec 2017*, *Mao 2017*, *Moćko 2017*, *Wheat 2017* oraz *Kawalec 2016*) wyniki wskazały na brak różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa dla WED również względem inhibitorów TNF-alfa (INF, ADA, GOL oraz CER) oraz UST. Wyniki zaprezentowane w opracowaniach wtórnych są zgodne z wnioskami niniejszej analizy co do skuteczności i profilu bezpieczeństwa WED.

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych odnaleziono trwające badania dla wedolizumabu. Wyniki tych badań mogą dostarczyć dodatkowych danych pozwalających na ocenę stosowania WED u chorych z populacji docelowej (po niepowodzeniu terapii standardowej i/lub terapii inhibitorami TNF-alfa), zarówno względem PLC, jak i innych leków biologicznych.

Wedolizumab jest lekiem o odmiennym niż inhibitory TNF-alfa mechanizmie działania, selektywnie działającym w obrębie jelit i potencjalnie umożliwiającym zapobieganie immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu działaniu wedolizumab stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w momencie stwierdzenia nieskuteczności leczenia standardowego jak i nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania inhibitorów TNF-alfa. Wykazana wyższa skuteczność WED względem leczenia standardowego oraz porównywalna skuteczność względem 2 refundowanych obecnie inhibitorów TNF-alfa wskazuje na w pełni uzasadnioną ścieżkę zastosowania alternatywnego (ze względu na mechanizm działania) leku u chorych z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem choroby, w szczególności gdy konieczny jest selektywny dobór terapii. Ponadto godnym uwagi jest fakt, iż w odróżnieniu od inhibitorów TNF-alfa, wedolizumab dzięki wiązaniu się z integryną $\alpha 4\beta 7$ ulegającą ekspresji na limfocytach T, selektywnie wychwytywanych w jelitach, hamuje aktywację procesów zapalnych bez wpływu na zdolności do indukcji reakcji odpornościowych w pozostałych częściach organizmu (Inhibitory TNF-alfa działają ogólnoustrojowo – oznacza to, że podanie ich związane jest z supresją układu odpornościowego w całym organizmie, nie tylko w obrębie ognisk zapalnych).

EMA wskazała, że badanie *GEMINI II* zaprojektowano zgodnie z zaleceniami EMA, tj. wyniki w fazie indukcji oraz fazie podtrzymania były analizowane jako 2 osobne badania. Ponadto EMA zwróciła również uwagę, iż do leczenia podtrzymującego kwalifikowano wyłącznie chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w fazie indukcji co jest zalecane w odniesieniu do badań oceniających leki stosowane w terapii nieswoistych zapalnych chorób jelit. EMA zaakceptowała także włączenie do badania dodatkowej grupy chorych, która była leczona wedolizumabem w sposób niezaślepiiony, aby zapewnić wystarczającą liczbę chorych konieczną do utrzymania mocy statystycznej badania. EMA uznała, że mimo pewnych ograniczeń (np. brak aktywnego leczenia, tj. inhibitora TNF-alfa w grupie kontrolnej) badania *GEMINI II* i *GEMINI III* są zaprojektowane w sposób prawidłowy. **Dodatkowo wskazała, że skuteczność wedolizumabu jest istotna klinicznie.**

Należy zaznaczyć, że analiza została przeprowadzona na podstawie najlepszych dostępnych danych i, mimo opisanych ograniczeń, pozwala dokonać spójnej i wiarygodnej oceny.

Analitycy EMA zwracają uwagę na wyniki skuteczności osiągnięte w 6. tygodniu leczenia WED w ramach badania *GEMINI II*, na podstawie których nie otrzymywano istotnych statystycznie różnic względem PLC. Jednocześnie wskazują na istotnie wyższą skuteczność

leku, która została udowodniona w 10. tygodniu leczenia w indukcji oraz w trakcie pełnego cyklu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące). Natomiast zgodnie z rekomendacją wydaną przez NICE w 2015 roku [19], zalecanym przez ekspertów klinicznych okresem obserwacji do oceny skuteczności leczenia w indukcji jest 10-14 tygodni. Co więcej zgodnie z zapisami we wnioskowanym Programie lekowym dla WED, ocena skuteczności leczenia indukcyjnego powinna być wykonywana między 10. a 14. tygodniem leczenia, zatem ocenę po 10 tygodniach można uznać za najbardziej właściwą, a ocenę po 6 tygodniach za przedwczesną. W związku z powyższym wyniki dla 6-tygodniowego okresu obserwacji (pozwalające na ocenę skuteczności jedynie 2 dawek leku⁴³), nie mogą stanowić wystarczającej podstawy do wnioskowania o skuteczności WED.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wedolizumab zagwarantowałby chorym z ChLC, dostęp do zaawansowanej terapii o innowacyjnym, selektywnym działaniu. Dostępność nowej skutecznej opcji terapeutycznej (zalecanej w międzynarodowych wytycznych klinicznych) stanowi dodatkową korzyść dla chorego, dzięki której może on osiągnąć zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego czy uniknąć powstania powikłań. Co więcej finansowanie wedolizumabu również u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym umożliwi dostęp do wysoko skutecznej terapii chorym, którzy nie kwalifikowali się do tej pory do leczenia biologicznego. Warto bowiem podkreślić, że u chorych z umiarkowanym nasileniem choroby objawy zaostrzenia mogą być na tyle intensywne, aby uniemożliwiać normalne funkcjonowanie, wpływając na obniżenie jakości życia chorych, a także mogą prowadzić do powstawania powikłań. Mając na uwadze powyższe aspekty, objęcie finansowaniem również tej grupy chorych jest z klinicznego punktu widzenia niezwykle istotne.

Warto dodać, iż chorzy cierpiący na przewlekłe zapalne choroby jelit, tj. ChLC lub WZJG, bardzo często narażeni są na długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, znanych licznymi i często występującymi działaniami niepożądanymi. Zgodnie z wynikami zaprezentowanymi na podstawie odnalezionych badań klinicznych, leczenie WED prowadzi do pożądanej zmiany w odniesieniu do konieczności podawania kortykosteroidów. Po pełnym cyklu terapii WED u chorych w istotnym stopniu możliwe było zaprzestanie stosowania lub zmniejszenie dawkowania tych leków, w porównaniu do grupy placebo. Skuteczne leczenie niewątpliwie ułatwia chorym podejmowanie aktywności zawodowej i wykonywanie codziennych

⁴³ zgodnie z ChPL, faza indukcji obejmuje podanie 3 dawek oraz ich ocenę po 10 tygodniach

czynności, co jest szczególnie istotne ze względu na fakt, iż zapadalność na ChLC dotyczy szczególnie ludzi młodych (15.-25. r.ż.), rozpoczynających dopiero życie zawodowe i społeczne [16]. Dlatego też należy dążyć do dostępności szeregu leków o zaawansowanym mechanizmie działania, tak aby w jak najlepszy sposób można było dobrać odpowiednią terapię do chorego.

W ramach podsumowania warto dodać, iż pomimo wskazywanych ograniczeń w zakresie dowodów czy możliwości porównań względem technologii opcjonalnych, wedolizumab uzyskał szereg pozytywnych rekomendacji dotyczących jego finansowania w innych krajach tj. Francja, Kanada, Wielka Brytania czy Australia [5, 10, 13, 21], co świadczy o dużym znaczeniu klinicznym ocenianej technologii.

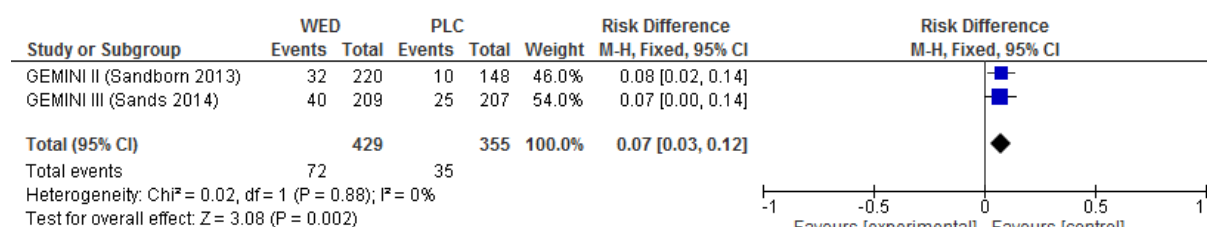
7. Załączniki

7.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz

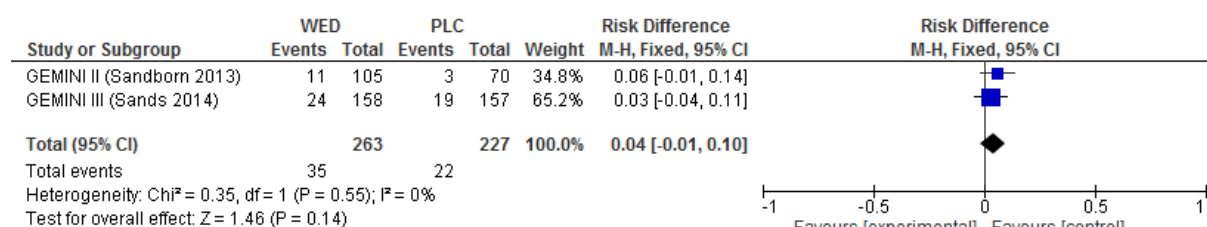
7.1.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania wedolizumabu względem placebo

7.1.1.1. Ocena skuteczności – populacja ogólna, indukcja

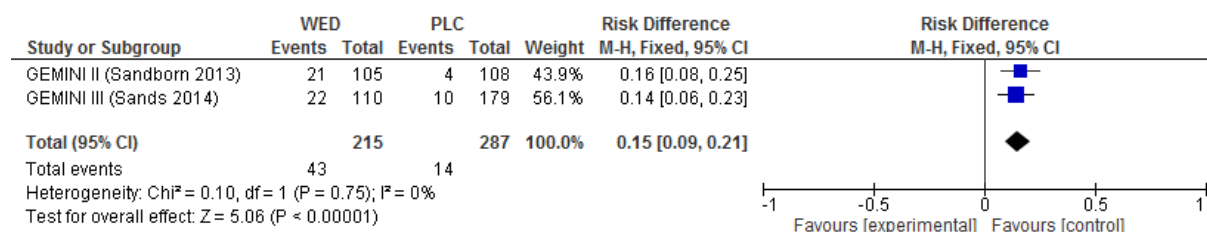
Rysunek 4.
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów) po 6 tyg.– chorzy ogółem (parametr RD)



Rysunek 5.
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów) po 6 tyg.– chorzy po niepowodzeniu terapii lekami inhibitorami TNF-alfa (parametr RD)

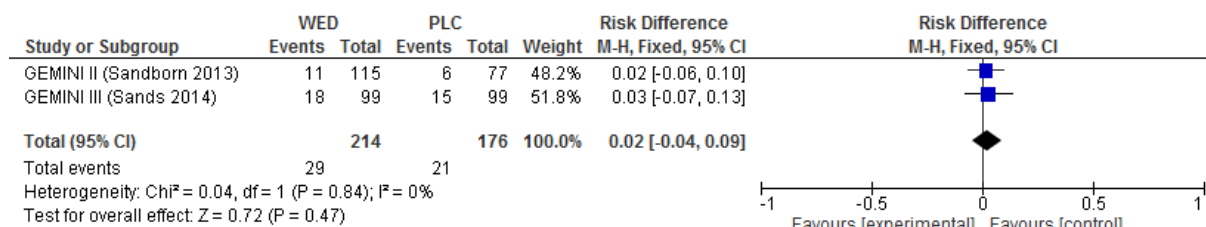


Rysunek 6.
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów) po 6 tyg.– chorzy stosujący jednocześnie kortykosteroidy (parametr RD)



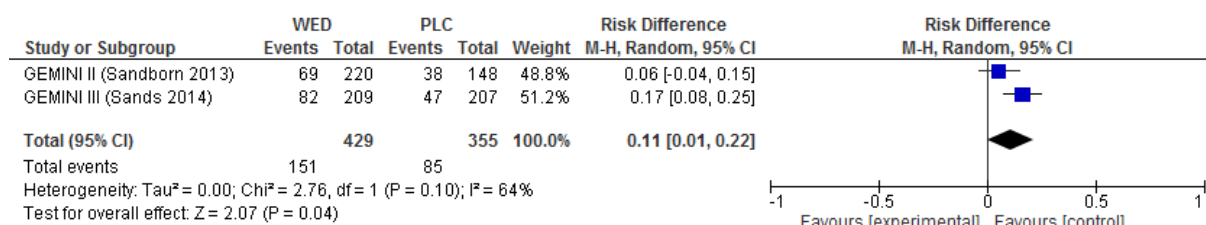
Rysunek 7.

Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów) po 6 tyg.– chorzy niestosujący jednocześnie kortykosteroidów (parametr RD)



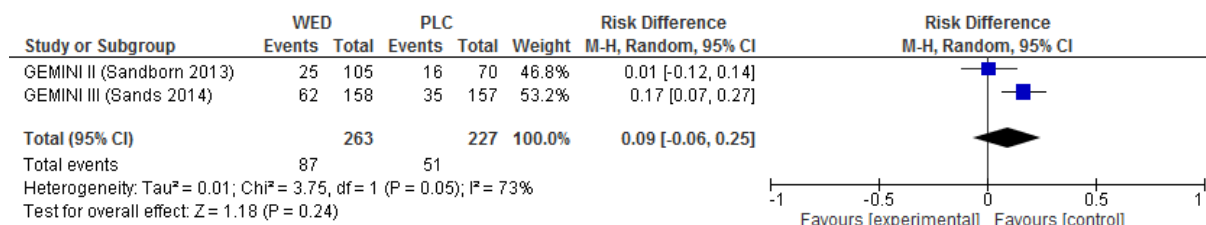
Rysunek 8.

Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy ogółem (parametr RD)



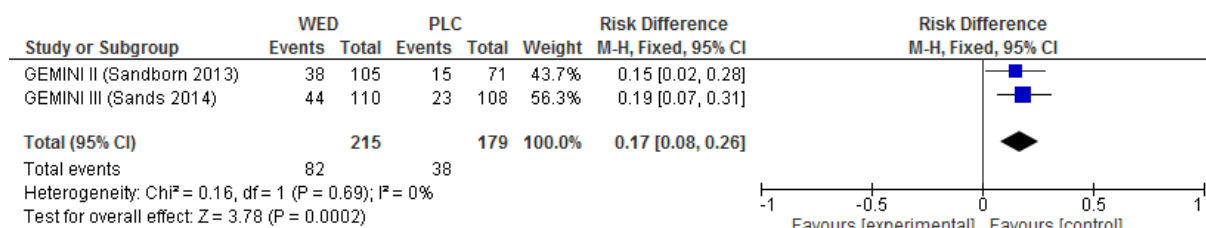
Rysunek 9.

Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (parametr RD)



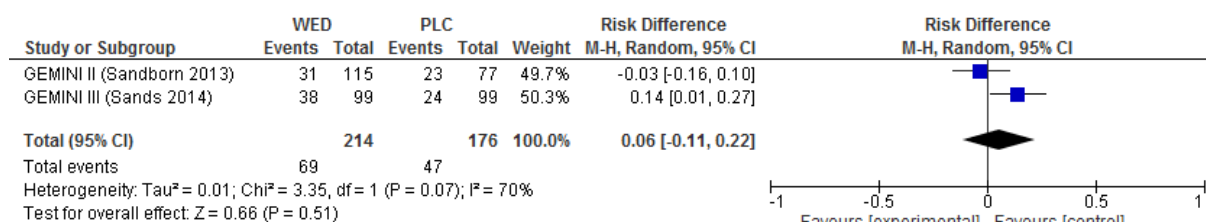
Rysunek 10.

Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy stosujący jednocześnie kortykosteroidy (parametr RD)



Rysunek 11.

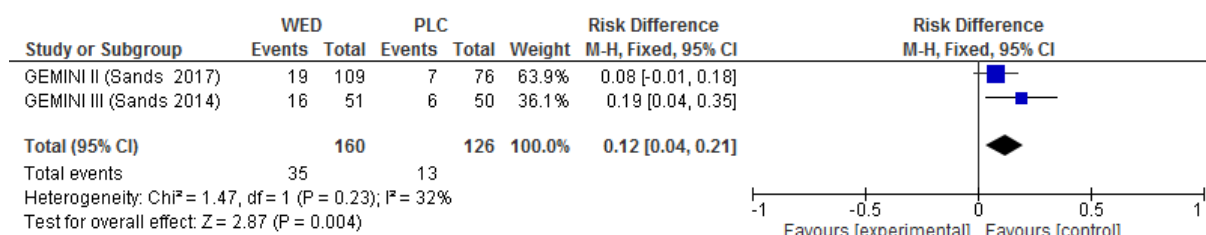
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący jednocześnie kortykosteroidów (parametr RD)



7.1.1.2. Ocena skuteczności – populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja

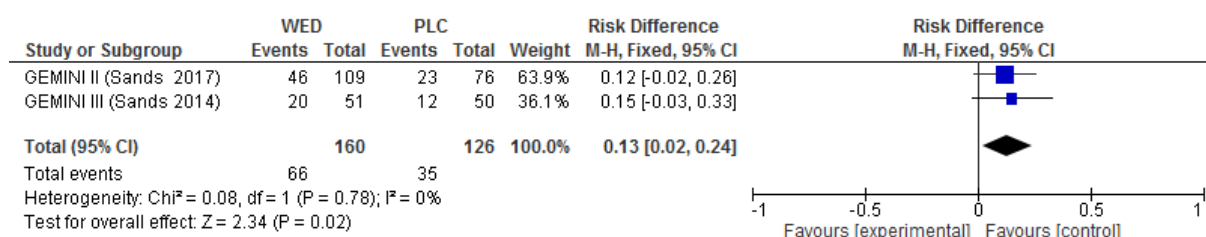
Rysunek 12.

Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150 punktów) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)



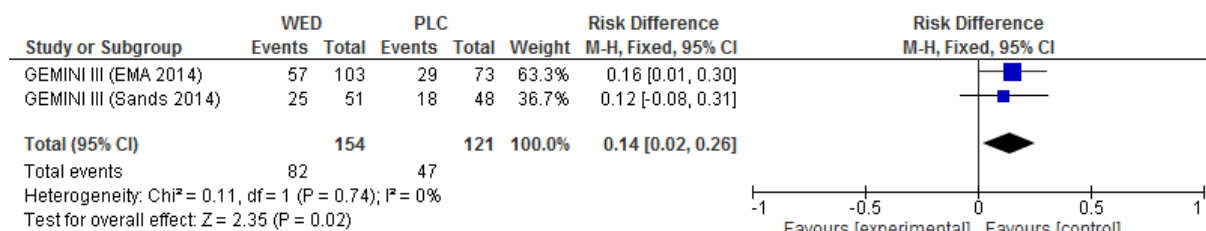
Rysunek 13.

Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)



Rysunek 14.

Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)

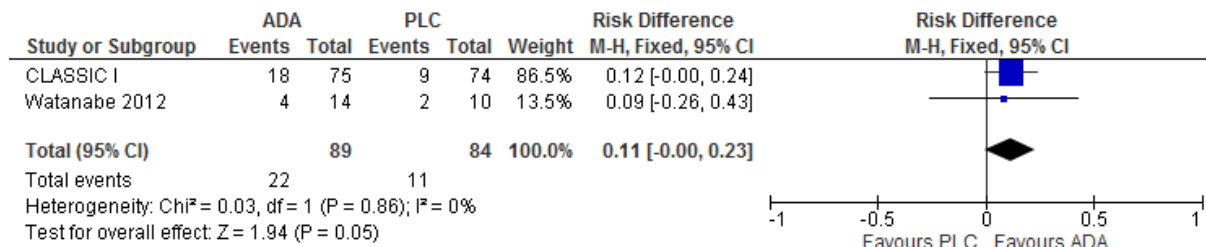


7.1.2. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania adalimumabu względem placebo

7.1.2.1. Ocena skuteczności – populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja

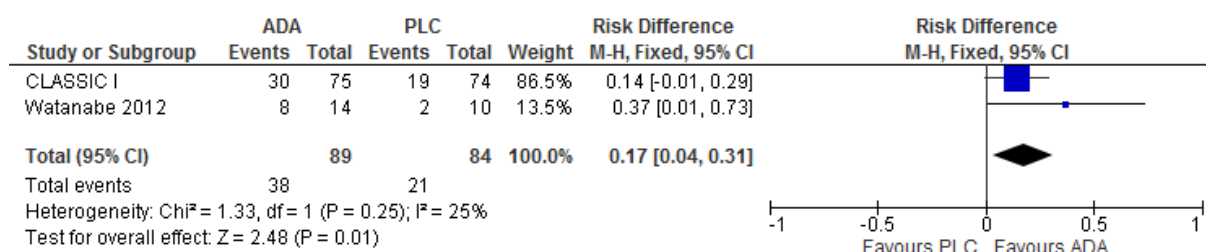
Rysunek 15.

Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150 punktów) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)



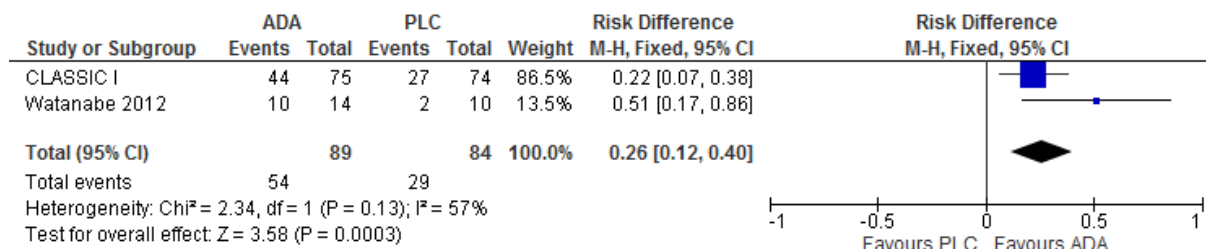
Rysunek 16.

Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)



Rysunek 17.

Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)



7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 69

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
The U.S. National Institutes of Health (Clinical Trials) / EU Clinical Trials Register (EudraCT)							
Vedolizumab Study With Inflammatory Bowel Disease Patients in Germany Documentation of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Conjunction With Long-term Outcome and Predictors of Response	NCT03375424	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Ced Service GmbH	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii indukcyjnej i leczenia podtrzymującego z zastosowaniem WED u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) w Niemczech.	Październik 2017	Kwiecień 2019 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)
Effectiveness and Safety of Treatment With Vedolizumab in Adult Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease in Real Life	NCT03378388	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Takeda	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC lub WZJG nieskutecznie leczonych inhibitorami TNF-alfa we Francji.	Luty 2018	Grudzień 2021 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
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	NCT02674308	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Takeda	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Analiza bezpieczeństwa wieloletniego stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC i WZJG w porównaniu z innymi lekami biologicznymi.	Marzec 2015	Lipiec 2021 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)
Entyvio (Vedolizumab IV) Extended Access Program in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease	NCT02743806 EudraCT Number: 2016-000678-40	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Takeda	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy IV, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC i WZJG, w przypadku których terapia wedolizumabem przynosi pożądane efekty, a jej przerwanie grozi pogorszeniem przebiegu choroby.	Sierpień 2016	Grudzień 2020 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Examine the Efficacy and Safety of Intravenous Vedolizumab (300 mg) Infusion Treatment in Chinese Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease	NCT03234907	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Takeda	RCT, podwójnie zaślepione, z grupą PLC, fazy III, wieloośrodkowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w indukcji remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, narodowości chińskiej.	Sierpień 2017	Styczeń 2020 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy	NCT02611817 EudraCT Number: 2015-000481-58	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Takeda	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupą PLC, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie konwencjonalne lub inhibitory TNF-alfa, bądź nie tolerują tych rodzajów leczenia. W fazie indukcji, trwającej 6 tygodni, chorzy otrzymywali wedolizumab dożylnie. Następnie osoby, u których otrzymano odpowiedź kliniczną zostały poddane randomizacji i przydzielone do grupy otrzymującej wedolizumab lub PLC podskórnie. Osobom, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej podano trzecią dawkę wedolizumabu.	Styczeń 2016	Czerwiec 2019 (wyniki dla pierwszorzędkowych punktów końcowych)
VEST: The UK Vedolizumab Real Life Experience Study in Inflammatory Bowel Disease	NCT03257345	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u dorosłych chorych z ChLC i WZJG, z uwzględnieniem wyników leczenia, charakterystyką badanej populacji oraz uzyskaniem długotrwałej remisji.	Luty 2017	Wrzesień 2019 (wyniki dla pierwszorzędkowych punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Examine the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Intravenous MLN002 (300 mg) Infusion in Induction and Maintenance Therapy in Japanese Patients With Moderately or Severely Active Crohn's Disease	NCT02038920	Badania trwające, z zakończoną rekrutacją chorych	Takeda	Eksperymentalne z grupą kontrolną, podwójnie zaślepione z grupą PLC, fazy III	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, którzy w czasie ostatnich 5 lat nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.	Styczeń 2014	Luty 2019 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)
An Open Label Interventional Phase 4 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Mucosal Healing of Early Versus Late Use of Vedolizumab in Crohn's Disease: the LOVE-CD Study (LOW Countries VEdolizumab in CD Study)	NCT02646683 EudraCT Number: 2014-005376-29	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Geert D'Haens	Eksperymentalne, z grupą kontrolną, otwarte, fazy IV, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, u których stwierdzono niepowodzenie lub nie tolerują leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (grupa 2) lub leczenia kortykosteroidami (grupa 1).	Lipiec 2015	Lipiec 2018 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
A Randomized Double-Blind Phase 4 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of 2 Dose Regimens of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Fistulizing Crohn's Disease (ENTERPRISE)	NCT02630966 EudraCT Number: 2015-000852-12	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Takeda	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy IV, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Ocena skuteczności 2 schematów dawkowania wedolizumabu (standardowy schemat leczenia vs standardowy schemat z dodatkową dawką w 10. tyg.) w gojeniu przetok u chorych z ChLC, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie konwencjonalne lub inhibitory TNF-alfa bądź nie tolerują tych rodzajów leczenia.	Sierpień 2016	Listopad 2018 (wyniki dla pierwszorzędných punktów końcowych)
An Open-Label Phase 3b Study to Assess Mucosal Healing in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Treated With Vedolizumab IV	NCT02425111 EudraCT Number: 2014-003509-13	Badania trwające, z zakończoną rekrutacją chorych	Takeda	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego i/lub inhibitorów TNF-alfa.	Kwiecień 2015	Maj 2017 (wyniki dla pierwszorzędných punktów końcowych) Marzec 2018 (estymowany czas zakończenia badania)

Data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2018 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 70.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(vedolizumab or entyvio or entyvio or "ldp 02" or "ldp02" or "mln 0002" or "MLN0002" or "mln 02" or "mln02" or "LDP-02" or "UNII-9RV78Q2002")	492	152	1 577*
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or IBD or "Regional Enteritis" or "Crohn's" or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis)	142 941	11 378	183 904
#3	#1 AND #2	448	150^	1 468
#4	"systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	205 639	n/d	230 815**
#5	#3 AND #4	44	n/d	95

^ publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 125, innych niż baza CENTRAL – 25

*zastosowane deskryptor: tn

** zastosowane deskryptor: pt

Data wyszukiwania: 08.04.2018 r.

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(vedolizumab or entyvio or entyvio or "ldp 02" or "ldp02" or "mln 0002" or "MLN0002" or "mln 02" or "mln02" or "LDP-02" or "UNII-9RV78Q2002")	501	243	1 606*
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or IBD or "Regional Enteritis" or "Crohn's" or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis)	143 198	11 927	184 403
#3	#1 AND #2	456	241^	1 496
#4	random* or etrospect or randomized or RCT or controlled or control or prospective or etrospecti* or comparative or etrospecti* or study or studies or cohort or cohort* or retrospective or etrospective* 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*	13 427 336	n/d	14 060 022**
#5	#3 AND #4	298	n/d	1 147

^publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 216, innych niż baza CENTRAL – 30

*zastosowane deskryptor: tn

** zastosowane deskryptor: pt

Data wyszukiwania: 08.04.2018 r.

Tabela 72.
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 The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Inflammatory Bowel Disease" OR "IBD" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's" OR "Crohns" or "crohn" OR "Ileocolitis" OR "Ileitis" OR "Ileitides" OR "Colitis" OR "Enteritis" OR "cleron disease" OR "enterocolitis"	140 894	11 377	182 798
#2	"infliximab" OR "Remicade" OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR "adalimumab" OR "adalimumab" OR "Humira" OR "D2E7"	15 710	2 985	31 717*
#3	#1 AND #2	5 817	875^	12 090
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*	1 385 955	n/d	1 544 025**
#5	#3 AND #4	674	n/d	1 309
#6	Limited to Embase (Usunięcie duplikatów z Pubmed przez bazę Embase)	n/d	n/d	490

^publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 680, innych niż baza CENTRAL – 195

*zastosowane deskryptor: tn

**zastosowane deskryptor: pt

Data wyszukiwania: 09.04.2018 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 73.

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/	Entyvio OR vedolizumab	7
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Entyvio OR vedolizumab	317
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Entyvio OR vedolizumab	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Entyvio OR vedolizumab	30
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Entyvio OR vedolizumab	79
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Entyvio OR vedolizumab	47
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Entyvio	0
	wedolizumab	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 20.04.2018 r.

7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 74.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania wedolizumabu u chorych po niepowodzeniu terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Kawalec 2017</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMIT: IA	Embase, Medline (PubMed), Cochrane Central (data przeszukiwania: 30 kwietnia 2017) Odniesienia bibliograficzne	Ocena porównawcza skuteczności oraz bezpieczeństwa wedolizumabu oraz ustekinumabu na podstawie porównania pośredniego, u chorych z aktywną ChLC, nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa.	Włączono 5 badań RCT (w tym 2 badania dla WED, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>).	<p>Ocena skuteczności: W ramach analizy podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w indukcji remisji u chorych stosujących WED względem PLC w 6. tygodniu badania (badanie <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>). W 52. tygodniu badania odnotowano istotną statystycznie różnicę dla WED vs PLC – ocena remisji klinicznej (badanie <i>GEMINI II</i>).</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zakażeń oraz reakcji w miejscu podania leku między WED a PLC. Na podstawie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego różnic nie stwierdzono również dla WED względem ustekinumabu.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Mao 2017</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMiT: IA	Medline/ Pubmed (data przeszukiwania: 1 maja 2016) Odniesienia bibliograficzne	Ocena częstości występowania hospitalizacji oraz zabiegów chirurgicznych podczas terapii stosowanych w chorobach zapalnych jelit.	Włączono 7 badań RCT (nie włączono żadnego badania spełniającego kryterium włączenia do niniejszej analizy).	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Na podstawie danych z badania oceniającego dawkę WED inną niż wskazana w ChPL, możliwa była ocena WED w odniesieniu do częstości wykonywania zabiegów chirurgicznych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem PLC w ocenie tego punktu końcowego, jak również brak różnic stwierdzono na podstawie wykonanych porównań pośrednich względem pozostałych leków biologicznych: infliksymab oraz adalimumab.
<i>Moćko 2017</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: niska AOTMiT: IA	PubMed, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (data przeszukiwania: 22 sierpnia 2016)	Porównanie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych u chorych z chorobami zapalnymi jelit.	Włączono 16 badań RCT – 9 badań dla ChLC (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>)	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. 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.
<i>Wheat 2017</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: niska AOTMiT: IA	PubMed, Cochrane Library, Medline, Web of Science, Scopus, Embase, ProQuest Dissertations, Thesys (data przeszukiwania: 17 marca 2015) Odniesienia bibliograficzne, dane nieopublikowane, strona clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry	Ocena ryzyka ciężkich zakażeń w czasie terapii dostępnymi obecnie lekami w chorobach zapalnych jelit.	Włączono 38 badań RCT (w 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> oraz 1 badanie dla komparatora, tj. <i>CHARM</i>)	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny częstości występowania ciężkich zakażeń między WED a PLC. Na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej różnic nie stwierdzono również dla WED względem inhibitorów TNF-alfa (INF, ADA oraz certolizumab).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Bonovas 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: niska AOTMIT: IA	PubMed, Embase i Scopus (10 marca 2016) oraz the Cochrane IBD Group Specialized Trials Register, WHO International 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)	Ocena wpływu leków biologicznych na ryzyko zakażeń i nowotworów złośliwych u dorosłych chorych z chorobami zapalnymi jelit.	Włączono 49 badań RCT – 8 badań dla WED (w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> oraz 4 badania dla komparatora, tj. <i>CLASSIC I</i> , <i>ACCENT I</i> , <i>CHARM</i> , <i>Watanabe 2012</i>)	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Metaanaliza została wykonana na podstawie danych dla chorych z ChLC oraz WZJG (dla ChLC: badanie <i>GEMINI II</i> oraz <i>GEMINI III</i> , a także badanie oceniające dawkę WED inną niż wskazana w ChPL). Natomiast wyniki z poszczególnych badań dla WED w leczeniu ChLC (badania <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>) wskazują na brak różnic między WED a PLC w ocenie zakażeń ogółem, ciężkich zakażeń, zakażeń oportunistycznych, nowotworów oraz gruźlicy. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono również statystycznie istotnej różnicy pomiędzy WED a inhibitorami TNF-alfa dla żadnego z ocenianych punktów końcowych.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
CADTH 2016	Cook: 5/5 AMSTAR 2: wysoka AOTMiT: IB	Medline, Embase oraz PubMed (data przeszukiwania: 21 września 2016) Dodatkowe źródła danych (literatura szara), odniesienia bibliograficzne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa WED stosowanego w leczeniu ChLC.	Włączono 2 badania RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>W populacji chorych ogółem stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w indukcji remisji u chorych stosujących WED względem PLC w 6. tygodniu badania (badanie <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>). W podtrzymaniu remisji odnotowano istotną statystycznie różnicę dla WED vs PLC w 52. tygodniu badania – ocena remisji klinicznej, długotrwałej remisji klinicznej oraz remisji klinicznej wolnej od kortykosteroidów.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem.</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych był zbliżony u chorych leczonych WED i placebo. Zapalenie nosogardzieli, ból pleców oraz zmęczenie występowało częściej w grupie WED, jednakże nie prowadziło do przerwania leczenia. Reakcje związane z infuzją występowały relatywnie rzadko ze zbliżoną częstością w obu grupach.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Kawalec 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMIT: IA	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (data przeszukiwania: 5 marca 2016) Odniesienia bibliograficzne	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED oraz certolizumabu w leczeniu aktywnej postaci ChLC.	Włączono 8 badań RCT – 3 badania dla WED (w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>)	Ocena skuteczności: W indukcji remisji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a certolizumabem w odniesieniu do odpowiedzi i remisji klinicznej w populacji chorych ogółem oraz chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy WED a certolizumabem w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii.
<i>Moćko 2016a</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMIT: IA	Medline, Embase oraz the Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (data przeszukiwania: 25 stycznia 2015) Cochrane IBD/FBD Review Group Specialized Trials Register, strona BSG, ECCO, CDSR, odniesienia bibliograficzne	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED względem PLC w leczeniu ChLC.	Włączono 3 badania RCT – 2 badania poddano metaanalizie (w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>)	Ocena skuteczności: W indukcji remisji stwierdzono istotną statystycznie różnicę między WED a PLC na korzyść interwencji badanej w odniesieniu do odpowiedzi i remisji klinicznej w populacji chorych ogółem oraz chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych był zbliżony u chorych leczonych wedolizumabem i placebo.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Moćko 2016b	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMIT: IA	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (data przeszukiwania: 27 kwietnia 2016) Odniesienia bibliograficzne.	Porównanie profili bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych u chorych z ChLC.	Włączono 10 badań RCT – 2 badania dla WED (w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> oraz 3 badania dla komparatora, tj. <i>ACCENT I</i> , <i>CHARM</i> , <i>Watanabe 2012</i>)	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Wyniki metaanalizy oraz porównań pośrednich wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupą WED a PLC w odniesieniu do wszystkich analizowanych zdarzeń, tj. działania niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zakażenia, reakcje w miejscu podania, ból brzucha, ból stawów, ból głowy, nudności, zapalenie nosogardzieli oraz gorączka – w fazie indukcji remisji oraz zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zakażenia, ciężkie zakażenia, reakcje w miejscu podania, ból brzucha, ból stawów, ból głowy, nudności, zapalenie nosogardzieli, gorączka oraz zakażenia górnych dróg oddechowych – w fazie podtrzymania remisji. W fazie podtrzymania remisji stwierdzono również znaczącą różnicę pomiędzy WED i PLC na korzyść PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych. W wyniku metaanalizy stwierdzono również, że w indukcji remisji w porównaniu do innych ocenianych leków (INF, ADA, ustekinumab, certolizumab pegol) dla WED występuje największe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszym wyborem terapeutycznym w odniesieniu do bólu brzucha, stanów w miejscu podania, działań niepożądanych, a także artralgi, bólu głowy, gorączki i zapalenia nosogardzieli.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Chandar 2015	Cook: 5/5 AMSTAR 2: niska AOTMIT: IA	Medline, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane library (1985 do 31 lipca 2014) Odniesiona bibliograficzne, materiały konferencyjne (2005-2014)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wedolizumabu oraz natalizumabu u dorosłych chorych z ChLC.	Włączono 8 badań RCT (3 badania dla WED, w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>)	<p>Ocena skuteczności: W indukcji remisji stwierdzono istotną statystycznie różnicę między WED a PLC na korzyść interwencji badanej w populacji chorych ogółem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi klinicznej oraz poprawie jakości życia między wedolizumabem oraz natalizumabem.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Wyniki porównania WED vs PLC wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w ocenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń oraz nowotworów po 52 tygodniach leczenia. Zdarzenia te występowały również ze zbliżoną częstością w fazie indukcji remisji (po 6 oraz 10 tyg.).</p>
Ge 2015	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMIT: IA	Embase, Medline, PubMed i Cochrane Library (data przeszukiwania: sierpień 2014)	Ocena skuteczności antagonistów integryny w leczeniu ChLC	5 badań RCT (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>)	<p>Ocena skuteczności: W populacji chorych ogółem stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w indukcji remisji i odpowiedzi klinicznej u chorych stosujących WED lub natalizumab względem PLC.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Wedolizumab był dobrze tolerowany w czasie leczenia. Odsetek częstych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych był zbliżony u chorych leczonych natalizumabem, wedolizumabem i placebo.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Hazelwood 2015</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMiT: IA	Embase, Medline, PubMed, Cochrane Library, strona clinicaltrials.gov (data przeszukiwania: czerwiec 2014) Materiały konferencyjne (American College of Gastroenterology, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week, European Crohn's and Colitis Organization)	Ocena skuteczności leków immunosupresyjnych oraz leków biologicznych w indukcji i podtrzymaniu remisji w ChLC	39 badań RCT (w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> oraz 4 badania dla komparatora, tj. <i>CLASSIC I</i> , <i>ACCENT I</i> , <i>CHARM</i> , <i>Watanabe 2012</i>)	Ocena skuteczności: Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji chorych z ChLC ogółem na podstawie danych z badań <i>GEMINI II</i> , <i>GEMINI III</i> , <i>Feagan 2008</i> , <i>CLASSIC I</i> , <i>ACCENT I</i> , <i>CHARM</i> oraz <i>Watanabe 2012</i> . W indukcji oraz podtrzymaniu remisji stwierdzono istotną statystycznie różnicę między WED a PLC na korzyść interwencji badanej w populacji chorych ogółem. W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono różnicy pomiędzy WED a inhibitorami TNF-alfa i lekami immunosupresyjnymi. W przeglądzie nie oceniano profilu bezpieczeństwa.
<i>Lin 2015</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMiT: IA	Embase, Medline, Cochrane Library i Google Scholar (data przeszukiwania 31 października 2013)	Ocena wpływu natalizumabu i wedolizumabu na wynik według skali CDAI u chorych z ChLC	10 badań RCT (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>)	Ocena skuteczności: W populacji chorych ogółem stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w indukcji remisji i odpowiedzi klinicznej u chorych stosujących WED lub natalizumab względem PLC. Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Metaanalizę w przeglądzie wykonano dla 5 badań, z których 4 dotyczyły oceny natalizumabu. Wyniki wyłącznie dla WED z badania <i>GEMINI II</i> wskazywały na istotną statystycznie różnicę między WED a PLC.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Luthra 2015</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMIT: IA	Medline, Embase i Embase Classic (data przeszukiwania: grudzień 2014), CENTRAL, Cochrane IBD Group Specialised Trials Register	Oszacowanie ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych i nowotworów złośliwych u chorych leczonych antagonistami integryn na podstawie badań RCT z kontrolą PLC	12 badań RCT (w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>)	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. W badaniu <i>GEMINI II</i> nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a PLC w odniesieniu do częstości występowania zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów złośliwych. W badaniu <i>GEMINI III</i> nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a PLC w odniesieniu do częstości nowotworów złośliwych, natomiast w przypadku częstości zakażeń oportunistycznych parametr RR, który analizowano, nie był możliwy do obliczenia, gdyż w żadnej z grup nie odnotowano tego typu zdarzeń. Wynik metaanalizy, uwzględniający także m.in. badania dla natalizumabu oraz chorych z WZJG, potwierdził powyższe wnioski.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Singh 2014	Cook: 5/5 AMSTAR 2: niska AOTMiT: IA	Ovid Medline In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid Medline, Ovid Embase, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Scopus (data przeszukiwania: wrzesień 2013), Odniesienia bibliograficzne, materiały konferencyjne (Digestive Disease Week, the American College of Gastroenterology annual meeting, the Advances in Inflammatory Bowel Diseases meeting organized by the Crohn's and Colitis Foundation of America, the European Crohn's and Colitis Organisation annual meeting)	Porównanie skuteczności leków biologicznych w indukcji i podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC wcześniej leczonych lekami biologicznymi.	17 badań RCT (w tym jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> oraz 4 dla komparatora, tj. <i>ACCENT I</i> , <i>CLASSIC I</i> , <i>CHARM</i> , <i>Watanabe 2012</i>)	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi.</p> <p>W indukcji oraz podtrzymaniu remisji stwierdzono różnice pomiędzy WED i natalizumabem a PLC na korzyść leczenia aktywnego, jednak nie były one istotne statystycznie. W indukcji remisji nie stwierdzono istotnie statystycznie większej skuteczności INF lub ADA w porównaniu do WED. W podtrzymaniu remisji również nie stwierdzono jednoznacznej przewagi jednego z rozważanych leków biologicznych nad innymi.</p> <p>W przeglądzie nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Wang 2014	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska AOTMIT: IA	Medline, Embase, Cochrane Library (data przeszukiwania: maj 2014)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit	6 badań RCT (w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>)	<p>Ocena skuteczności: W indukcji remisji stwierdzono istotną statystycznie różnicę między WED a PLC na korzyść WED w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie i remisji klinicznej. W podtrzymaniu remisji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść WED w ocenie odpowiedzi klinicznej i CDAI-100, a także remisji klinicznej u chorych z czynną chorobą w fazie leczenia podtrzymującego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED a PLC w ocenie długotrwałej remisji klinicznej.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Metaanaliza została wykonana na podstawie danych dla chorych z ChLC (badanie <i>GEMINI II</i> oraz <i>GEMINI III</i>, a także badanie oceniające dawkę WED inną niż wskazana w ChPL). Na podstawie tej analizy wywnioskowano, że brak jest istotnych statystycznie różnic między grupą WED a PLC w odniesieniu do większości analizowanych zdarzeń, tj. zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zakażenia, nowotwór, ból brzucha, nudności, wymioty, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, gorączka, zmęczenie, zawroty głowy, kaszel, wysypka i zaostrzenie choroby. Istotną statystycznie różnicę świadczącą na niekorzyść WED stwierdzono jedynie w odniesieniu do zapalenia nosogardzieli.</p>

7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2. Każdy z przeglądów został oceniony na podstawie poniższych kryteriów:

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

Tabela 75.
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 1

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Kawalec 2017</i>		<i>Mao 2017</i>		<i>Moćko 2017</i>		<i>Wheat 2017</i>	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak		Tak		Tak		Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Nie		Nie		Tak		Tak
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Tak		Tak		Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Nie		Nie		Tak		Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Nie		Nie		Tak		Tak

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		Kawalec 2017		Mao 2017		Moćko 2017		Wheat 2017	
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Nie		Nie		Nie		Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak		Tak		Tak		Tak
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Kawalec 2017</i>		<i>Mao 2017</i>		<i>Moćko 2017</i>		<i>Wheat 2017</i>	
	(ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)								
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak
Jakość przeglądu systematycznego		bardzo niska		bardzo niska		niska		niska	

Tabela 76.
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 2

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Bonovas 2016</i>		<i>CADTH 2016</i>		<i>Kawalec 2016</i>		<i>Moćko 2016a</i>	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak		Tak		Tak		Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak		Tak		Tak		Nie

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Bonovas 2016</i>		<i>CADTH 2016</i>		<i>Kawalec 2016</i>		<i>Moćko 2016a</i>	
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Tak		Tak		Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Tak		Nie		Tak
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak		Tak		Tak		Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Nie		Nie		Nie		Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Tak	TAK	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem		Tak		Nie ma zastosowania		Tak		Nie

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Bonovas 2016</i>		<i>CADTH 2016</i>		<i>Kawalec 2016</i>		<i>Moćko 2016a</i>	
	systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)								
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Nie	TAK	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak
Jakość przeglądu systematycznego		niska		wysoka		bardzo niska		niska	

Tabela 77.

Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 3

Domena	Publikacja	Publikacja	Publikacja	Publikacja
--------	------------	------------	------------	------------

		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Moćko 2016b</i>		<i>Chandar 2015</i>		<i>Ge 2015</i>		<i>Hazlewood 2015</i>	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak		Tak		Tak		Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak		Nie		Nie		Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Tak		Nie		Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Nie		Nie		Tak
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak		Tak		Tak		Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak

Domena	Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja		
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	
	<i>Moćko 2016b</i>		<i>Chandar 2015</i>		<i>Ge 2015</i>		<i>Hazlewood 2015</i>		
	włączonego badania?								
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Nie		Nie		Nie		Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak		Tak		Nie		Tak
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak		Tak		Nie		Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych)	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Moćko 2016b</i>		<i>Chandar 2015</i>		<i>Ge 2015</i>		<i>Hazlewood 2015</i>	
	z ilościową syntezą danych)								
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak		Tak		Nie		Tak
Jakość przeglądu systematycznego		bardzo niska		niska		bardzo niska		bardzo niska	

Tabela 78.
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 4

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Lin 2015</i>		<i>Luthra 2015</i>		<i>Singh 2014</i>		<i>Wang 2014</i>	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak		Tak		Tak		Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Nie		Nie		Tak		Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Lin 2015</i>		<i>Luthra 2015</i>		<i>Singh 2014</i>		<i>Wang 2014</i>	
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Tak		Tak		Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Nie		Tak		Nie		Tak
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak		Tak		Tak		Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Nie		Nie		Nie		Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub		Nie		Tak		Tak		Tak

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Lin 2015</i>		<i>Luthra 2015</i>		<i>Singh 2014</i>		<i>Wang 2014</i>	
	innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)								
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak
Jakość przeglądu systematycznego		bardzo niska		bardzo niska		niska		bardzo niska	

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – II etap

7.7.1. II etap – badania dla wedolizumabu

7.7.1.1. Badanie GEMINI II

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017) [48, 49,50]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, przeprowadzone w grupach równoległych, podwójnie zaślepienie (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 wyników uwzględniono następujące grupy:

Leczenie indukcyjne: kohorta 1 – leczenie zaślepienie (WED vs PLC);

Leczenie podtrzymujące: leczenie zaślepienie (chorzy, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w 6. tyg. badania zrandomizowani do grup: WED co 8 tyg., PLC);

W ramach analizy uwzględniono dane dla pełnej populacji chorych w badaniu, dodatkowo zaprezentowano wyniki dla podgrupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Opis metody randomizacji: tak; randomizacja komputerowa do fazy indukcji w stosunku 3: 2, ze stratyfikacją przeprowadzoną w zależności od towarzyszącego leczenia glikokortykosteroidami oraz w zależności od stosowania leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. Możliwe było włączenie maksymalnie 50% chorych po uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa. Chorzy z kohorty 1. lub 2., którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wedolizumabem (obniżenie wyniku wg skali CDAI o co najmniej 70 punktów) w 6. tygodniu badania, zostali zrandomizowani komputerowo w stosunku 1:1:1 i kontynuowali leczenie wedolizumabem co 8 tygodni, co 4 tyg. lub otrzymywali placebo do 52. tygodnia. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją w zależności od uczestnictwa w 1. lub 2. kohorcie, w zależności od towarzyszącego leczenia glikokortykosteroidami oraz w zależności od stosowania leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. Randomizację przeprowadzono w głównym ośrodku. Dodatkowo chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie wedolizumabem w 6. tygodniu leczenia kontynuowali terapię (dawka co 4 tyg.);

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel ośrodka (oprócz osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku) przez cały okres badania. Wedolizumab i placebo podawano w zasłoniętych opakowaniach;

Opis utraty chorych z badania:

Indukcja:

Kohorta 1:

Grupa WED: utracono 21 (9,5%) z 220 chorych, w tym 9 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 3 (1,4%) z powodu braku skuteczności leczenia.

Grupa PLC: utracono 11 (7,4%) z 148 chorych, w tym 7 (4,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia.

Kohorta 2:

Grupa WED: utracono 73 (9,8%) z 747 chorych, w tym 28 (3,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, 24 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (2,0%) chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,1%) w wyniku naruszenia protokołu oraz 2 (0,3%) chorych z innych powodów.

Leczenie podtrzymujące:

Grupa WED co 8 tyg.: utracono 81 (52,6%) ze 154 chorych, w tym 58 (37,7%) z powodu braku skuteczności, 12 (7,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (3,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 2 (1,3%) z powodu naruszenia protokołu badania.

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017) [48, 49,50]

Grupa WED co 4 tyg.: utracono 72 (46,8%) ze 154 chorych, w tym 48 (31,2%) z powodu braku skuteczności, 9 (5,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (5,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (1,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,6%) z innych przyczyn.

Grupa PLC: utracono 106 (71,6%) z 148 chorych, w tym 80 (54,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 14 (9,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (6,8%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji.

Grupa WED co 4 tyg. (chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 6. tyg.): utracono 94 (18,6%) z 506 chorych przed 6. tygodniem lub w 6. tygodniu leczenia. Pozostałych 412 chorych kontynuowało leczenie, przy czym spośród nich utracono łącznie 343 chorych (83,3%), w tym 208 (50,5%) z powodu braku skuteczności, 71 (17,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 48 (11,7%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 8 (1,9%) w wyniku utraty z okresu obserwacji oraz 3 (0,7%) z innych przyczyn.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMIT: IIA;

Sponsor: Millenium Pharmaceuticals (spółka zależna Takeda Pharmaceuticals);

Liczba ośrodków: 285 (39 krajów z całego świata, najwięcej chorych zakwalifikowano do leczenia w Belgii, Kanadzie, Czechach, Niemczech, na Węgrzech, w Norwegii, Korei oraz Stanach Zjednoczonych);

Okres obserwacji: rekrutacja trwała od grudnia 2008 do maja 2012; indukcja trwała 6 tygodni, leczenie podtrzymujące do 52 tygodni (w przypadku chorych, którzy nie zakwalifikowali się do kolejnego badania (C13008), w którym podawano wedolizumab w sposób niezaślepiony – ocena bezpieczeństwa do 16 tyg. od ostatniej dawki leku, maks. 66 tyg.);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ 18-80 r.ż.;
- ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca co najmniej 3 miesiące;
- ⊗ aktywność choroby według skali CDAI 220-450;
- ⊗ jedno z poniżej wymienionych kryteriów:
 - ⊗ stężenie CRP $> 2,87$ mg/l;
 - ⊗ co najmniej 3 niezespalone owrzodzenia (co najmniej $> 0,5$ cm średnicy każde) lub co najmniej 10 owrzodzeń pleśniawkowych (zajmujących co najmniej 10-cm odcinek jelita) stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego w czasie 4 miesięcy przed randomizacją;
 - ⊗ stężenie kalprotektyny w stolcu powyżej 250 $\mu\text{g/g}$ stolca oraz obecność owrzodzeń (owrzodzenia pleśniawkowe nie były wymagane) w tomografii komputerowej lub enterografii rezonansu magnetycznego, radiografii jelita cienkiego lub endoskopii kapsułkowej w czasie 4 miesięcy przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ brak odpowiedzi na glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, merkaptopuryna lub metotreksat) lub na inhibitory TNF-alfa* bądź brak tolerancji tego leczenia lub nieakceptowalne zdarzenia niepożądane wywołane tym leczeniem. Kryterium dotyczy okresu 5 lat przed włączeniem do badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ leczenie wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem w wywiadzie;
- ⊗ leczenie adalimumabem w czasie 30 dni przed włączeniem do badania;
- ⊗ leczenie infliksymabem lub certolizumabem pegol w czasie 60 dni przed włączeniem do badania;
- ⊗ stomia, więcej niż 3 resekcje jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, rozległa resekcja okrężnicy, zwężenie jelita, ropień w jamie brzusznej;
- ⊗ aktywna lub utajona gruźlica;
- ⊗ nowotwór złośliwy;
- ⊗ trwałe zwężenie jelita, w tym jelita cienkiego, wraz z poszerzeniem prestenotycznym;
- ⊗ zbyt ciężki stan chorobowy lub brak możliwości uzyskania korzyści z leczenia (np. chorzy z objawowymi zwężeniami, chorzy wymagający leczenia chirurgicznego, chorzy po rozległych zabiegach chirurgicznych);
- ⊗ ciężkie współistniejące choroby lub stan neurologiczny mogący zaburzyć ocenę potencjalnego wystąpienia PML.

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017) [48, 49,50]				
Dane demograficzne				
Parametr		Indukcja		
		Kohorta 1		Kohorta 2
		WED	PLC	WED
Liczba chorych		220	148	747
Mężczyźni, n (%)		105 (47,7)	69 (46,6)	346 (46,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,3 (11,6)	38,6 (13,2)	35,6 (12,0)
Rasa biała, n (%)		182 (82,7)	124 (83,8)	689 (92,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		67,1 (19,1)	68,7 (18,9)	70,8 (19,6)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		54 (24,5)	34 (23,0)	210 (28,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		9,2 (8,2)	8,2 (7,8)	9,2 (7,6)
Aktywność choroby według skali CDAI	średnia (SD)	327 (71)	325 (78)	322 (67)
	≤330, n (%)	119 (54,1)	81 (54,7)	418 (56,0)
	>330, n (%)	100 (45,5)	66 (44,6)	325 (43,5)
Stężenie CRP, mediana/N [mg/g]		15,3/220	13,7/147	10,2/747
Podwyższone stężenie CRP (>2,87 mg/l), n (%)		183 (83,2)/220	127 (86,4)/147	617 (82,6)/747
Stężenie kalprotektyny w stolcu, mediana/N [µg/g]		852,2/210	652,6/142	656,8/719
Stężenie kalprotektyny w stolcu >250 µg/g, n (%)		159 (72,3)	108 (73,0)	518 (69,3)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie jelito kręte	37 (16,8)	21 (14,2)	123 (16,5)
	Jedynie okrężnica	62 (28,2)	43 (29,1)	211 (28,2)
	Jelito kręte i okrężnica	121 (55,0)	84 (56,8)	413 (55,3)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	67 (30,5)	45 (30,4)	269 (36,0)
	Leki immunosupresyjne	37 (16,8)	25 (16,9)	119 (15,9)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	38 (17,3)	26 (17,6)	125 (16,7)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne nie były stosowane	78 (35,5)	52 (35,1)	234 (31,3)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg]		20 (10; 20)	20 (15; 30) [^]	20 (12,5; 30,0)
Wcześniejsze stosowanie ≥1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		111 (50,5)	72 (48,6)	506 (67,7)
Niepowodzenie terapii ≥1 inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie, n (%)	Ogółem	105 (47,7)/220	70 (47,3)/148	470 (62,9)/747
	Niewystarczająca odpowiedź	56 (53,3)/105	41 (58,6)/70	223 (47,4)/470
	Utrata odpowiedzi	40 (38,1)/105	22 (31,4)/70	189 (40,2)/470

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017) [48, 49,50]					
	Nieakceptowalne zdarzenia niepożądane	9 (8,6)/105	7 (10,0)/70	58 (12,3)/470	
Niepowodzenie terapii ≥ 2 inhibitorami TNF-α, n (%)		56 (25,5)	42 (28,4)	300 (40,2)	
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		121,6 (18,4)	124,7 (18,6)	125,2 (16,8)	
Liczba białych płytek krwi, średnia (SD) $\times 10^9/l$		9,0 (3,3)	8,8 (3,0)	9,2 (3,4)	
Leczenie chirurgiczne związane z ChLC, n (%)		98 (44,5)	54 (36,5)	314 (42,0)	
Przetoki w wywiadzie, n (%)		90 (40,9)	56 (37,8)	264 (35,3)	
Sączące się przetoki na początku badania, n (%)		38 (17,3)	23 (15,5)	104 (13,9)	
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		177 (80,5)	123 (83,1)	619 (82,9)	
Objawy pozajelitowe na początku badania, n (%)		133 (60,5)	107 (72,3)	456 (61,0)	
Dane demograficzne – leczenie podtrzymujące					
Parametr		WED co 4 tyg.	WED co 8 tyg.	PLC	WED co 4 tyg. (cały okres badania)
Liczba chorych		154	154	153	506
Mężczyźni, n (%)		82 (53,2)	68 (44,2)	72 (47,1)	229 (45,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]		34,9 (12,2)	35,1 (12,2)	37,3 (12,0)	35,8 (11,7)
Rasa biała, n (%)		134 (87,0)	136 (88,3)	140 (91,5)	461 (91,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		71,5 (18,4)	68,5 (18,6)	69,0 (18,2)	70,2 (20,5)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		39 (25,3)	48 (31,2)	48 (31,4)	129 (25,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		7,7 (6,8)	8,4 (7,3)	9,6 (8,9)	9,7 (7,8)
Aktywność choroby według skali CDAI, średnia (SD)		317 (66)	326 (69)	325 (66)	324 (69,0)
Stężenie CRP, mediana [mg/g]		9,8	8,6	9,8	14,0
Stężenie kalprotektyny w stolcu, mediana/N [$\mu\text{g/g}$]		776/148	584/148	684/150	702/483
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie jelito kręte	34 (22,1)	29 (18,8)	19 (12,4)	78 (15,4)
	Jedynie okrężnica	47 (30,5)	27 (17,5)	43 (28,1)	156 (30,8)
	Jelito kręte i okrężnica	73 (47,4)	98 (63,6)	91 (59,5)	272 (53,8)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	58 (37,7)	59 (38,3)	56 (36,6)	163 (32,2)
	Leki immunosupresyjne	31 (20,1)	27 (17,5)	23 (15,0)	75 (14,8)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	22 (14,3)	23 (14,9)	26 (17,0)	92 (18,2)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne nie były stosowane	43 (27,9)	45 (29,2)	48 (31,4)	176 (34,8)

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017) [48, 49,50]					
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg]		20,0 (15,0; 30,0)	20,0 (15,0; 30,0)	20,0 (12,5; 30,0)	20,0 (10,0; 30,0)
Wcześniejsze stosowanie ≥ 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		83 (53,9)	88 (57,1)	82 (53,6)	364 (71,9)
Niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%) / N*	Ogółem	77 (50,0)/154	82 (53,2)/ 154	78 (51,0)	338 (66,8)/506
	Niewystarczająca odpowiedź	31 (40,3)/77	37 (45,1)/82	35 (22,9)	176 (34,8)/506
	Utrata odpowiedzi	33 (42,9)/77	35 (42,7)/82	29 (19,0)	132 (26,1)/506
	Nieakceptowalne zdarzenia niepożądane	13 (16,9)/77	10 (12,2)/82	14 (9,2)	30 (5,9)/506
Niepowodzenie leczenia ≥ 2 inhibitorami TNF-alfa, n (%)		49 (31,8)	46 (29,9)	53 (34,6)	208 (41,1)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		126,7 (17,3)	125,1 (17,4)	126,5 (15,1)	122,8 (17,7)
Liczba białych płytek krwi, średnia (SD) $\times 10^9/l$		9,0 (3,3)	9,2 (3,4)	9,1 (3,4)	9,2 (3,5)
Leczenie chirurgiczne związane z ChLC, n (%)		61 (39,6)	57 (37,0)	57 (37,3)	237 (46,8)
Przetoki w wywiadzie, n (%)		49 (31,8)	47 (30,5)	57 (37,3)	201 (39,7)
Sączące się przetoki na początku badania, n (%)		22 (14,3)	17 (11,0)	18 (11,8)	85 (16,8)

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017) [48, 49,50]

INTERWENCJA

Indukcja:

Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v. w 0. i 2. tygodniu – ocena po 6 tygodniach – kohorta 1. (faza zaślepienia), kohorta 2. (faza niez zaślepienia);

Interwencja kontrolna (kohorta 1.): placebo i.v. (250 ml 0,9% roztworu wodnego chlorku sodu) w 0. i 2. tygodniu – ocena po 6 tygodniach;

Leczenie podtrzymujące:

Interwencja badana: jeśli chory uzyskał odpowiedź na leczenie wedolizumabem (obniżenie skali CDAI o co najmniej 70 punktów): wedolizumab co 4 tygodnie lub co 8 tygodni⁴⁴ do 52. tygodnia (faza zaślepienia); jeśli chory nie uzyskał odpowiedzi w 6. tygodniu stosowano wedolizumab co 4 tygodnie do 52. tygodnia (faza niez zaślepienia);

Interwencja kontrolna: placebo i.v. (250 ml 0,9% roztworu wodnego chlorku sodu) co 4 tygodnie, do 52. tygodnia;

Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie stałych dawek prednizonu doustnie (≤ 30 mg/dzień) lub budezonidu (≤ 9 mg/dzień)⁴⁴, leków immunosupresyjnych, mesalazyny lub antybiotyków. Dawkę glikokortykosteroidów zmniejszono, zgodnie z założonym schematem dawkowania, u chorych, którzy w 6. tygodniu uzyskali odpowiedź kliniczną. 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;
- ⊗ budezonid – redukcja o 3 mg co 3 tygodnie.

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 znajdujących się w Stanach Zjednoczonych przerywano stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny i metotreksatu) po 6 tygodniach (kohorta 1) lub w czasie kwalifikacji (kohorta 2). Stosowanie innych leków towarzyszących nie ulegało zmianie.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Punkty końcowe dla porównania bezpośredniego WED vs PLC:

Chorzy ogółem (niepowodzenie leczenia standardowego i/lub inhibitorów TNF-alfa):

Indukcja + leczenie podtrzymujące:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ zamknięcie sączących się przetok;
- ⊗ ocena jakości życia;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Indukcja:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:

⁴⁴ kolejno w 4 tyg. leczenia PLC, a w 8 tyg. leczenia WED

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017) [48, 49,50]

Indukcja + leczenie podtrzymujące:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Indukcja:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Punkty końcowe dla porównania pośredniego z komparatorami (ADA i INF):

Chorzy ogółem (niepowodzenie leczenia standardowego i/lub inhibitorów TNF-alfa):

Indukcja + leczenie podtrzymujące:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ zamknięcie sączących przetok.

Indukcja:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Leczenie podtrzymujące:

- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:

Indukcja:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Indukcja + leczenie podtrzymujące:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniane w podgrupach chorych z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w 52. tygodniu badania w grupie chorych otrzymujących WED w dawkowaniu co 4 tygodnie;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w grupach otwartych;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w grupach łączonych.

***niezadowolającą odpowiedź** na leczenie inhibitorami TNF-alfa definiowano jako u objawów ciągle utrzymującej się aktywnej choroby mimo zastosowania co najmniej jednej terapii indukcyjnej (trwającej 4 tygodnie) z wykorzystaniem: infliksymabu w dawce 5 mg/kg i.v., podawanego w 2 dawkach w co najmniej 2-tyg. odstępie; adalimumabu podawanego podskórnie w pojedynczej dawce 80 mg, po której po co najmniej 2 tyg. stosowano pojedynczą dawkę 40 mg; certolizumabu pegol podawanego jako 2 dawki po 400 mg, stosowanego w co najmniej 2-tyg. odstępie; **utrata odpowiedzi** na inhibitory TNF-alfa definiowano jako nawrót objawów choroby w czasie fazy podtrzymującej leczenia po uprzednim uzyskaniu korzyści klinicznej z leczenia; **brak tolerancji leczenia** inhibitorami TNF-alfa definiowano jako wykazanie braku tolerancji leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa w wywiadzie, w tym m.in. reakcje związane z wlewem, zakażenie, zastoinowa niewydolność serca, demielinizacja (włókien nerwowych)

^w załączniku do badania podano rozbieżne dane, tj. 20 (15; 30)

^zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce chorych stosowano prednizon, metylprednizolon, prednizolon, budezonid, hydrokortyzon oraz triamcynolon, azatioprynę, merkaptopurynę oraz metotreksat

7.7.1.2. Badanie GEMINI III

GEMINI III (publikacja Sands 2014, raport EMA 2014[#], Sands 2017) [48,50,51]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe

(w analizie przedstawiono wyniki jedynie dla populacji chorych ogółem oraz chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa (25% wszystkich chorych w badaniu))

Opis metody randomizacji: tak; zastosowano schemat blokowej randomizacji centralnej (liczba bloków – 16). Schemat randomizacji został opracowany przez Takeda Pharmaceuticals International Co, a każdy chory otrzymał unikalny numer umożliwiający przydzielenie leczenia. Chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1 przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVRS). Chorych stratyfikowano w oparciu o zastosowanie terapii TNF-alfa w wywiadzie (brak / niepowodzenie leczenia), stosowanie doustnych kortykosteroidów jako leczenia wspomagającego (tak/nie) oraz stosowanie leków immunosupresyjnych jako leczenia wspomagającego (tak/nie);

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak; w badaniu zaślepienie były opakowania roztworu soli fizjologicznej oraz etykiety. Wiedzę na temat wydawanego leczenia posiadał jedynie farmaceuta w danym ośrodku badawczym;

Opis utraty chorych z badania:

Wszyscy chorzy zrandomizowani do badania chorych: utracono łącznie 28 (6,7%) z 416 chorych, w tym:

- ⊗ w grupie WED utracono 13 (6,2%) z 209 chorych, w tym 4 (1,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,4%) chorych w wyniku utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,5%) chorym w wyniku naruszenia protokołu badania oraz braku skuteczności;
- ⊗ w grupie PLC utracono 15 (7,2%) z 207 chorych, w tym 8 (3,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,4%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 2 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

Chorzy zrandomizowani do badania, u których wykazano niepowodzenie terapii TNF-alfa: utracono łącznie 19 (6,0%) z 315 chorych, w tym:

- ⊗ w grupie WED utracono 7 (4,4%) ze 158 chorych, w tym 3 (1,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,6%) chorych w wyniku naruszenia protokołu badania oraz utraty z okresu obserwacji;
- ⊗ w grupie PLC utracono 12 (7,6%) ze 157 chorych, w tym 6 (3,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (2,5%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 2 (1,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- ⊗ analiza skuteczności – wszyscy chorzy zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 zaślepioną dawkę badanego leku;
- ⊗ analiza bezpieczeństwa – wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc. – Takeda Pharmaceuticals International Co (Cambridge, Massachusetts);

Liczba ośrodków: 107 (Ameryka Północna, Europa, Azja, Afryka i Australia);

Okres obserwacji: 10 tyg. (okres leczenia);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ 18-80 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie ChLC z zajęciem jelita krętego i/lub okrężnicy, co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania (rozpoznanie w oparciu o dowody kliniczne i wynik badania endoskopowego oraz potwierdzone na podstawie wyniku badania histopatologicznego – w przypadku braku wyniku badania histopatologicznego rozpoznanie choroby musiało wystąpić co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją);
- ⊗ choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 400 punktów – w czasie 7 dni przed kwalifikacją;
- ⊗ niezadowolająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia z zastosowaniem

GEMINI III (publikacja Sands 2014, raport EMA 2014[#], Sands 2017) [48,50,51]

leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów w czasie 5 lat przed kwalifikacją do badania[^];

- ⊗ stężenie CRP >2,87 mg/l lub owrzodzenia stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego wykonanego do 4 miesięcy przed kwalifikacją do badania, lub stężenie kalprotektyny w stolcu >250 µg/g w momencie kwalifikacji do badania, przy jednoczesnym występowaniu charakterystycznych objawów aktywnej ChLC, potwierdzonej wynikiem badania obrazowego jelita cienkiego.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stosowanie wedolizumabu, natalizumabu, efalizumabu lub rytuksymabu w wywiadzie;
- ⊗ laktacja lub ciąża;
- ⊗ niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia stanu zdrowia, poważne zaburzenia neurologiczne, znieczulenie ogólne w czasie 30 dni przed kwalifikacją do badania, planowany poważny zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania;
- ⊗ nowotwory złośliwe w wywiadzie (z wyjątkiem nowotworów dla których ryzyko nawrotu po zastosowaniu odpowiedniego leczenia jest niskie np. nieprzerzutowy rak podstawnokomórkowy, płaskonabłonkowy rak skóry lub rak szyjki macicy *in situ*);
- ⊗ występujące obecnie uzależnienie od leków lub alkoholu bądź aktywna choroba psychiczna lub też inne czynniki które mogą skutkować niestosowaniem się chorego do wymagań określonych w protokole badania.

Dane demograficzne – chorzy ogółem

Parametr	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	209	207
Mężczyźni, n (%)	91 (43,5)	89 (43,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	36,9 (20; 69)	34,8 (19; 77)
Rasa biała, n (%)	188 (90,0)	186 (89,9)
Masa ciała, średnia (zakres) [kg]	69,5 (40; 144)	71,3 (41; 147)
BMI, mediana (zakres) [kg/m ²]	23,3 (15; 43)	23,3 (15; 48)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	8,4 (0,3; 41,8)	8,0 (0,3; 42,9)
Aktywność choroby według skali CDAI	średnia (SD)	313,9 (53,2)
	≤330, n (%)	131-132 (63)
	>330, n (%)	77-78 (37)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]	19,0 (23,2)	18,5 (22,0)
Stężenie kalprotektyny w stolcu, średnia (SD) [µg/g]	1148,1 (1878,6)	1426,5 (2357,8)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie jelito kręte	33 (15,8)
	Jedynie okrężnica	48 (23,0)
	Jelito kręte i okrężnica	128 (61,2)
Leczenie chirurgiczne związane ChLC w wywiadzie, n (%)	92 (44,0)	89 (43,0)
Przetoki w wywiadzie, n (%)	71 (34,0)	77 (37,2)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	Glikokortykosteroidy, n (%)	110 (52,6)
	Leki immunosupresyjne, n (%)	71 (34,0)
	Mesalazyna, n (%)	68 (32,5)
Ekspozycja na leki immunosupresyjne w wywiadzie, n (%)	176 (84,2)	193 (93,2)
Niepowodzenie terapii z zastosowaniem inhibitora TNF-alfa w wywiadzie*, n (%)	Ogółem	158 (75,6)
	1 TNF-alfa	59 (28,2)
	2 TNF-alfa	82 (39,2)
	3 TNF-alfa	14 (6,7)

GEMINI III (publikacja Sands 2014, raport EMA 2014[#], Sands 2017) [48,50,51]			
	≥2 TNF-alfa	96 (45,9)	111 (53,6)
Dane demograficzne – chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa			
Parametr		Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		51	50
Mężczyźni, n (%)		23 (45,1)	27 (54,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		35,7 (20; 64)	30,6 (19; 60)
Masa ciała, średnia (zakres) [kg]		67,1 (40; 99)	71,7 (43; 147)
BMI, mediana (zakres) [kg/m ²]		22,6 (16; 33)	22,9 (17; 43)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]		4,7 (0,3; 40,8)	4,4 (0,3; 24,8)
Aktywność choroby według skali CDAI, średnia (SD)		307,3 (54,8)	286,1 (51,1)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		13,9 (16,8)	17,7 (16,1)
Stężenie kalprotektyny w stolcu, średnia (SD) [µg/g]		836,9 (1043,8)	1321,0 (1954,0)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie jelito kręte	12 (23,5)	9 (17,6)
	Jedynie okrężnica	8 (15,7)	12 (23,5)
	Jelito kręte i okrężnica	31 (60,8)	29 (58,0)
Leczenie chirurgiczne związane ChLC w wywiadzie, n (%)		19 (37,3)	9 (17,6)
Przetoki w wywiadzie, n (%)		14 (27,4)	10 (20,0)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	Glikokortykosteroidy, n (%)	11 (21,6)	11 (22,0)
	Leki immunosupresyjne, n (%)	15 (29,4)	15 (30,0)
	Mesalazyna, n (%)	31 (60,7)	32 (64,0)
Ekspozycja na leki immunosupresyjne w wywiadzie, n (%)		41 (80,4)	46 (92,0)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: wedolizumab w dawce 300 mg i.v. w 0., 2. i 6. tygodniu. WED podawano po uprzednim rozpuszczeniu w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu.			
Interwencja kontrolna: placebo i.v. w 0., 2. i 6. tygodniu, w formie 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu.			
Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania chorzy mogli stosować kortykosteroidy, leki immunosupresyjne i mesalazynę.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<u>Punkty końcowe dla porównania bezpośredniego WED vs PLC:</u>			
<u>Chorzy ogółem (niepowodzenie leczenia standardowego i/lub inhibitorów TNF-alfa):</u>			
Indukcja:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ stężenie CRP; ⊗ stężenie kalprotektyny, ⊗ profil bezpieczeństwa. 			
<u>Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:</u>			
Indukcja:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; 			

GEMINI III (publikacja Sands 2014, raport EMA 2014[#], Sands 2017) [48,50,51]

- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Punkty końcowe dla porównania pośredniego z komparatorami (ADA i INF):

Chorzy ogółem (niepowodzenie leczenia standardowego i/lub inhibitorów TNF-alfa):

Indukcja:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa:

Indukcja:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniane w podgrupach chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

[#]raport EMA 2014 włączony w celu uzupełnienia charakterystyki badania

[^]**niezadowolającą odpowiedź** na leczenie inhibitorami TNF-alfa definiowano jako u objawów ciągle utrzymującej się aktywnej choroby mimo zastosowania co najmniej jednej terapii indukcyjnej (trwającej 4 tygodnie) z wykorzystaniem: infliksymabu w dawce 5 mg/kg i.v., podawanego w 2 dawkach w co najmniej 2; tyg. odstępie; adalimumabu podawanego podskórnym w pojedynczej dawce 80 mg, po której po co najmniej 2 tyg. stosowano pojedynczą dawkę 40 mg; certolizumabu pegol podawanego jako 2 dawki po 400 mg, stosowanego w co najmniej 2; tyg. odstępie; **utratę odpowiedzi** na inhibitory TNF; alfa definiowano jako nawrót objawów choroby w czasie fazy podtrzymującej leczenia po uprzednim uzyskaniu korzyści klinicznej z leczenia; **brak tolerancji leczenia** inhibitorami TNF; alfa definiowano jako wykazanie braku tolerancji leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 inhibitora TNF; alfa w wywiadzie, w tym m.in. reakcje związane z wlewem, zakażenie, zastoinowa niewydolność serca, demielinizacja (włókien nerwowych)

*wynik podany jako 1 powód niepowodzenia leczenia dla 1 chorego. Dane uzyskana na podstawie elektronicznych opisów przypadków

7.7.1.3. Badanie GEMINI LTS

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [52]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, III fazy, przedłużona faza badań GEMINI II i GEMINI III, międzynarodowe, wieloośrodkowe

(do analizy włączono wyniki dla grupy chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania GEMINI II i którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym ze standardowo zalecanym schematem, tj. co 8 tygodni)

Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z badania GEMINI II, GEMINI III, C13004 oraz chorych z ChLC wcześniej nieleczonych WED spełniających kryteria włączenia do badania, analizowanych w okresie od 22 maja 2009 do 27 czerwca 2013 roku;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 569 (42,2%) z 1349 chorych włączonych do analizy profilu bezpieczeństwa (1297 chorych poddano analizie skuteczności); utracono: 266 (19,7%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 123 (9,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 132 (9,8%) chorych z innych powodów (naruszenie protokołu badania, wycofanie zgody na udział w badaniu, utrata z okresu obserwacji).

Biorąc pod uwagę podział na poszczególne badania, utracono:

- ⊗ 301 (22,3%) chorych z badania GEMINI II, w tym:
 - ⊗ 103 (7,6%) chorych, którzy ukończyli badanie, w tym: 19 (27,5%)/69 chorych z grupy WED co 8 tyg., 15 (25,0%)/60 chorych z grupy PLC, 20 (26,0%)/77 chorych z grupy WED co 4 tyg., 10 (27,8%)/36 chorych z grupy PLC nie ITT oraz 39 (25,5%)/ 153 chorych z grupy WED nie ITT;
 - ⊗ 198 (14,7%) chorych, którzy zakończyli udział w badaniu GEMINI II przedwcześnie, w tym: 33 (57,9%)/57 chorych z grupy WED co 8 tyg., 30 (44,8%)/67 chorych z grupy PLC, 27 (60,0%)/45 chorych z grupy WED co 4 tyg., 47 (66,2%)/71 chorych z grupy PLC nie ITT oraz 61 (67,0%)/91 chorych z grupy WED nie ITT;
- ⊗ 162 (12,0%) chorych z badania GEMINI III, w tym 74 (38,1%)/186 chorych z grupy WED oraz 88 (46,3)/190 chorych z grupy PLC;
- ⊗ 58 (4,3%) chorych nieleczonych uprzednio WED.

Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: nie:

- ⊗ analizie bezpieczeństwa zostali poddani wszyscy chorzy włączeni do badania (N=1349);
- ⊗ analizie skuteczności zostali poddani wszyscy chorzy z umiarkowanym do ciężkim nasileniem choroby, którzy otrzymali ≥1 dawkę WED w ramach badania GEMINI LTS (z wykluczeniem chorych z badania C13004, ponieważ grupa ta obejmowała również chorych z łagodnym nasileniem objawów) oraz których poddano ≥1 ocenie skuteczności terapii po rozpoczęciu badania;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals Inc. Działający pod nazwą handlową Takeda Development Center Americas Inc.;

Liczba ośrodków: 292 ośrodki (Stany Zjednoczone, Kanada, Belgia, Holandia, Włochy, Wielka Brytania);

Okres obserwacji: mediana czasu ekspozycji na lek w populacji ocenianej w ramach analizy profilu bezpieczeństwa wyniosła 88 tyg. – 616 dni (zakres: 113; 1964);

Maksymalny czas ekspozycji na lek:

- ⊗ chorzy nieleczeni wcześniej WED: 57 tygodni (399 dni);
- ⊗ chorzy, którzy zostali zakwalifikowani do badania po zakończeniu badań GEMINI II i GEMINI III: odpowiednio 219 tygodni (1531 dni) i 135 tygodni (948 dni).

Dane dla analizy śródkresowej pozyskiwano od 22 maja 2009 r., do 27 czerwca 2013 r. (100 tyg.).

W przypadku osób, które zakończyły badanie GEMINI II i GEMINI III całkowity okres obserwacji wynosił odpowiednio około 152 tygodnie oraz 86 tygodni (3 chorych z badania GEMINI III otrzymywało lek przez 110 tygodni);

Analiza statystyczna: statystyka opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [52]
POPULACJA
Kryteria włączenia:

- ⊗ aktywna postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
- Do badania włączani byli chorzy spełniający 1 z 3 poniżej wymienionych kryteriów, pod warunkiem stwierdzenia przez badacza dobrej tolerancji chorego na badany lek:
- ⊗ chorzy, którzy ukończyli badanie C13004 lub badanie GEMINI III;
 - ⊗ chorzy z badania GEMINI II:
 - chorzy, którzy ukończyli badanie;
 - chorzy wycofani z badania z powodu utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie, z powodu pogorszenia objawów choroby lub konieczności leczenia ratunkowego;
 - ⊗ chorzy uprzednio nieleczeni WED.

Kryteria włączenia dla chorych uprzednio nieleczonych WED:

- ⊗ chorzy z ChLC o zbliżonej charakterystyce do chorych z badania GEMINI II, z chorobą aktywną o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego – ocenianą wg wskaźnika HB od 8 do 18 punktów (stwierdzoną w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku), spełniający co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - stężenie CRP >2.87 mg/l;
 - stwierdzenie w kolonoskopii jelita krętego i okrężnicy ≥ 3 niezwiązujących się lub ≥ 10 aftowych owrzodzeń w ciągu 4 miesięcy przed badaniem;
 - stężenie kalprotektyny >250 $\mu\text{g/g}$;
 - stwierdzenie w badaniu obrazowym w ciągu ostatnich 4 miesięcy aktywnej ChLC;
- ⊗ brak wcześniejszego leczenia WED;
- ⊗ brak wcześniejszego leczenia natalizumabem, efalizumabem, rytuksymabem lub stosowanie w ciągu ostatnich 30 dni adalimumabu, lub innego badanego leku niebiologicznego zatwierdzonego w terapii chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit, lub stosowanie w ciągu ostatnich 60 dni infliksymabu, certolizumabu pegol lub innego zatwierdzonego lub badanego leku biologicznego.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Dane demograficzne

Parametr		WED (Chorzy ogółem)*
Liczba chorych		1341
Mężczyźni, n (%)		604 (45,0)
Wiek [^] , średnia (SD) [lata]		37,7 (12,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m^2]		24,6 (5,9)
Palenie tytoniu (obecnie) ^{^^} , n (%)		363 (27,1)
Czas trwania choroby ^{^^^} , średnia (SD) [lata]		10,1 (8,3)
Ocena na podstawie wskaźnika HB, średnia (SD)		8,1 (5,1)
Umiejscowienie zmian chorobowych ^{^^} , n (%)	Jelito cienkie	218 (16,3)
	Okrężnica	344 (25,7)
	Jelito cienkie i okrężnica	779 (58,1)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/L]		14,2 (19,7)
Stężenie kalprotektyny ^{^^} , średnia (SD) [$\mu\text{g/g}$]		1195 (1804)
Pozajelitowa manifestacja choroby ^{^^} , n (%)		1124 (83,8)
Wcześniejsze zabiegi chirurgiczne ^{^^} , n (%)		560 (41,8)
Obecność przetok ^{^^} , n (%)		496 (37,0)
Leczenie wspomagające,	Jedynie glikokortykosteroidy	543 (40,5)
	Jedynie leki immunosupresyjne	349 (26,0)

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [52]				
n (%)	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne		141 (10,5)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane		590 (44,0)	
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF; alfa ^{^^} , n (%)			894 (66,7)	
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)			848 (63,2)	
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia immunosupresyjnego i inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)			692 (51,6)	
Parametr	WED (Chorzy z badania GEMINI II)		WED (Chorzy z badania GEMINI III)	Chorzy wcześniej nieleczeni WED
	Chorzy, którzy ukończyli badanie	Chorzy, którzy przegrali udział w badaniu		
Liczba chorych	395	331	384	231
Mężczyźni, n (%)	192 (48,6)	150 (45,3)	168 (43,8)	94 (40,7)
Wiek [^] , średnia (SD) [lata]	37,6 (12,5)	36,9 (11,9)	38,3 (12,9)	38,0 (13,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	25,0 (5,9)	24,2 (6,1)	24,6 (5,8)	b/d
Palenie tytoniu (obecnie) ^{^^} , n (%)	113 (28,6)	91 (27,5)	111 (28,9)	48 (20,8)
Czas trwania choroby ^{^^^} , średnia (SD) [lata]	9,2 (8,0)	10,4 (8,0)	10,4 (8,4)	10,7 (9,0)
Ocena na podstawie wskaźnika HB, średnia (SD)	4,5 (3,7)	11,3 (5,7)	7,4 (4,1)	11,2 (2,8)
Umiejscowienie zmian chorobowych ^{^^} , n (%)	Jelito kręte	65 (16,5)	60 (18,1)	60 (15,6)
	Okreźnica	112 (28,4)	85 (25,7)	94 (24,5)
	Jelito kręte i okreźnica	218 (55,2)	186 (56,2)	230 (59,9)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/L]	9,3 (12,2)	17,2 (21,4)	14,7 (17,7)	18,5 (26,9)
Stężenie kalprotektyny ^{^^} , średnia (SD) [µg/g]	1053 (1476)	1423 (2115)	1202 (1961)	1097 (1507)
Pozajelitowa manifestacja choroby ^{^^} , n (%)	322 (81,5)	286 (86,4)	315 (82,0)	201 (87,0)
Wcześniejsze zabiegi chirurgiczne ^{^^} , n (%)	147 (37,2)	147 (44,4)	164 (42,7)	102 (44,2)
Obecność przetok ^{^^} , n (%)	141 (35,7)	135 (40,8)	133 (34,6)	87 (37,7)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	44 (11,1)	161 (48,6)	202 (52,6)
	Jedynie leki immunosupresyjne	108 (27,3)	82 (24,8)	113 (29,4)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	11 (2,8)	42 (12,7)	59 (15,4)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	254 (64,3)	130 (39,3)	128 (33,3)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF; alfa ^{^^} , n (%)	194 (49,1)	227 (68,6)	293 (76,3)	180 (77,9)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)	169 (42,8)	218 (65,9)	290 (75,5)	171 (74,0)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia	147 (37,2)	184 (55,6)	242 (63,0)	119 (51,5)

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [52]				
immunosupresyjnego i inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)				
Parametr		Chorzy w zależności od uprzedniej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa		
		Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa	Brak uprzedniej ekspozycji	
Liczba chorych		848	447	
Mężczyźni, n (%)		345 (40,7)	238 (53,2)	
Wiek [^] , średnia (SD) [lata]		38,1 (12,8)	36,9 (12,4)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,0 (6,1)	23,9 (5,4)	
Palenie tytoniu (obecnie) ^{^^} , n (%)		218 (25,7)	131 (29,3)	
Czas trwania choroby ^{^^^} , średnia (SD) [lata]		11,6 (8,4)	7,0 (7,1)	
Ocena na podstawie wskaźnika HB, średnia (SD)		8,9 (4,9)	6,7 (5,3)	
Umiejscowienie zmian chorobowych ^{^^} , n (%)	Jelito cienkie	122 (14,4)	87 (19,5)	
	Okrężnica	216 (25,5)	113 (25,3)	
	Jelito cienkie i okrężnica	510 (60,1)	247 (55,3)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/L]		15,7 (22,0)	11,9 (15,2)	
Stężenie kalprotektyny ^{^^} , średnia (SD) [µg/g]		1302 (2005)	1024 (1416)	
Pozajelitowa manifestacja choroby ^{^^} , n (%)		738 (87,0)	348 (77,9)	
Wcześniejsze zabiegi chirurgiczne ^{^^} , n (%)		419 (49,4)	117 (26,2)	
Obecność przetok ^{^^} , n (%)		351 (41,4)	124 (27,7)	
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	382 (45,0)	150 (33,6)	
	Jedynie leki immunosupresyjne	166 (19,6)	171 (38,3)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	80 (9,4)	57 (12,8)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	380 (44,8)	183 (40,9)	
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF; alfa ^{^^} , n (%)		848 (100,0)	0 (0,0)	
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)		848 (100,0)	0 (0,0)	
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia immunosupresyjnego i inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)		692 (81,6)	0 (0,0)	
INTERWENCJA				
<p>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.</p> <p>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 II, GEMINI III).</p> <p>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</p>				

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [52]

zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych, u chorych z odpowiedzią kliniczną na lek lub, u których badacz stwierdził wystarczającą poprawę objawów klinicznych, dawka doustnych glikokortykosteroidów była redukowana według schematu ustalonego przez FDA dla badań klinicznych tego rodzaju.

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.

Chorych wykluczano z badania z powodu utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie (konieczność leczenia doraźnego, poważne operacje związane z przebiegiem ChLC, wystąpienie działań niepożądanych związanych z badanym lekiem prowadzących do przerwania badania), jeżeli nie odnosili korzyści z leczenia (zdaniem badacza lub chorego) lub w przypadku zajęcia w ciążę. Ponadto przerwanie leczenia zdecydowanie zalecano chorym, w przypadku których konieczne było zastosowanie powtarzającego się leczenia kortykosteroidami lub którzy ze względu na aktywność choroby stosowali kortykosteroidy dłużej niż 6 miesięcy.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie – analiza długookresowego stosowania WED (chorzy którzy ukończyli badanie GEMINI II stosujący w ramach pierwszego roku terapię zgodnie z podstawowym zalecanym schematem – WED co 8 tyg.):

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ zmiana wskaźnika HB z w porównaniu z wartością początkową;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (chorzy ogółem).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności w grupach chorych, którzy pod początku leczenia podtrzymującego otrzymywali WED w odmiennych niż standardowym schemacie dawkowania (inny niż co 8 tyg.);
- ⊗ punkty końcowe oceniane w innych okresach obserwacji niż 2 oraz 3 lata całkowitego stosowania WED;
- ⊗ punkty końcowe oceniane u chorych z innych badań niż badanie GEMINI II oraz z chorych, których utracono z badania GEMINI II;
- ⊗ punkty końcowe z grup łączonych (z wyjątkiem analizy profilu bezpieczeństwa).

*dane demograficzne przedstawiono w publikacji dla wszystkich chorych, bez uwzględnienia chorych z badania C13004 (w badaniu C13004 uczestniczyło 19 uprzednio nieleczonych chorych z ChLC, którym WED podawano w dawce niezgodnej z ChPL: 6 mg/kg)

^wiek zdefiniowano jako (1 + data otrzymania pierwszej dawki w badaniu GEMINI LTS – data urodzin)/365,25

^dane demograficzne zbierano na podstawie karty obserwacji klinicznej sporządzonej podczas rozpoczęcia badań GEMINI II, GEMINI III (w przypadku chorych uczestniczących w tych badaniach) oraz podczas rozpoczęcia badania GEMINI LTS (w przypadku chorych uprzednio nieleczonych WED)

^^czas trwania choroby zdefiniowano jako (1 + data otrzymania pierwszej dawki w badaniu GEMINI LTS – data rozpoznania)/365,25

7.7.2. III etap – badania dla komparatorów

7.7.2.1. Badanie CHARM

CHARM (publikacja Colombel 2007, Sandborn 2013b) [53, 56]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, wielośrodkowe, międzynarodowe.

(W analizie wyników uwzględniono wyłącznie chorych ze stwierdzoną w 4. tygodniu badania odpowiedzią na pierwsze 2 dawki ADA (N=499 chorych) dla chorych ogółem oraz chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Przedstawiono wyniki wyłącznie dla chorych otrzymujących ADA zgodnie z podstawowym schematem podawania leku w ramach leczenia podtrzymującego – co 2 tygodnie (N=170 chorych) oraz grupę PLC(N=170 chorych))

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja centralna przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVRS), ze stratyfikacją przeprowadzoną ze względu na odpowiedź chorego uzyskaną po indukcji remisji w 4. tygodniu badania (redukcja wyniku wg skali CDAI o ≥ 70 pkt) oraz w zależności od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. Randomizacja została przeprowadzona w 4. tygodniu badania po podaniu wszystkim chorym adalimumabu w dawce 80 mg w 0. tygodniu badania oraz 40 mg w 2. tygodniu;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: nie, podano jedynie informację, iż chorzy, personel koordynujący badanie oraz badacze zostali zaślepieni od momentu randomizacji przez cały okres trwania fazy zaślepienia (do 56 tygodni);

Opis utraty chorych z badania:

W badaniu utracono 273 (35,1%) ze wszystkich 778 zrandomizowanych chorych (chorzy z odpowiedzią na leczenie ADA w 4. tygodniu lub z brakiem odpowiedzi na leczenie) w tym:

- ⊗ w grupie ADA co 2 tygodnie: 94 (36,2%) z 260 chorych;
- ⊗ w grupie ADA co tydzień: 64 (24,9%) z 257 chorych;
- ⊗ w grupie PLC: 115 (44,1%) z 261 chorych.

W podgrupie zrandomizowanych chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ADA w 4. tygodniu badania, utracono 143 (28,7%) z 499 chorych, w tym:

- ⊗ w grupie ADA co 2 tygodnie: 57 (33,1%) ze 172 chorych;
- ⊗ w grupie ADA co tydzień: 27 (17,2%) ze 157 chorych;
- ⊗ w grupie PLC: 60 (35,3%) ze 170 chorych.

We wszystkich grupach zrandomizowanych chorych, u których uzyskano odpowiedź, najczęstszy powód utraty chorych stanowiły zdarzenia niepożądane.

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: nie;

- ⊗ populacja mITT – do analizy skuteczności zostało włączonych 499 chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu badania;
- ⊗ do analizy bezpieczeństwa włączeni zostali wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Abbott Laboratories (Abbott Park, IL);

Liczba ośrodków: 92 ośrodki w Europie, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii oraz Południowej Afryce;

Okres obserwacji: 56 tygodni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Analiza *post-hoc*: dane w zależności od wyjściowego stężenia CRP, w podziale na uprzednie stosownie inhibitorów TNF-alfa (publikacja Sandborn 2013b);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ 18-75 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie ChLC co najmniej 4 miesiące przed kwalifikacją do badania (rozpoznanie potwierdzone na podstawie wyników badania radiologicznego lub endoskopowego);

CHARM (publikacja Colombel 2007, Sandborn 2013b) [53, 56]

- ⊗ choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 450 punktów;
- ⊗ chorzy stosujący leczenie:
 - azatiopryną, 6-merkaptopuryną, metotreksatem, 5-aminosalicylanami, sulfazalazyną, mesalazyną podawaną doustnie lub antybiotykami we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC (stosowanie stałej dawki leku co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania);
 - prednizonem w dawce ≤ 30 mg/dobę lub jego ekwiwalentem (stała dawka leku 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania);
 - budezonidem w dawce ≤ 9 mg/dobę (stała dawka leku 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania), niedozwolone było jednoczesne przyjmowanie prednizonu i budezonidu;
- ⊗ dozwolone było stosowanie leków z grupy anti-TNF (z wyjątkiem ADA) co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania, w przypadku gdy nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię indukcyjną tymi lekami (tj. brak odpowiedzi na pierwszą dawkę leku, potwierdzony przez badacza);
- ⊗ stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ wrzodzące zapalenie jelita grubego, zwężenie jelita, resekcja jelita w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, stomia, rozległa resekcja jelita cienkiego (w ocenie badacza), zespół krótkiego jelita;
- ⊗ żywienie parenteralne;
- ⊗ choroba nowotworowa, listerioza, zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*), choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego lub nieleczona gruźlica w wywiadzie;
- ⊗ leczenie adalimumabem w czasie 30 dni przed włączeniem do badania;
- ⊗ leczenie innym badanym lekiem biologicznym w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania;
- ⊗ stosowanie antybiotyków w leczeniu infekcji niezwiązanych z ChLC w czasie 3 tygodni przed włączeniem do badania;
- ⊗ laktacja lub ciąża;
- ⊗ nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu roku przed włączeniem do badania;
- ⊗ niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia stanu zdrowia;
- ⊗ stosowanie adalimumabu lub uczestniczenie w badaniu klinicznym tego leku;
- ⊗ terapia w formie wlewów w czasie 2 tygodni przed włączeniem do badania;
- ⊗ stosowanie cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub takrolimusu w okresie 8 tygodni przed włączeniem do badania;
- ⊗ obecność *Clostridium difficile* w stolcu;
- ⊗ istotne klinicznie zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych.

Dane demograficzne[§] – indukcja + leczenie podtrzymujące

Parametr	Chorzy z odpowiedzią na ADA w 4. tygodniu*	Chorzy z brakiem odpowiedzi na ADA w 4. tygodniu*
Liczba chorych	499	279
Mężczyźni, n (%)	188 (37,7)	108 (38,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,7 (11,6)	37,9 (11,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	70,2 (17,8)	72,1 (18,0)
Palenie tytoniu, n (%)	176 (35,3)	101 (36,2)
Aktywność choroby według skali CDAI, mediana (SD)	316,6 (62,5)	301,6 (56,4)
Jakość życia według wskaźnika IBDQ, mediana (zakres)	125,0 (44,0; 196,0)	12,0 (55,0; 197,0)
Stężenie CRP [mg/dl], średnia (SD)	2,4 (3,7)	1,8 (2,2)
Stężenie CRP [mg/dl], mediana (zakres)	0,9 (0,02; 35,0)	0,9 (0,02; 12,3)
Stężenie CRP >1,0 mg/dl, n (%)	236 (47,3)	126 (45,2)
Umiejscowienie zmian	Okrężnica	
	375 (75,2)	206 (73,8)

CHARM (publikacja Colombel 2007, Sandborn 2013b) [53, 56]			
chorobowych, n (%)**	Jelito kręte	357 (71,5)	214 (76,7)
	Żołądek i dwunastnica	30 (6,0)	10 (3,6)
	Inne	68 (13,6)	44 (15,8)
Obecność przetok, n (%)		64 (12,8)	53 (19,0)
Stosowanie leków steroidowych w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Prednizon	130 (26,1)	86 (30,8)
	Budezonid	48 (9,6)	39 (14,0)
	Inne^^	210 (42,1)	129 (46,2)
Stosowanie leków immunosupresyjnych w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Azatiopryna	165 (33,1)	88 (31,5)
	6-merkaptopuryna	38 (7,6)	27 (9,7)
	Metotreksat	49 (9,8)	29 (10,4)
	Inne	240 (48,1)	126 (45,2)
Stosowanie 5-aminosalicylanów w momencie rozpoczęcia badania^^^, n (%)		206 (41,3)	100 (35,8)
Wcześniejsze stosowanie leków z grupy anty-TNF, n (%)		238 (47,7)	152 (54,5)
Parametr		Chorzy ogółem	Chorzy wykluczeni w 4. tygodniu badania
Liczba chorych		854	76
Mężczyźni, n (%)		326 (38,2)	30 (39,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,1 (11,9)	36,1 (13,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		70,5 (17,8)	67,1 (15,9)
Palenie tytoniu, n (%)		303 (35,5)	26 (34,2)
Aktywność choroby według skali CDAI, mediana (SD)		313,1 (62,0)***	333,3 (70,8)
Jakość życia według wskaźnika IBDQ, mediana (zakres)^		122,0 (44,0; 205,0)	112,5 (27,7)
Stężenie CRP [mg/dl], średnia (SD)		2,3 (3,4)	3,6 (4,1)
Stężenie CRP [mg/dl], mediana (zakres)		0,9 (0,02; 35,0)	1,89 (0,03; 18,8)
Stężenie CRP >1,0 mg/dl, n (%)		407 (47,7)	45 (59,2)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Okreźnica	640 (74,9)	59 (77,6)
	Jelito kręte	621 (72,7)	50 (65,8)
	Żołądek i dwunastnica	43 (5,0)	3 (3,9)
	Inne	129 (15,1)	17 (22,4)
Obecność przetok, n (%)		130 (15,2)	13 (17,1)
Stosowanie leków steroidowych w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Prednizon	244 (28,6)	26 (34,2)
	Budezonid	100 (11,7)	13 (17,1)
	Inne^^	376 (44,0)	37 (48,7)
Stosowanie leków immunosupresyjnych w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Azatiopryna	275 (32,2)	19 (25,0)
	6-merkaptopuryna	81 (9,5)	14 (18,4)
	Metotreksat	90 (10,5)	9 (11,8)
	Inne	399 (46,7)	33 (43,4)

CHARM (publikacja Colombel 2007, Sandborn 2013b) [53, 56]			
Stosowanie 5-aminosalicylanów w momencie rozpoczęcia badania ^{^^^} , n (%)		334 (39,1)	28 (36,8)
Wcześniejsze stosowanie leków z grupy anty-TNF, n (%)		424 (49,6)	34 (44,7)
Dane demograficzne – publikacja Sandborn 2013b [#] (chorzy z odpowiedzią na ADA w 4. tygodniu)			
Parametr		ADA 40 mg co 2 tygodnie (chorzy ogółem)	PLC (chorzy ogółem)
Liczba chorych		171 ^{##}	170
Mężczyźni, n (%)		61 (35,7)	65 (38,2)
Rasa biała, n (%)		158 (92,4)	161 (94,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	33,1 (11,5)	32,3 (10,3)
	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP < 10 mg/l	39,3 (10,8)	41,2 (12,5)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	32,3 (10,1)	34,3 (12,1)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP < 10 mg/l	39,4 (10,2)	40,0 (10,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	68,1 (16,4)	70,7 (23,0)
	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP < 10 mg/l	71,3 (18,4)	72,0 (14,9)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	68,0 (14,6)	64,4 (16,4)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP < 10 mg/l	73,6 (18,9)	74,5 (19,6)
Palenie tytoniu, n (%)		62 (36,3)	63 (37,1)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	5,46 (0,4; 33,9)	5,41 (0,4; 23,3)
	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP < 10 mg/l	7,32 (0,4; 30,1)	8,85 (0,5; 40,3)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	6,47 (0,9; 20,9)	10,02 (1,3; 32,6)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP < 10 mg/l	9,65 (1,7; 42,1)	10,17 (0,4; 35,5)
Aktywność choroby według skali CDAI, średnia (SD)	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	308,9 (63,8)	336,1 (68,9)
	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP < 10 mg/l	304,1 (60,1)	289,3 (56,4)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	337,4 (58,7)	348,0 (68,2)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP < 10 mg/l	312,4 (59,2)	313,2 (60,4)
Stężenie CRP [mg/dl], mediana (zakres)	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥ 10 mg/l	33,5 (10,0; 182,0)	35,6 (15,1; 287,0)
	Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-	3,8 (0,2; 9,6)	3,4 (0,2; 9,7)

CHARM (publikacja Colombel 2007, Sandborn 2013b) [53, 56]			
	alfa z wyjściowym CRP <10 mg/l		
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP ≥10 mg/l	35,3 (18,3; 182,0)	33,9 (10,2; 110,0)
	Chorzy leczeni inhibitorami TNF-alfa z wyjściowym CRP <10 mg/l	2,9 (0,3; 9,9)	4,7 (0,2; 9,9)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Okreźnica	125 (73,1)	130 (76,5)
	Jelito kręte	125 (73,1)	113 (66,5)
	Żołądek i dwunastnica	12 (7,0)	8 (4,7)
	Inne	20 (11,7)	26 (15,3)
Obecność przetok, n (%)		14 (8,2)	28 (16,5)
Stosowanie leczenia wspomagającego w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Leki steroidowe	65 (38,0)	69 (40,6)
	Leki immunosupresyjne	77 (45,0)	83 (48,8)
	Aminosalicylany	66 (38,6)	79 (46,5)
Parametr		<u>ADA 40 mg co 2 tygodnie (chorzy nieleczeni TNF-alfa)</u>	<u>PLC (chorzy nieleczeni TNF-alfa)</u>
Liczba chorych		85	89
Mężczyźni, n (%)		32 (37,6)	39 (43,8)
Rasa biała, n (%)		78 (91,8)	82 (92,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	Chorzy z wyjściowym CRP ≥10 mg/l	33,1 (11,5)	32,3 (10,3)
	Chorzy z wyjściowym CRP <10 mg/l	39,3 (10,8)	41,2 (12,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	Chorzy z wyjściowym CRP ≥10 mg/l	68,1 (16,4)	70,7 (23,0)
	Chorzy z wyjściowym CRP <10 mg/l	71,3 (18,4)	72,0 (14,9)
Palenie tytoniu, n (%)		32 (37,6)	42 (47,2)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	Chorzy z wyjściowym CRP ≥10 mg/l	5,46 (0,4; 33,9)	5,41 (0,4; 23,3)
	Chorzy z wyjściowym CRP <10 mg/l	7,32 (0,4; 30,1)	8,85 (0,5; 40,3)
Aktywność choroby według skali CDAl, średnia (SD)	Chorzy z wyjściowym CRP ≥10 mg/l	308,9 (63,8)	336,1 (68,9)
	Chorzy z wyjściowym CRP <10 mg/l	304,1 (60,1)	289,3 (56,4)
Stężenie CRP [mg/dl], mediana (zakres)	Chorzy z wyjściowym CRP ≥10 mg/l	33,5 (10,0; 182,0)	35,6 (15,1; 287,0)
	Chorzy z wyjściowym CRP <10 mg/l	3,8 (0,2; 9,6)	3,4 (0,2; 9,7)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Okreźnica	59 (69,4)	67 (75,3)
	Jelito kręte	64 (75,3)	59 (66,3)
	Żołądek i dwunastnica	4 (4,7)	3 (3,4)
	Inne	5 (5,9)	14 (15,7)
Obecność przetok, n (%)		6 (7,1)	11 (12,4)
Stosowanie leczenia wspomagającego w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Leki steroidowe	29 (34,1)	34 (38,2)
	Leki immunosupresyjne	32 (37,6)	43 (48,3)
	Aminosalicylany	40 (47,1)	42 (47,2)

CHARM (publikacja Colombel 2007, Sandborn 2013b) [53, 56]

INTERWENCJA

Indukcja:

Wszyscy zakwalifikowani do badania chorzy otrzymali adalimumab s.c. w pojedynczej dawce 80 mg w 0. tygodniu badania, następnie w dawce 40 mg w 2. tygodniu badania, po 2 tygodniach oceniono u nich odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcja wyniku wg skali CDAI o ≥ 70 .

Leczenie podtrzymujące:

Interwencja badana:

- ⊗ adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie (do 56. tygodnia);
- ⊗ adalimumab w dawce 40 mg co tydzień (do 56. tygodnia);

Interwencja kontrolna: placebo;

Zmiana dawkowania leku po 12. tygodniu badania (na ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień) mogła nastąpić, w przypadku:

- ⊗ utrzymującego się rzutu choroby (zwiększenie wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów w odniesieniu do wyniku uzyskanego w 4. tygodniu lub wynik w skali CDAI > 220 punktów);
- ⊗ utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie (brak obniżenia wyniku o co najmniej 70 punktów w skali CDAI, w porównaniu z wynikiem uzyskanym na początku badania).

Brak odpowiedzi na leczenie ADA w dawce 40 mg podawanym co tydzień stanowiło kryterium do zakończenia udziału w badaniu.

Leczenie wspomagające:

Wszyscy chorzy mogli przyjmować terapię kortykosteroidami przez cały czas trwania badania:

- ⊗ od 8. tygodnia badania, chorzy stosujący kortykosteroidy, u których stwierdzono znaczącą poprawę w występowaniu objawów ChLC (obniżenie wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów, w porównaniu z wynikiem uzyskanym na początku badania) mogli rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów;
- ⊗ w przypadku zaobserwowania u chorego utraty odpowiedzi na dalsze leczenie (różnica wyniku w skali CDAI < 70 punktów, w porównaniu z wynikiem uzyskanym w trakcie pierwszego pomiaru, potwierdzona na dwóch kolejnych wizytach) możliwe było ponowne zwiększenie dawki prednizonu lub budezonidu do dawki stosowanej w momencie rozpoczęcia badania.

Punkty końcowe

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

(Punkty końcowe, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu)

Punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniane u chorych ogółem:

Indukcja + leczenie podtrzymujące:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ zamknięcie sączących się przetok;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe oceniane u chorych z nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa:

Indukcja + leczenie podtrzymujące:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu;
- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniane w podgrupach chorych, u których stwierdzono niepowodzenie inhibitorów TNF-alfa oraz u chorych u których nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej na leczenie w 4. tygodniu badania;
- ⊗ punkty końcowe dotyczące chorych otrzymujących ADA w ramach leczenia podtrzymującego co tydzień;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w grupach łączonych.

[§]w publikacji *Colombel 2007* dane demograficzne przedstawione zostały w podziale na odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu badania

*brak statystycznie istotnych różnic w 4. tygodniu między zrandomizowanymi chorymi odpowiadającymi i nieodpowiadającymi na leczenie. Wartości CDAI i CRP były statystycznie istotnie większe dla chorych zrandomizowanych w 4. tygodniu w porównaniu do 76 chorych, których wycofano przed randomizacją w 4. tygodniu badania

**chory mógł mieć zmiany chorobowe w wielu miejscach

***w przypadku jednego niezrandomizowanego chorego brakowało wyniku w skali CDAI

^wyniki kwestionariusza IBDQ mieszczą się w przedziale 32-224; wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia

^betametazon, budezonid, deksametazon, deflazakort, kortyzon, kloprednol, fluokortolon, glukokortykoidy, glikokortykosteroidy, hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, parametazon i prednyliden

^^kwas 5-aminosalicylowy, balsalazyna, mesalazyna, olsalazyna, sulfasalazyna

#dane demograficzne w podziale na zastosowaną interwencję zostały przedstawione w dodatkowej publikacji w zależności od uprzedniego stosowania inhibitorów TNF-alfa oraz wyjściowego stężenia CRP. Ponieważ są to dane dotyczące analizy *post-hoc*, w celu zachowania przejrzystości analizy, tam gdzie było to możliwe, przedstawiono je dla grup ADA otrzymującej lek co 2 tygodnie oraz grupy placebo niezależnie od wyjściowego stężenia CRP oraz wyłącznie dla chorych ogółem oraz chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa (analizowane populacje)

##w grupie ADA co 2 tygodnie analizowano dane dla 171 chorych, przy czym do badania włączono 172 chorych (w przypadku 1 chorego brakowało wyjściowego wyniku stężenia CRP)

7.7.2.2. Badanie CLASSIC I

CLASSIC I (publikacja Hanauer 2006) [55]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe

(W analizie przedstawiono wyniki jedynie dla chorych otrzymujących ADA zgodnie z podstawowym schematem podawania leku w ramach indukcji – 80/40 mg (N=75 chorych) oraz grupę PLC (N=74 chorych))

Opis metody randomizacji: tak; zastosowano schemat randomizacji blokowej względem ośrodka. Chorych przydzielono do grup PLC, ADA 40/20 mg, ADA 80/40 mg oraz ADA 160/80 mg w stosunku 1:1:1:1, przy pomocy systemu interaktywnych odpowiedzi głosowych (IVRS, ang. *Interactive Voice Response System*). Czynnikiem stratyfikującym stanowiącym rodzaj leczenia immunosupresyjnego stosowanego jako leczenie wspomagające (AZA, 6-MP, MTX);

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel badania (badacze, koordynatorzy badania) przez cały okres badania. Za przygotowanie roztworu do iniekcji odpowiadał zaślepiiony farmakolog, PLC i ADA przygotowane do wstrzyknięcia miały identyczny wygląd;

Opis utraty chorych z badania: tak, utracono łącznie 15 (5,0%) z 299 chorych, w tym:

- ⊗ w grupie ADA 80/40 mg utracono 5 (6,7%) z 75 chorych, 3 (4,0%) chorych w wyniku naruszenia protokołu badania, 1 (1,3%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,3%) chorego z powodu braku skuteczności;
- ⊗ w grupie ADA 160/80 mg utracono 2 (2,6%) z 76 chorych, w tym 1 (1,3%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,3%) chorego z powodu braku skuteczności;
- ⊗ w grupie ADA 40/20 mg utracono 2 (2,7%) z 74 chorych, 1 (1,4%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,4%) chorego w wyniku naruszenia protokołu badania;
- ⊗ w grupie PLC utracono 6 (8,1%) z 74 chorych, 2 (2,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,4%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (1,4%) chorego z powodu braku skuteczności oraz 1 (1,4%) chorego z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Abbott Laboratories (Parsippany, New Jersey);

Liczba ośrodków: 55 (Kanada, Stany Zjednoczone, Polska, Czechy, Holandia, Belgia);

Okres obserwacji: 4 tyg.;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ 18-75 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie ChLC na co najmniej 4 miesiące przed kwalifikacją do badania (rozpoznanie potwierdzone na podstawie wyników badania radiologicznego lub endoskopowego);
- ⊗ choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 450 punktów;
- ⊗ stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych;
- ⊗ odpowiednio zachowane funkcjonowanie nerek, serca i wątroby (ocenione przez badacza);
- ⊗ dozwolone było jednoczesne stosowanie stabilnych dawek leków, tj.: aminosalicylany, prednizon (≤ 20 mg/dobę), budezonid (≤ 9 mg/dobę), azatiopryna, 6-merkapotpuryna, metotreksat czy antybiotyki.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ choroba nowotworowa, listerioza, czynna gruźlica lub zakażenie wirusem HIV;
- ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zwężenie jelita, resekcja jelita w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, stomia, rozległa resekcja okrężnicy (>100 cm), zespół krótkiego jelita;
- ⊗ żywienie pozajelitowe;
- ⊗ leczenie adalimumabem w czasie 30 dni przed włączeniem do badania;
- ⊗ leczenie innym badanym lekiem biologicznym w czasie 4 miesięcy przed włączeniem do badania;

CLASSIC I (publikacja Hanauer 2006) [55]

- ⊗ stosowanie antybiotyków w leczeniu zakażeń niezwiązanych z ChLC w czasie 3 tygodni przed włączeniem do badania;
- ⊗ laktacja lub ciąża;
- ⊗ uzależnienie od leków lub alkoholu w czasie roku przed włączeniem do badania;
- ⊗ niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia stanu zdrowia, w tym cukrzyca z nawracającymi zakażeniami, incydent sercowo-naczyniowy w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania;
- ⊗ wcześniejsze stosowanie infliksymabu lub innego inhibitora TNF-alfa;
- ⊗ terapia w formie wlewów w czasie 2 tygodni przed włączeniem do badania;
- ⊗ leczenie cyklosporyną lub takrolimusem w okresie 8 tygodni przed włączeniem do badania;
- ⊗ obecność *Clostridium difficile* w stolcu;
- ⊗ istotne klinicznie zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych.

Dane demograficzne – indukacja

Parametr	ADA 80/40 mg	PLC	
Liczba chorych	75	74	
Mężczyźni, n (%)	25 (33,3)	37 (50,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	38 (12)	37 (13)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	74 (20)	74 (19)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	32 (42,7)	28 (37,8)	
Aktywność choroby według skali CDAI, średnia (SD)	301 (61)	296 (60)	
Jakość życia według wskaźnika IBDQ, mediana (zakres)	128 (63; 200)	131 (52; 200)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]	2,0 (2,8)	1,8 (2,6)	
Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/dl]	0,9 (0,0; 14,9)	0,9 (0,0; 17,3)	
Stężenie CRP ≥10 mg/l, n (%)	33 (44,0)	28 (37,8)	
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Okrężnica	17 (22,7)	14 (18,9)
	Jelito kręte	47 (62,7)	50 (67,6)
	Jelito kręte i okrężnica	7 (9,3)	7 (9,5)
	Odbytnica	1 (1,3)	0 (0,0)
	Jelito cienkie	0 (0,0)	0 (0,0)
	Brak klasyfikacji	3 (4,0)	3 (4,1)
Przetoki w wywiadzie, n (%)	10 (13,3)	6 (8,1)	
Leczenie wspomagające, n (%)	Kortykosteroidy	32 (42,7)	25 (33,8)
	Doustne kortykosteroidy*	20 (26,7)	17 (23,0)
	Budezonid	12 (16,0)	8 (10,8)
	Leki immunosupresyjne	21 (28,0)**	22 (29,7)
	Azatiopryna	9 (12,0)	13 (17,6)
	6-merkaptopuryna	10 (13,3)	8 (10,8)
	Metotreksat	3 (4,0)	1 (1,4)
	Antybiotyki***	7 (9,3)	5 (6,8)
	Aminosalicylany [#]	40 (53,3)	37 (50,0)
Parametr	ADA 40/20 mg	ADA 160/80 mg	
Liczba chorych	74	76	
Mężczyźni, n (%)	39 (52,7)	36 (47,4)	

CLASSIC I (publikacja Hanauer 2006) [55]			
Wiek, średnia (SD) [lata]		39 (13)	39 (11)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		75 (16)	78 (18)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		25 (33,8)	32 (42,1)
Aktywność choroby według skali CDAI, średnia (SD)		299 (57)	295 (52)
Jakość życia według wskaźnika IBDQ, mediana (zakres)		129 (81; 218)	127 (37; 192)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		1,6 (2,1)	1,4 (1,9)
Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/dl]		0,9 (0,0; 11,3)	0,7 (0,0; 9,3)
Stężenie CRP ≥10 mg/l, n (%)		31 (41,9)	27 (35,5)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Okrężnica	23 (31,1)	22 (28,9)
	Jelito kręte	45 (60,8)	40 (52,6)
	Jelito kręte i okrężnica	4 (5,4)	8 (10,5)
	Odbytnica	0 (0,0)	1 (1,3)
	Jelito cienkie	1 (1,4)	2 (2,6)
	Brak klasyfikacji	1 (1,4)	3 (3,9)
Przetoki w wywiadzie, n (%)		4 (5,4)	12 (15,8)
Leczenie wspomagające, n (%)	Kortykosteroidy	17 (23,0)	24 (31,6)
	Doustne kortykosteroidy*	11 (14,9)	12 (15,8)
	Budezonid	6 (8,1)	12 (15,8)
	Leki immunosupresyjne	23 (31,1)	22 (28,9)
	Azatiopryna	13 (17,6)	11 (14,5)
	6-merkaptopuryna	6 (8,1)	10 (13,2)
	Metotreksat	4 (5,4)	1 (1,3)
	Antybiotyki***	10 (13,5)	4 (5,3)
Aminosalicylany#	37 (50,0)	39 (51,3)	
INTERWENCJA			
Interwencja badana:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ADA 80/40 mg: w dawce 80 mg s.c. w 0. tyg. badania oraz 40 mg w 2. tyg.; ⊗ ADA 40/20 mg: w dawce 40 mg s.c. w 0. tyg. badania oraz 20 mg w 2. tyg.; ⊗ ADA 160/80 mg: w dawce 160 mg s.c. w 0. tyg. badania oraz 80 mg w 2. tyg. 			
Interwencja kontrolna: PLC s.c. w 0. i 2. tygodniu.			
Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania chorzy mogli stosować kortykosteroidy (w tym prednizon (w dawce nie większej niż 20 mg/dzień), prednizolon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, budezonid (w dawce nie większej niż 9 mg/dzień)), leki immunosupresyjne (w tym azatioprynę, 6-merkaptopurynę, metotreksat), aminosalicylany (w tym mesalazynę, sulfasalazynę lub olsalazynę) lub antybiotyki we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC (w tym metronidazol, lewofloksacynę lub cyprofloksacynę).			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
(Punkty końcowe, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu)			
Punkty końcowe oceniane u chorych z nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa:			
Indukcja:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ odpowiedź kliniczna. 			

CLASSIC I (publikacja Hanauer 2006) [55]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w grupach łączonych;
- ⊗ punkty końcowe dotyczące chorych otrzymujących ADA w dawkach 160/80 mg lub 40/20 mg.

*prednizon, prednizolon, hydrokortyzon lub metyloprednizolon

**jeden chory na początku badania stosował azatioprynę i metotreksat

***metronidazol, lewofloksacyna lub cyprofloksacyna

#mesalazyna, sulfasalazyna lub olsalazyna

7.7.2.3. Badanie Watanabe 2012**Watanabe 2012 [57]****METODYKA****Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe**

Pełny cykl leczenia oceniany w publikacji określono jako 2 powiązane ze sobą randomizowane badania kliniczne: badanie oceniające indukcję oraz badanie oceniające leczenie podtrzymujące.

(W analizie wyników uwzględniono wyłącznie dane dotyczące oceny indukcji w ramach grup zrandomizowanych – tj. okres obserwacji wynoszący 4 tygodnie dla chorych ogółem oraz chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Przedstawiono wyniki wyłącznie dla chorych otrzymujących ADA zgodnie z podstawowym schematem podawania leku w ramach indukcji – 80/40 mg (N=34 chorych) oraz grupę PLC (N=23 chorych))

Opis metody randomizacji: tak, w badaniu indukcji chorych przydzielono losowo do grup ADA 160/80 mg, ADA 80/40 mg i PLC w stosunku 3:3:2. Chorzy, którzy w tyg. 4. indukcji osiągnęli odpowiedź (obniżenie wyniku CDAI ≥ 70 punktów względem wartości początkowych) przystąpili do drugiej części badania leczenia podtrzymującego i zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania ADA lub PLC. Dodatkowo w badaniu oceniano grupę chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach – w tej grupie chorych kontynuowano przez okres kolejnych 4 tygodni przypisaną na początku badania terapię ADA w formie zaślepionej (zgodnie z przypisanym dawkowaniem), a chorym przypisanym do placebo podano również w sposób zaślepiony 2 dawki ADA 160 mg oraz 80 mg w odstępie co 2 tygodnie. Następnie wszystkim chorych, z grupy bez stwierdzonej odpowiedzi w 4 tygodniu badania podawano leczenie podtrzymujące ADA w ramach otwartego ramienia badania;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania: tak;

Etap indukcji:

- ⊗ w trakcie podstawowych 4 tygodni utracono 3 (3,3%) z 90 chorych, którzy przerwali leczenie;
- ⊗ u chorych z brakiem stwierdzonej odpowiedzi w 4 tygodniu badania, po zakończeniu 4 tygodni utracono 3 (8,1%) z 37 chorych;

Etap leczenia podtrzymującego:

- ⊗ w grupie ADA utracono 1 (4,0%) z 25 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ w grupie PLC utracono 3 (12,0%) z 25 chorych, w tym 2 (8,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (4,0%) chorego z innych powodów;
- ⊗ w grupie chorych, którzy zmienili terapię z zaślepionego ADA i PLC na otwartą, utracono 13 (38,2%) z 34 chorych, w tym 11 (32,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 2 (5,9%) chorych z innych powodów;
- ⊗ w grupie leczonej ADA w sposób otwarty utracono 11 (34,4%) z 32 chorych, w tym 7 (21,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (6,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (6,3%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak;

- ⊗ pełna populacja (FAS, ang. *full analysis set*) (chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku) – ocena wszystkich punktów końcowych w indukcji oraz ocena profilu bezpieczeństwa w leczeniu podtrzymującym;
- ⊗ zmodyfikowana pełna populacja (mFAS, ang. *modified full analysis set*) (chorzy otrzymujący ADA w ramach indukcji) – ocena wszystkich punktów końcowych w leczeniu podtrzymującym;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Abbott Japan Co, Ltd. (Tokio, Japonia), Eisai Co, Ltd. (Tokio, Japonia);

Liczba ośrodków: b/d (Japonia);

Okres obserwacji:

- ⊗ indukcja: 4 tyg. (8 tygodni w przypadku chorych ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi w 4. tygodniu);
- ⊗ leczenie podtrzymujące: 52 tyg.;

Analiza statystyczna: statystyka opisowa (Badanie nie miało hipotezy statystycznej, a wielkość próby nie została określona za pomocą metod statystycznych. Niewielka liczba chorych uczestniczących w badaniu jest spowodowana niskim rozpowszechnieniem występowania ChLC w japońskiej populacji (ograniczenia populacyjne). W związku z tym niemożliwe było zaprojektowanie badań z mocą statystyczną umożliwiającą

Watanabe 2012 [57]

osiągnięcie poziomu istotności statystycznej);

Podójście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ 15-75 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie ChLC co najmniej 4 miesiące przed kwalifikacją do badania (rozpoznanie potwierdzone na podstawie wyników badania radiologicznego lub endoskopowego);
- ⊗ choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 450 punktów;
- ⊗ stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcyjnych w czasie trwania badania i 150 dni po przyjęciu ostatniej dawki terapii;
- ⊗ dozwolone było wcześniejsze stosowanie terapii inhibitorami TNF-alfa (z wyjątkiem ADA).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ brak pierwotnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa;
- ⊗ rak, chłoniak, białaczka lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie;
- ⊗ czynna gruźlica, wyniki obrazowania RTG sugerujące przebyte lub obecne zakażenie gruźlicą;
- ⊗ silnie pozytywny wynik próby tuberkulinowej, z odczynem tuberkulinowym ≥ 10 mm, z pęcherzem, martwicą lub podwójnym zaczerwienieniem;
- ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego bez dokładnej diagnozy, resekcja jelita w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ zakażenie wirusem HIV;
- ⊗ chroniczne lub niedawno przebyte zakażenia niezwiązane z ChLC, wymagające hospitalizacji lub terapii lekami przeciwwirusowymi (leki podawane dożylnie na 28 dni przed badaniem, podawane doustne na 14 dni przed badaniem);
- ⊗ objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną w wywiadzie;
- ⊗ obecność lub podejrzenie ropnia;
- ⊗ masa ciała <30 kg;
- ⊗ żywienie pozajelitowe w trakcie 14 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ żywienie enteralne >1200 kcal/dzień;
- ⊗ leczenie infliksymabem lub innym lekiem biologicznym w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania;
- ⊗ leczenie adalimumabem lub udział w innym badaniu klinicznym dla adalimumabu;
- ⊗ przyjmowanie jakiegokolwiek środka będącego w fazie badań klinicznych w ciągu 28 dni lub w czasie 5 półtrwań przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ niestabilne lub niekontrolowane zaburzenie stanu zdrowia lub jakiegokolwiek zaburzenie stanu zdrowia, które w opinii badacza mogłoby narażać chorego na ryzyko w przypadku uczestnictwa w badaniu;
- ⊗ obecność *Clostridium difficile* w stolcu;
- ⊗ istotne klinicznie zaburzenia w wynikach elektrokardiogramu lub w wynikach badań laboratoryjnych.

Dane demograficzne

Indukcja

Parametr		ADA 80/40 mg	ADA 160/80 mg	PLC
Liczba chorych		34	33	23
Mężczyźni, n (%)		16 (47,1)	20 (60,6)	16 (69,6)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	30,6 (9,3)	32,0 (9,6)	30,4 (6,9)
	<30 lat, n (%)	15 (44,1)	16 (48,5)	9 (39,1)
Masa ciała	Średnia (SD) [kg]	55,3 (10,4)	54,1 (10,5)	56,5 (8,4)
	Zakres [kg]	37,3; 80,0	37,0; 81,4	43,9; 80,3
Palenie tytoniu – nigdy niepalący, n (%)		19 (55,9)	22 (66,7)	17 (73,9)
Spożycie alkoholu – niepijący, n (%)		21 (61,8)	24 (72,7)	14 (60,9)
Czas trwanie choroby	Średnia (SD) [lata]	9,2 (6,6)	11,0 (7,1)	7,9 (4,7)
	Zakres [lata]	0,4; 27,4	0,3; 24,2	0,7; 19,2

Watanabe 2012 [57]				
Aktywność choroby według skali CDAI	Średnia (SD) [lata]	302,7 (66,6)	300,5 (66,5)	308,1 (63,8)
	Zakres [lata]	221; 448	221; 448	221; 444
	Wynik <300, n (%)	19 (55,9)	18 (54,5)	13 (56,5)
	Wynik ≥300, n (%)	15 (44,1)	15 (45,5)	10 (43,5)
Wynik w skali IOIBD ⁴⁵	Średnia (SD) [lata]	3,4 (1,6)	3,3 (1,5)	3,7 (1,2)
	Zakres [lata]	1; 6	1; 7	2; 7
Jakość życia według wskaźnika IBDQ, średnia (SD)		148,6 (27,9)	145,9 (25,2)	139,4 (26,8)
Wynik SF-36, średnia (SD)	Zdrowie psychiczne	39,5 (10,3)	38,7 (10,5)	39,0 (11,7)
	Zdrowie fizyczne	42,9 (7,8)	43,3 (6,3)	43,8 (7,6)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		3,0 (2,8)	2,2 (2,0)	2,5 (2,0)
Leczenie wspomagające, n (%)	Aminosalicylany	27 (79,4)	32 (97,0)	23 (100,0)
	Leki immunosupresyjne	11 (32,4)	10 (30,3)	8 (34,8)
	Kortykosteroidy	6 (17,6)	8 (24,2)	5 (21,7)
	Antybiotyki	1 (2,9)	2 (6,1)	2 (8,7)
	Żywienie pozajelitowe	22 (64,7)	23 (69,7)	16 (69,6)
	Inhibitory TNF-alfa	20 (58,8)	19 (57,6)	13 (56,5)
Leczenie podtrzymujące (populacja nieuwzględniona w analizie wyników)				
Parametr		ADA 40 mg co 2 tygodnie	PLC	
Liczba chorych		25	25	
Mężczyźni, n (%)		16 (64,0)	15 (60,0)	
Wiek	Średnia (SD) [lata]	31,6 (7,2)	30,8 (10,9)	
	<30 lat, n (%)	12 (48,0)	11 (44,0)	
Masa ciała	Średnia (SD) [kg]	58,0 (11,0)	56,5 (9,2)	
	Zakres [kg]	42,1; 81,4	38,7; 74,8	
Palenie tytoniu, n (%)		16 (64,0)	11 (44,0)	
Spożycie alkoholu – niepijący, n (%)		15 (60,0)	14 (56,0)	
Czas trwania choroby	Średnia (SD) [lata]	9,9 (5,3)	8,2 (7,4)	
	Zakres [lata]	2,4; 21,3	0,3; 27,4	
Aktywność choroby według skali CDAI	Średnia (SD) [lata]	325,5 (62,3)	296,7 (65,3)	
	Zakres [lata]	223; 448	221; 448	
	Wynik <300, n (%)	11 (44,0)	13 (52,0)	
	Wynik ≥ 300, n (%)	14 (56,0)	12 (48,0)	

⁴⁵skala stworzona przez międzynarodową organizację zajmującą się problematyką chorób zapalnych jelit (IOIBD, ang. *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease*)

Watanabe 2012 [57]			
Wynik w skali IOIBD	Średnia (SD) [lata]	3,1 (1,2)	3,2 (1,8)
	Zakres [lata]	1; 6	1; 7
Jakość życia według wskaźnika IBDQ, średnia (SD)		144,2 (23,1)	151,6 (26,2)
Wynik SF-36, średnia (SD)	Zdrowie psychiczne	38,2 (10,4)	41,4 (10,7)
	Zdrowie fizyczne	42,9 (7,7)	45,0 (6,5)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		2,2 (1,8)	2,6 (2,0)
Leczenie wspomagające, n (%)	Aminosalicylany	25 (100,0)	19 (76,0)
	Leki immunosupresyjne	11 (44,0)	7 (28,0)
	Kortykosteroidy	3 (12,0)	5 (20,0)
	Antybiotyki	1 (4,0)	1 (4,0)
	Żywnienie pozajelitowe	17 (68,0)	12 (48,0)
	Inhibitory TNF-alfa	13 (52,0)	14 (56,0)
INTERWENCJA			
Indukcja:			
Interwencja badana:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ADA w dawce 80 mg w 0. tyg. oraz 40 mg 2. w tyg.; ⊗ ADA w dawce 160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2.tyg.; 			
Interwencja kontrolna: PLC w 0. i 2.tyg.;			
<p>Chorzy, którzy w 4. tyg. nie wykazali odpowiedzi (obniżenie wyniku CDAI ≥ 70 punktów względem wartości początkowej) kontynuowali leczenie w ramach indukcji przez kolejne 4 tyg., przyjmując ADA w dawce zależnej od pierwotnie przypisanej interwencji. Chorych pierwotnie przypisanych do PLC leczono schematem ADA 160 mg w 4. tyg. i 80 mg w 6. tyg., chorzy pierwotnie przypisani do grupy ADA otrzymali ADA w dawce 40 mg w 4. i 6. tyg. Następnie chorzy rozpoczęli otwarty etap leczenia podtrzymującego;</p>			
Leczenie podtrzymujące:			
Interwencja badana: ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie.			
Interwencja kontrolna: PLC;			
<p>Chorzy w otwartej części leczenia podtrzymującego otrzymywali ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie, z możliwością zwiększenia dawki do 80 mg co 2 tygodnie w przypadku zaostrzenia choroby lub braku odpowiedzi na leczenie. Od 4. tygodnia chorzy zaślepieni mogli zmienić terapię na otwartą w przypadku zaostrzenia choroby.</p>			
<p>Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania chorzy mogli stosować kortykosteroidy (≤ 40 mg/dzień prednizolonu lub ekwiwalentu), a także leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), aminosalicylany lub antybiotyki we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC, pod warunkiem utrzymywania stałej dawki. Dozwolone było stabilne żywienie enteralne ≤ 1200 kcal/dzień. Zmiany w przyjmowaniu leczenia wspomagającego w przebiegu ChLC były niedozwolone w fazie indukcji.</p>			
<p>Od 4. tyg. leczenia podtrzymującego chorzy ze znaczącą poprawą (obniżenie wyniku CDAI o ≥ 70 w porównaniu z początkiem badania) mogli zmniejszyć żywienie enteralne i dawki kortykosteroidów (z możliwością ponownego zwiększenia do dawek początkowych w przypadku pogorszenia choroby). W części otwartej leczenia podtrzymującego chorzy mogli zredukować dawki lub przerwać leczenie wspomagające kortykosteroidami po 12 tygodniach ekspozycji na ADA (z możliwością ponownego zwiększenia do dawek początkowych w przypadku utraty odpowiedzi klinicznej na leczenie).</p>			
<p>Zarówno w czasie indukcji, jak i leczenia podtrzymującego, chorzy z odczynem tuberkulinowym ≥ 5 mm w śródskórnym teście porównawczym przy użyciu oczyszczonej pochodnej białka bydlęcego mogli stosować izoniazyd, bez względu na to, czy byli szczepieni na gruźlicę.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
(Punkty końcowe, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu)			
Punkty końcowe oceniane u chorych ogółem:			

Watanabe 2012 [57]

Indukcja:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe oceniane u chorych z nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa:

Indukcja:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu;
- ⊗ punkty końcowe dotyczące chorych otrzymujących ADA w indukcji w dawkach 160/80 mg;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w części badania dotyczącej leczenia podtrzymującego (chorych do leczenia podtrzymującego zrandomizowano niezależnie od przypisanej interwencji w ramach indukcji (ADA w różnych dawkach lub PLC);
- ⊗ punkty końcowe oceniane w grupach łączonych.

7.7.2.4. Badanie ACCENT I

ACCENT I (publikacja Hanauer 2002) [54]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe

(W analizie wyników uwzględniono wyłącznie chorych ze stwierdzoną w 2. tygodniu badania odpowiedzią na pierwszą dawkę INF (N=335 chorych). W analizie przedstawiono wyniki jedynie dla chorych otrzymujących INF zgodnie z podstawowym schematem podawania leku w ramach leczenia podtrzymującego – 5 mg/kg (N=113 chorych) oraz grupę PLC (N=110 chorych))

Opis metody randomizacji: tak; randomizacja ze stratyfikacją przy pomocy systemu IVRS. Czynniki stratyfikujące stanowiły ośrodek oraz długość ciągłej ekspozycji na kortykosteroidy (<1 rok; >1 rok; brak stosowania kortykosteroidów i innych leków; brak stosowania kortykosteroidów i stosowanie innych leków na ChLC). Ze względu na dużą liczbę ośrodków uczestniczących w badaniu zastosowano procedurę dostosowania randomizacji w celu centralnego przydzielenia chorych i wyrównania ich liczby w poszczególnych grupach ze względu na czynnik stratyfikacyjny;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni byli chorzy oraz badacze przeprowadzający badanie. Badany lek i placebo nie różniły się wyglądem;

Opis utraty chorych z badania:

Z badania utracono łącznie 124 (21,6%) z 573 chorych, w tym:

- ⊗ w grupie INF 5 mg utracono 49 (25,5%) z 192 chorych;
- ⊗ w grupie INF 5/10 mg utracono 37 (19,2%) z 193 chorych;
- ⊗ w grupie PLC utracono 38 (20,2%) z 188 chorych, w tym 23 (12,2%) chorych z powodu braku skuteczności.

Łącznie w grupie INF 5 mg i INF 5/10 mg z 385 chorych, 38 (9,9%) chorych utracono z powodu zdarzeń niepożądanych, a 31 (8,1%) chorych z powodu braku skuteczności;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: nie;

- ⊗ analiza skuteczności – chorzy, u których uzyskano odpowiedź na pierwszą dawkę INF w 2. tygodniu badania;
- ⊗ analiza bezpieczeństwa – wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Centocor, ACCENT Steering Committee;

Liczba ośrodków: 55 (Ameryka Północna, Europa, Izrael);

Okres obserwacji: 54 tyg.;

Analiza statystyczna:

- ⊗ remisja kliniczna w 30. tyg. badania – poziom istotności statystycznej $p \leq 0,01$;
- ⊗ pozostałe pierwszorzędowe punkty końcowe, wyniki dla 54. tyg. – poziom istotności statystycznej $p \leq 0,04$;
- ⊗ drugorzędowe punkty końcowe – poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ rozpoznanie ChLC co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 400 punktów;
- ⊗ chorzy stosujący leczenie:
 - ⊗ 5-aminosalicylanami lub antybiotykami (stosowanie stałej dawki leku co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania);
 - ⊗ kortykosteroidami (prednizon, prednizolon, budezonid) w dawce ≤ 40 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu (stała dawka leku 3 tygodnie przed rozpoczęciem badania);
 - ⊗ azatiopryną i 6-merkaptopuryną (stała dawka leku 8 tygodni przed rozpoczęciem badania);
 - ⊗ metotreksatem (stała dawka leku 6 tygodni przed rozpoczęciem badania);
- ⊗ chorzy niestosujący żadnego leczenia – konieczne było przerwanie terapii co najmniej 4 tygodnie przed

ACCENT I (publikacja Hanauer 2002) [54]			
rozpoczęciem badania.			
Kryteria wykluczenia:			
* wcześniejsze stosowanie infliksymabu lub innego inhibitora TNF-alfa.			
Dane demograficzne^ – indukcja + leczenie podtrzymujące			
Parametr	Chorzy ogółem	Chorzy z odpowiedzią na INF w 2. tygodniu	Chorzy z brakiem odpowiedzi na INF w 2. tygodniu
Liczba chorych	573	335	238
Mężczyźni, n (%)	239 (41,7)	130 (38,8)	109 (45,8)
Wiek, mediana (IQR ⁴⁶) [lata]	35 (28; 46)	35 (27; 46)	37 (30; 46)
Rasa, n (%)	Biała	315 (94,0)	234 (98,3)
	Czarna	12 (2,1)	2 (0,8)
	Żółta	5 (0,9)	1 (0,4)
	Inna	7 (1,2)	1 (0,4)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	7,9 (3,9; 14,7)	7,5 (3,7; 14,2)	9,3 (4,6; 15,3)
Aktywność choroby według skali CDAI, mediana (IQR)*	297 (260; 342)	299 (264; 342)	291 (249; 340)
Jakość życia według wskaźnika IBDQ, mediana (IQR)	127 (110; 147)	129 (114; 147)	125 (106; 145)
Stężenie CRP, mediana (IQR) [mg/dl]	0,8 (0,4; 2,3)	1,1 (0,4; 2,8)	0,6 (0,4; 1,5)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n/N (%)	Jelito kręte	137/568 (24,1)	63/237 (26,6)
	Okrężnica	109/568 (19,2)	35/237 (14,8)
	Jelito kręte i okrężnica	322/568 (56,7)	139/237 (58,6)
	Żołądek i dwunastnica	43/573 (7,5)	19/238 (8,0)
Leczenie chirurgiczne związane z ChLC, n/N (%)	291/573 (50,8)	148/335 (44,2)	143/238 (60,1)
Leczenie wspomagające, n (%)	Aminosalicylany	288 (50,3)	129 (54,2)
	6-merkaptopuryna i azatiopryna	144 (25,1)	63 (26,5)
	Metotreksat	23 (4,0)	13 (5,5)
	Kortykosteroidy	293 (51,1)	118 (49,6)
	Kortykosteroidy >20 mg/dzień	93 (16,2)	32 (13,4)
INTERWENCJA			
Indukcja:			
Wszyscy zakwalifikowani do badania chorzy otrzymali INF w dawce 5 mg/kg i.v. w 0. tyg. badania, po 2 tygodniach oceniono u nich odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcja wyniku wg skali CDAI o ≥70 pkt oraz co najmniej 25% redukcja wyniku wg skali CDAI.			
Leczenie podtrzymujące:			
Interwencja badana:			
* INF w dawce 5 mg/kg i.v. w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni (do 46. tygodnia);			

⁴⁶ ang. *interquartile range* – rozstęp międzykwartyłowy

ACCENT I (publikacja Hanauer 2002) [54]

⊕ INF w dawce 5 mg/kg i.v. w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie w dawce 10 mg/kg i.v. co 8 tygodni (do 46. tygodnia).

Interwencja kontrolna: placebo i.v. w 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni (do 46. tygodnia).

Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania dozwolone było stosowanie 5-aminosalicylanów lub antybiotyków (stała dawka leku co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania), kortykosteroidów (prednizon, prednizolon, budezonid) w dawce ≤ 40 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu (stała dawka leku 3 tygodnie przed rozpoczęciem badania), azatiopryny i 6-merkaptopuryny (stała dawka leku 8 tygodni przed rozpoczęciem badania), metotreksatu (stała dawka leku 6 tygodni przed rozpoczęciem badania).

Dawkę glikokortykosteroidów zmniejszono, zgodnie z założonym schematem dawkowania, u chorych, którzy w 6. tygodniu uzyskali odpowiedź kliniczną. Redukcja dawek była następująca:

- ⊕ prednizon >20 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 5 mg/tydzień;
- ⊕ prednizon ≤ 20 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 2-5 mg/tydzień.

Dawki stosowanych aminosalicylanów i leków immunomodulujących nie ulegały zmianie.

Po 14. tygodniu badania chorzy, u których po początkowo uzyskanej odpowiedzi nastąpiło pogorszenie**, mogli zastosować epizodyczny schemat leczenia. Schemat ten obejmował stosowanie infliksymabu w razie potrzeby w dawce 5, 10 lub 15 mg/kg odpowiednio u chorych przydzielonych do grypy PLC, INF 5 mg oraz INF 5/10 mg.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

(Punkty końcowe, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu)

Punkty końcowe oceniane u chorych z nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa:

Indukcja + leczenie podtrzymujące:

- ⊕ remisja kliniczna;
- ⊕ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ odpowiedź kliniczna.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu;
- ⊕ punkty końcowe dotyczące chorych otrzymujących INF w ramach leczenia podtrzymującego w dawkach 5/10 mg/kg;
- ⊕ punkty końcowe oceniane u chorych u których nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej w 2. tygodniu badania;
- ⊕ punkty końcowe oceniane w grupach łączonych.

[^]w publikacji podano wyłącznie dane demograficzne w podziale na odpowiedź na podanie pierwszej dawki INF; nie podano danych demograficznych w podziale na przypisaną interwencję co ogranicza ocenę homogeniczności porównywanych grup

^{*}u 13 zakwalifikowanych do badania chorych wynik w skali CDAI wynosił <220 punktów. W przypadku 9 z tych chorych wynik w tej skali obliczony przez badacza wynosił ≥ 220 punktów. Pozostałych 4 chorych zostało wykluczonych z badania z powodu naruszenia protokołu badania

^{**}pogorszenie definiowano jako: zwiększenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów w porównaniu z wartością początkową, jeżeli całkowity wynik w skali CDAI wynosił ≥ 175 punktów lub zwiększenie wyniku w skali CDAI o $\geq 35\%$ w porównaniu z wartością początkową, lub konieczność podjęcia dodatkowego leczenia nowym lekiem ze względu na aktywność choroby

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 79.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bye 2017</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (3/5 kryteriów Cook – brak kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych oraz brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).
<i>Cholapranee 2017</i> [67]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED.
<i>Cohen 2014</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (3/5 kryteriów Cook – brak kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych oraz brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).
<i>Engel 2017</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (3/5 kryteriów Cook – brak strategii wyszukiwania badań klinicznych, brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).
<i>Li 2009</i> [70]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED.
<i>Nanau 2014</i> [71]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED.

Tabela 80.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Allegretti 2017</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 54-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).
<i>Amiot 2017</i> [73]	Niewłaściwa populacja	W publikacji podano, iż badanie dotyczyło chorych z umiarkowaną lub ciężką aktywnością choroby, niemniej jednak mediana wskaźnika HB wynosiła 6 (IQR: 3; 9). Nie podano jaki odsetek stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (>8 wg wskaźnika HB), w związku z czym uznano, że do badania włączano również chorych z łagodną aktywnością choroby.
<i>Amiot 2016</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)). W badaniu uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu ≥ 1 inhibitora TNF-alfa. Wyniki do oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono bez podziału na chorych ChLC i WZJG.
<i>Ananthakrishnan 2017</i> [75]	Niewłaściwa metodyka	Ocena mikroflory jelitowej u chorych z NChZJ otrzymujących WED. Brak szczegółowych informacji na temat charakterystyki chorych.
<i>Baugmart 2016</i> [76]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 14-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).
<i>Colombel 2017</i> [77]	Niewłaściwa metodyka	Analiza badań prospektywnych, oceniająca wyniki badań, w których uczestniczyli chorzy z ChLC i WZJG, niebędąca jednocześnie przeglądem systematycznym.
<i>Dulai 2016</i> [78]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 39-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).
<i>Eriksson 2017</i> [79]	Niewłaściwa populacja	Brak danych jaki odsetek stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (>8 wg wskaźnika HB). W publikacji podano, iż mediana wskaźnika HB u chorych przed leczeniem WED wynosiła 8 (IQR: 5-12).
<i>Feagan 2008</i> [80]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu podawano wedolizumab niezgodny z dawkowaniem w ChPL, tj. 2,0 mg/kg i 0,5 mg/kg.
<i>Kopylov 2017</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 14-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).
<i>Lightner 2017</i> [82]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano wpływ wedolizumabu na zabiegi chirurgiczne. Nie jest znany status wcześniejszego leczenia chorych oraz nie podano dokładnych danych na temat nasilenia objawów choroby.
<i>Noman 2017</i> [83]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> , w której oceniano jedynie skuteczność leczenia WED u 24 chorych z ChLC. Nie podano informacji jaki schemat dawkowania stosowano u chorych w ramach pierwszego roku leczenia, tj. czy chorzy otrzymywali WED w schemacie co 8 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Parikh 2013</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne dla WED, którego okres obserwacji wynosi 491 dni (około 70 tyg.) (do analizy włączano jednoramienne przedłużenia badań w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)). W badaniu uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa.
<i>Rosario 2017</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników badań <i>GEMINI II</i> oraz <i>GEMINI III</i> , dotycząca oceny modeli predykcyjnych zależności: ekspozycja na lek – skuteczność terapii.
<i>Samaan 2017</i> [86]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyło 27/50 chorych z ChLC. Mediana wskaźnika HB u chorych przed leczeniem WED wynosiła 8 (zakres: 1; 16). Nie podano jaki odsetek stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (>8 wg wskaźnika HB), w związku z czym uznano, że do badania włączano również chorych z łagodną aktywnością choroby.
<i>Shelton 2015</i> [87]	Niewłaściwa populacja	W publikacji podano, iż średnia wskaźnika HB u chorych przed leczeniem WED wynosiła 8 (SD: 6,9). Nie podano jaki odsetek stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (>8 wg wskaźnika HB), a do badania włączano również chorych z łagodną aktywnością choroby. Jedynie 35,5% chorych spełniało kryteria włączenia do badania <i>GEMINI II</i> , co oznacza, że większość chorych mogła nie spełniać kryteriów włączenia do analizy.
<i>Stallmach 2016</i> [88]	Niewłaściwa populacja	W publikacji podano, iż mediana wskaźnika HB u chorych przed leczeniem WED wynosiła 9 (zakres: 5; 30). Nie podano jaki odsetek stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (>8 wg wskaźnika HB), w związku z czym uznano, że do badania włączano również chorych z łagodną aktywnością choroby. Ponadto 40,9% chorych nie spełniało kryteriów włączenia do badania <i>GEMINI II</i> , co oznacza, że znaczny odsetek chorych mógł nie spełniać kryteriów włączenia do analizy.
<i>Stevens 2017</i> [89]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z ChLC oraz na WZJG. Chorzy z ChLC stanowili jedynie 54,5%. Nie przedstawiono wyników odrębnie dla tej populacji docelowej. Ponadto mediana wskaźnika HB wynosiła 6 (95% CI: 1; 15).
<i>Vivio 2016</i> [90]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z ChLC z aktywnością choroby określaną wg skali CDAI na 220-450 punktów u 23,3% a >450 punktów u 6,7%. W związku z czym chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby stanowili jedynie 30% wszystkich chorych. Ponadto aż 43,3% włączonych chorych było w stanie remisji w momencie włączenia do badania.
<i>Williet 2016</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano zależność stężenia WED w surowicy a koniecznością podania dodatkowej dawki leku w czasie 6 miesięcy. Większość wyników przedstawiono w populacji chorych z ChLC oraz WZJG, natomiast wyniki podane odrębnie dla chorych z ChLC należy wykluczyć ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia.
<i>Yajnik 2017</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników z badań <i>GEMINI I</i> (WZJG), <i>GEMINI II</i> (ChLC) w podziale na grupy wiekowe chorych. W publikacji nie przedstawiono dodatkowych punktów końcowych, które zostały przedstawione w ramach publikacji głównej do badania <i>GEMINI II</i> .

Tabela 81.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Colombel 2009a</i> [93]	Niewłaściwa populacja	Analiza chorych z badania <i>CHARM</i> , którzy zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego niezależnie od uzyskania odpowiedzi klinicznej podczas indukcji (w badaniu <i>GEMINI II</i> dla WED do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie).
<i>Colombel 2009b</i> [94]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczyło wyłącznie chorych z obecnością przetok okołoodbytowych.
<i>Colombel 2010</i> [95]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w grupie chorych poddanych uprzednio wyłącznie terapii glikokortykosteroidami. W badaniach dla WED uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni również lekami immunosupresyjnymi i/lub inhibitorami TNF-alfa. Co więcej chorzy różnili się schematem terapeutycznym. W grupie kontrolnej u wszystkich chorych stosowano PLC+azatioprynę, natomiast w badaniach dla WED, tylko część chorych w grupie PLC otrzymywała dodatkowe leczenie immunosupresyjne.
<i>Colombel 2014</i> [96]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>EXTEND</i> . Chorym w ramach indukcji podawano adalimumab w wyższych dawkach ADA (160/80 mg) niż standardowo zalecane (80/40 mg). Ponadto chorych do leczenia podtrzymującego randomizowano niezależnie od uzyskania odpowiedzi w ramach indukcji (w badaniu <i>GEMINI II</i> dla WED do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie).
<i>Colombel 2015</i> [97]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>SONIC</i> . Badanie przeprowadzone w grupie chorych poddanych uprzednio wyłącznie terapii glikokortykosteroidami. W badaniach dla WED uczestniczyli chorzy leczeni uprzednio również lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami TNF-alfa. Co więcej chorzy różnili się schematem terapeutycznym. W grupie kontrolnej u wszystkich chorych stosowano PLC+azatiopryna, natomiast w badaniach dla WED, tylko część chorych w grupie PLC otrzymywała dodatkowe leczenie immunosupresyjne.
<i>Cornillie 2014</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>ACCENT I</i> . Analiza <i>post-hoc</i> stężenia INF we krwi u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania.
<i>Cottone 2010</i> [99]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w grupie chorych nie poddanych uprzednio terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa.
<i>Dhaens 1999</i> [100]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w grupie chorych nie poddanych uprzednio terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa. Ponadto, chorym w badaniu podano wyłącznie 1 dawkę INF.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Feagan 2003</i> [101]	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>ACCENT I</i> . W publikacji podano wyniki do oceny jakości życia względem wartości początkowych. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z uwagi na rozbieżny sposób analizy wyników kwestionariusza IBDQ. W badaniu <i>GEMINI II</i> przedstawiono wyłącznie zmianę wyniku po 52 tygodniach względem wartości w 6. tygodniu leczenia.
<i>Feagan 2008b</i> [102]	Niewłaściwa populacja	Analiza chorych z badania <i>CHARM</i> , którzy zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego niezależnie od uzyskania odpowiedzi klinicznej podczas indukcji (w badaniu <i>GEMINI II</i> dla WED do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie).
<i>Ferrante 2013</i> [103]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>SONIC</i> . Badanie przeprowadzone w grupie chorych poddanych uprzednio wyłącznie terapii glikokortykosteroidami. W badaniach dla WED uczestniczyli chorzy leczeni uprzednio również lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami TNF-alfa. Co więcej chorzy różnili się schematem terapeutycznym. W grupie kontrolnej u wszystkich chorych stosowano PLC+azatiopryna, natomiast w badaniach dla WED, tylko część chorych w grupie PLC otrzymywała dodatkowe leczenie immunosupresyjne.
<i>Geboes 2005</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>ACCENT I</i> . Analiza dodatkowa markerów stanu zapalnego w odniesieniu do aktywności choroby.
<i>Hanauer 2004</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>ACCENT I</i> . Długoterminowa analiza przeciwciał u chorych w zależności od skuteczności terapii. Ocena chorych po 72 tygodniach – brak możliwości porównania z wynikami badania <i>GEMINI II</i> .
<i>Kamm 2011</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne zawiera wyniki dotyczące 3-letniej terapii ADA u chorych pierwotnie włączonych do badania <i>CHARM</i> . Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostępnymi wynikami dla WED.
<i>Khanna 2015</i> [107]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w grupie chorych nie poddanych uprzednio terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa. Do badania włączano chorych z wynikiem w skali HB >4 punktów, świadczących o udziale w badaniu chorych z łagodnym nasileniem choroby.
<i>Lémann 2006</i> [108]	Niewłaściwa populacja	Badanie porównujące INF + terapia standardowa vs PLC + terapia standardowa. W badaniu uczestniczyli chorzy z łagodną do umiarkowanej postaci choroby (średni wynik w skali CDAI wynosił około 200 punktów).
<i>Lichtenstein 2002</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	Chorym w ramach leczenia indukcyjnego podano pojedynczą dawkę INF.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Lichtenstein 2004</i> [110]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ACCENT I</i> . W publikacji podano wyniki do oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu ogółem, bez podziału na przypisaną w badaniu terapię. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z wynikami badania <i>GEMINI II</i> .
<i>Lichtenstein 2005</i> [111]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczyło wyłącznie chorych z obecnością przetok okołoodbytowych.
<i>Lichtenstein 2009</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników z 4 badań randomizowanych, w tym 2 badań dotyczących ChLC (<i>ACCENT I</i> i <i>ACCENT II</i>).
<i>Lichtenstein 2012</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników z 10 badań randomizowanych, w tym 7 badań dla ChLC.
<i>Loftus 2008</i> [114]	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>CHARM</i> . W publikacji analizowano wyniki dotyczące oceny jakości życia. Podano wartości dla kwestionariusza IBDQ, jednakże niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z wynikami badania <i>GEMINI II</i> ponieważ nie podane zostały w publikacji miary rozrzutu dla wyników, a jedynie wartości średnie.
<i>Louis 2006</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>ACCENT I</i> . Analiza chorych pod względem obecności receptorów genowych.
<i>Panaccione 2010</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne zawiera wyniki dotyczące 2-letniej terapii ADA u chorych pierwotnie włączonych do badania <i>CHARM</i> . Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostępnymi wynikami dla WED.
<i>Panaccione 2013</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne zawiera wyniki dotyczące 4-letniej terapii ADA u chorych pierwotnie włączonych do badania <i>CHARM</i> . Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostępnymi wynikami dla WED.
<i>PeyrinBiroulet 2013</i> [118]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>SONIC</i> . Badanie przeprowadzone w grupie chorych poddanych uprzednio wyłącznie terapii glikokortykosteroidami. W badaniach dla WED uczestniczyli chorzy leczeni uprzednio również lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami TNF-alfa. Co więcej chorzy różnili się schematem terapeutycznym. W grupie kontrolnej u wszystkich chorych stosowano PLC+azatiopryna, natomiast w badaniach dla WED, tylko część chorych w grupie PLC otrzymywała dodatkowe leczenie immunosupresyjne.
<i>Requeiro 2009</i> [119]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy otrzymujący INF lub PLC pooperacyjnie.
<i>Reinisch 2012</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników badania <i>ACCENT I</i> w zależności od stężenia CRP w momencie rozpoczęcia badania. W publikacji analizie poddano wszystkich chorych niezależnie od dawkowania INF (5 lub 10 mg/kg) po 14 tygodniach terapii. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z wynikami badania <i>GEMINI II</i> .

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Reinisch 2017</i> [121]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>EXTEND</i> . Chorym w ramach leczenia indukcyjnego podawano adalimumab w wyższych dawkach ADA (160/80 mg) niż standardowo zalecane (80/40 mg). Ponadto chorych do leczenia podtrzymującego randomizowano niezależnie od uzyskania odpowiedzi w ramach indukcji (w badaniu <i>GEMINI II</i> dla WED do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie).
<i>Rubin 2012</i> [122]	Niewłaściwa populacja	Analiza parametrów laboratoryjnych u chorych z badania <i>CHARM</i> , którzy zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego niezależnie od uzyskania odpowiedzi klinicznej podczas indukcji – populacja ITT (w badaniu <i>GEMINI II</i> dla WED do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie).
<i>Rutgeerts 1999</i> [123]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu infliksymab podawano chorych w wyższej dawce (10 mg/kg) w porównaniu do standardowo zalecanej dawki 5 mg/kg.
<i>Rutgeerts 2004</i> [124]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ACCENT I</i> . W publikacji analizowano dane dotyczące szerszej grupy chorych niż pierwotnie zaplanowano w badaniu <i>ACCENT I</i> , tj. chorych niezależnie od uzyskania odpowiedzi w czasie terapii w indukcji.
<i>Rutgeerts 2006</i> [125]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ACCENT I</i> . W publikacji analizowano dane dotyczące szerszej grupy chorych niż pierwotnie zaplanowano w badaniu <i>ACCENT I</i> , tj. chorych niezależnie od uzyskania odpowiedzi w czasie terapii w indukcji.
<i>Rutgeerts 2012</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	Chorym w ramach leczenia indukcyjnego podawano adalimumab w wyższych dawkach ADA (160/80 mg) niż standardowo zalecane (80/40 mg). Ponadto chorych do leczenia podtrzymującego randomizowano niezależnie od uzyskania odpowiedzi w ramach indukcji (w badaniu <i>GEMINI II</i> dla WED do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie).
<i>Sandborn 2001</i> [127]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu infliksymab podawano chorych w wyższych dawkach (10 mg/kg lub 20 mg/kg) w porównaniu do standardowo zalecanej dawki 5 mg/kg.
<i>Sandborn 2007</i> [128]	Niewłaściwa interwencja	Chorym w ramach leczenia indukcyjnego podawano adalimumab w różnych dawkach (w tym również 160/80 mg, 40/20 mg). Ponadto stwierdzono brak homogeniczności populacji z badaniem <i>GEMINI II</i> . Do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzono remisję w 4. tygodniu (w badaniu <i>GEMINI II</i> dla WED do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie).
<i>Sandborn 2007b</i> [129]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano wyłącznie chorych ze stwierdzoną utratą odpowiedzi lub nietolerancją na INF. Ponadto u wszystkich chorych stosowano wyższą dawkę ADA (160/80 mg) niż standardowo zalecana (80/40 mg).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Sandborn 2011</i> [130]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>CHARM</i> . W publikacji analizie poddano chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w momencie randomizacji do grup, lub chorych, którzy utracili odpowiedź (w badaniu <i>GEMINI II</i> dla WED do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie).
<i>Sandborn 2013c</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> 3 badań RCT dla ADA. W publikacji analizowano uzyskanie remisji klinicznej w zależności od stężenia CRP u chorych.
<i>Sands 2004a</i> [132]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ACCENT II</i> . Badanie dotyczyło wyłącznie chorych z obecnością przetok okołodbytowych.
<i>Sands 2004b</i> [133]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ACCENT II</i> . Badanie dotyczyło wyłącznie chorych z obecnością przetok okołodbytowych.
<i>Sands 2006</i> [134]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ACCENT II</i> . Badanie dotyczyło wyłącznie chorych z obecnością przetok okołodbytowych.
<i>Schreiber 2013</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>CHARM</i> oraz <i>ADHERE</i> (wyniki dotyczące 3-letniej terapii ADA u chorych pierwotnie włączonych do badania <i>CHARM</i>). W publikacji nie przedstawiono dodatkowych wyników dla chorych po 56 tygodniach leczenia. Dla wyników powyżej 56 tygodni brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostępnymi wynikami dla WED.
<i>Targan 1997</i> [136]	Niewłaściwa interwencja	Chorym w ramach leczenia indukcyjnego podano pojedynczą dawkę INF.
<i>Watanabe 2014</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja jednoramienna zawiera wyniki dotyczące 3-letniej terapii ADA u chorych pierwotnie włączonych do badania <i>Watanabe 2012</i> . Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostępnymi wynikami dla WED.

7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 82.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 83
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do

niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

- ⊗ przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 84.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 85.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 86.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

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)

Tabela 87.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko 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>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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>)		
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. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
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 88.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy

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

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 89.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 90.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS (DAW)	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 91.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	TAK, Rozdział: 3.4 i 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK, Rozdział: 3.3.3, 3.7 i 7.5
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK, Rozdział: 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK, Rozdział: 3.4.3 i 3.5.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK, Rozdział: 7.3 i 7.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK, Rozdział: 3.3, 3.4, 3.5 i 7.8
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK, Rozdział: 3.8.1 i 7.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu 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)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK, Rozdział: 3.8.1 i 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK, Rozdział: 3.8.1 i 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK, Rozdział: 3.8.1 i 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK, Rozdział: 3.8.1 i 7.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK, Rozdział: 7.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK, Rozdział: 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK, Rozdział: 7.7
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, Rozdział: 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK, Rozdział: 3.20 i 3.21

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	27
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	31
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III	39
Tabela 4. Badania dla komparatorów włączonych do analizy w zależności od zgodności z kryteriami włączenia do analizy dla poszczególnych etapów tych badań.....	50
Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla WED.....	54
Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy – badania dla komparatorów	56
Tabela 7. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (analiza główna – porównanie pośrednie)	64
Tabela 8. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>GEMINI II</i>, <i>GEMINI III</i>, <i>CHARM</i>, <i>ACCENT I</i>, <i>CLASSIC I</i>, <i>Watanabe 2012</i> oraz <i>GEMINI LTS</i>	66
Tabela 9. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>GEMINI II</i> oraz badań <i>CHARM</i> i <i>ACCENT I</i> – indukcja + leczenie podtrzymujące	75
Tabela 10. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> oraz badań <i>Watanabe 2012</i> i <i>CLASSIC I</i> – indukcja.....	80
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>	89
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania <i>ACCENT I</i> i <i>CHARM</i>	91
Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania <i>CLASSIC I</i> i <i>Watanabe 2012</i>	93

Tabela 14. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	96
Tabela 15. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące.....	100
Tabela 16. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące.....	102
Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące.....	104
Tabela 18. Poprawa stężenia CRP, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące.....	105
Tabela 19. Zamknięcie sączących się przetok, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące.....	106
Tabela 20. Zmiana wyniku wg kwestionariusza IBDQ, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące*.....	108
Tabela 21. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące.....	110
Tabela 22. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące.....	112
Tabela 23. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące.....	114
Tabela 24. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja.....	117
Tabela 25. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja.....	122

Tabela 26. Normalizacja stężenia CRP, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja	125
Tabela 27. Stężenie CRP, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja	125
Tabela 28. Stężenie kalprotektyny, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja	126
Tabela 29. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja	128
Tabela 30. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja	130
Tabela 31. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące	134
Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące	136
Tabela 33. Zamknięcie sączących się przetok, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące	138
Tabela 34. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące	140
Tabela 35. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs INF, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące	140
Tabela 36. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące	143
Tabela 37. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs INF, populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa, indukcja + leczenie podtrzymujące	143
Tabela 38. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja	146

Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja	148
Tabela 40. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa, indukcja	150
Tabela 41. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa, indukcja	152
Tabela 42. Częstość występowania remisji klinicznej	155
Tabela 43. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej	156
Tabela 44. Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową	156
Tabela 45. Częstość występowania remisji klinicznej	157
Tabela 46. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej	157
Tabela 47. Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową	158
Tabela 48. Częstość występowania zgonów, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące	159
Tabela 49. Częstość występowania działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące	159
Tabela 50. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące	160
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące	161
Tabela 52. Częstość występowania zgonów, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja	163

Tabela 53. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja	164
Tabela 54. Częstość występowania działań niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja	164
Tabela 55. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja	165
Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja	166
Tabela 57. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące	171
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące	173
Tabela 59. Częstość występowania zgonów, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja	178
Tabela 60. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja.....	180
Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja	182
Tabela 62. Częstość występowania zgonów	184
Tabela 63. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	184
Tabela 64. Częstość występowania działań niepożądanych	185
Tabela 65. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	185
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	186
Tabela 67. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®	194

Tabela 68. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem	199
Tabela 69 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu w populacji docelowej.....	225
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	230
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap	231
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	232
Tabela 73. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	233
Tabela 74. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania wedolizumabu u chorych po niepowodzeniu terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa.....	234
Tabela 75. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 1 ..	246
Tabela 76. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 2 ..	248
Tabela 77. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 3 ..	251
Tabela 78. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 4 ..	253
Tabela 79. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	291
Tabela 80. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	292
Tabela 81. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	294
Tabela 82. Kryteria Cook.....	299
Tabela 83 Skala AMSTAR 2.....	299
Tabela 84. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	301

Tabela 85. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	301
Tabela 86. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	302
Tabela 87. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	302
Tabela 88. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	304
Tabela 89. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	305
Tabela 90. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	305
Tabela 91. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	306

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	29
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	37
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III	42
Rysunek 4. Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150 punktów) po 6 tyg.– chorzy ogółem (parametr RD)	220
Rysunek 5. Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150 punktów) po 6 tyg.– chorzy po niepowodzeniu terapii lekami inhibitorami TNF-alfa (parametr RD)	220
Rysunek 6. Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150 punktów) po 6 tyg.– chorzy stosujący jednocześnie kortykosteroidy (parametr RD).....	220
Rysunek 7. Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150 punktów) po 6 tyg.– chorzy niestosujący jednocześnie kortykosteroidów (parametr RD).....	221
Rysunek 8. Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy ogółem (parametr RD)	221
Rysunek 9. Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (parametr RD)	221
Rysunek 10. Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy stosujący jednocześnie kortykosteroidy (parametr RD).....	222
Rysunek 11. Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący jednocześnie kortykosteroidów (parametr RD)	222
Rysunek 12. Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150 punktów) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)	222

-
- Rysunek 13. Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)222
- Rysunek 14. Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)223
- Rysunek 15. Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150 punktów) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)223
- Rysunek 16. Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)223
- Rysunek 17. Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową) – chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (parametr RD)224
-

10. Bibliografia

1. Abramowitz M., Dale M., Saumoy M. i in., *Harvey-Bradshaw Index Captures Clinical Efficacy of Vedolizumab Induction Therapy for Active Crohn's Disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2016, P-057
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
3. Alberta Health Services, *Modified Harvey Bradshaw Index Assessment for Crohn's Disease Activity*, Version 1 – 2016 Sep 15
4. Bąk E., Soszka A., Stelmaszuk T. i in., *Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, Nowa Med. 2015, 22 (2): 45-53
5. CADTH, *Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.)*, 27 October 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424355/pdf/Bookshelf_NBK424355.pdf (data dostępu: 15.05.2018 r.)
6. 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
7. Costa F., Mumolo M., Ceccarelli L. i in., *Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease*, Gut 2005, 54: 364-368
8. Dziadek K., Leconte D., Maciołek M. i in., *Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2018 r.
9. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
10. HAS, Commission de la Transparence, *Avis 6 Decembre 2017, Entyvio 300 mg, poudre pour solution a diluer pour perfusion*, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16483_ENTYVIO_PIC_REEV_Avis2_CT16483.pdf, (data dostępu: 15.05.2018 r.)
11. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. i in., *C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study*, Gut 2008, 57: 1518-1523

12. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (data dostępu 15.05.2018 r.)
13. HMMC, Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC) *NICE technology appraisals – recommended NICE TAG 352 – Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn’s disease after prior therapy*, August 2015, [http://www.enhertscg.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Local_Decisions/Gastro_Intestinal_System/Vedolizumab%20for%20Crohns%20disease%20TA352%20201512%20\(HMMC\).pdf](http://www.enhertscg.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Local_Decisions/Gastro_Intestinal_System/Vedolizumab%20for%20Crohns%20disease%20TA352%20201512%20(HMMC).pdf) (data dostępu: 15.05.2018 r.)
14. 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
15. Kakkar A., Wasan S. K., Farraye F. A., *Targeting Mucosal Healing in Crohn’s Disease*, *Gastroenterology & Hepatology* 2011, 7 (6): 374-380
16. Kochar B., Barnes E. L., Herfarth H. H. i in., *Asians Have More Perianal Crohn Disease and Ocular Manifestations Compared with White Americans*, *Inflamm Intest Dis* 2017, 2: 147-153
17. Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7 (6): 317-338
18. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, *PLoS Med* 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 15.05.2018 r.)
19. NICE, *Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn’s disease after prior therapy*, August 2015, NICE technology appraisal guidance 352, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta352/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-prior-therapy-82602664948933> (data dostępu: 15.05.2018 r.)
20. Olender K., Bergmann K., Odrowąż-Sypniewska G., *Kalprotektyna w kale jako marker zapalny w nieswoistych zapaleniach jelit*, *Diagnostyka laboratoryjna* 2012, 48 (4): 433-439

-
21. PBAC, *Public Summary Document, Vedolizumab, 300 mg vial*, March 2015 PBAC Meeting, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/vedolizumab-1-psd-march-2015.pdf> (data dostępu: 15.05.2018 r.)
 22. Rozporządzenie 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
 23. Sandborn W., Feagan B., Hanauer S. i in., *A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease*, *Gastroenterology* 2002, 122: 512-530
 24. Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. i in., *AMSTAR 2: critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, *BMJ* 2017; 358: j4008
 25. Strona internetowa *Medycyna Praktyczna dla lekarzy: Białko C-reaktywne (CRP); Hemoglobina*, <https://www.mp.pl/interna/> (data dostępu: 15.05.2018 r.)
 26. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 35-36
 27. 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
 28. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 29. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/case_series (data dostępu 15.05.2018 r.)
 30. Vermeire S., Schreiber S., Sandborn W. i in., *Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010, 8: 357-363
 31. 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
-

Badania włączone do analizy:

I etap:

32. 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*, Clin Gastroenterol Hepatol. 2016, 14 (10): 1385-1397
33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CADTH Common Drug Reviews Entyvio (Vedolizumab)*, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0487_Entyvio_CL_Report.pdf, (data dostępu 10.05.2018 r.)
34. Chandar A.K., Singh S., Murad M.H. i in., *Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*, Inflamm Bowel Dis. 2015, 21 (7): 1695-708
35. Ge W.S., Fan J.G., *Integrin antagonists are effective and safe for Crohn's disease: A meta-analysis*, World Journal of Gastroenterology. 2015, 21 (15): 4744-4749
36. Hazlewood G.S., Rezaie A., Borman M. i in., *Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis*, Gastroenterology. 2015, 148 (2): 344-354
37. Kawalec P., Moćko P., *An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients*, J Comp Eff Res. 2017, 8 (ahead of print)
38. Kawalec P., Moćko P., Pilc A. i in., *Vedolizumab Compared with Certolizumab in the Therapy of Crohn Disease: A Systematic Review and Indirect Comparison*, Pharmacotherapy. 2016, 36 (8): 861-9
39. Lin L., Liu X., Wang D., Zheng C., *Efficacy and safety of antiintegrin antibody for inflammatory bowel disease a systematic review and meta-analysis*, Medicine 2015, 94 (10)
40. Luthra P., Peyrin-Biroulet L., Ford A.C., *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): 1227-1236
41. Mao E.J., Hazlewood G.S., Kaplan G.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*, Aliment Pharmacol Ther. 2017, 45 (1): 3-13

42. Moćko 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*, Clin Drug Investig. 2017, 37 (1): 25-37
43. Moćko P., Kawalec P., Pilc A., *Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis*, Pharmacol Rep. 2016, 68 (6): 1237-1243
44. Moćko P., Kawalec P., Smela-Lipińska B., Pilc A., *Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis*, Arch Med Sci. 2016, 12 (5): 1088-1096
45. Singh S., Garg S. K., Pardi D. S. i in., *Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis*, Mayo Clin Proc. 2014, 89 (12): 1621-35
46. Wang M.C. Zhang L.Y., 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): e326
47. Wheat C.L., Ko C.W., Clark-Snustad K. i in., *Inflammatory bowel disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis*, BMC Gastroenterol. 2017, 17 (1): 52

II etap:

48. European Medicines Agency, *Assessment report. Entyvio. EMA/CHMP/676643/2013*, 2014
49. Sandborn W. J. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease*, New England Journal of Medicine. 2013, 369 (8): 711-721
50. Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assche G. i in., *Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy*, Inflamm Bowel Dis. 2017, 23 (1): 97-106
51. Sands B. E. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., *Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed*, Gastroenterology. 2014, 147 (3): 618-627
52. Vermeire S., Loftus E. V., Colombel J. F. i in., *Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease*, J Crohns Colitis. 2017, 11 (4): 412-424

III etap:

53. Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., *Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial*, *Gastroenterology* 2007, 132: 52-65
54. Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. i in., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*, *Lancet* 2002, 359: 1541-49
55. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., *Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial*, *Gastroenterology* 2006, 130: 323-333
56. Sandborn W. J., Colombel J. F., D'Haens G. i in., *Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease*, *Current Medical Research and Opinion* 2013, 29 (5): 483-493
57. Watanabe M., Hibi T., Lomax K. G. i in., *Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, 6: 160-173

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

58. *Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf (data dostępu 14.05.2018 r.)
59. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 15.04.2018 r.)
60. Food and Drug Administration, *Highlights Of Prescribing Information. Entyvio (vedolizumab) for injection, for intravenous use*, 2018, <http://general.takedapharm.com/content/file.aspx?FileTypeCode=ENTYVIOPI&cacheRandomizer=47ae176d-6ab8-4d5e-8a6a-c186da6232fa> (data dostępu: 14.05.2018 r.)
61. [REDACTED]
62. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Minutes of the meeting on 08-11 June 2015*, *EMA/PRAC/443961/2015*, 2015
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/07/WC500190189.pdf (data dostępu: 14.05.2018 r.)
63. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Minutes of the meeting on 27-30 January 2018*, *EMA/PRAC/64990/2018*, 2018

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/01/WC500242926.pdf (data dostępu: 14.05.2018 r.)

64. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Minutes of the PRAC meeting on 6-9 June 2016*, EMA/PRAC/460046/2016, 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/08/WC500212206.pdf (data dostępu: 14.05.2018 r.)

65. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *PRAC recommendations on signals, Adopted at the PRAC meeting of 10-13 May 2016*, EMA/PRAC/313187/2016, 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/05/WC500206968.pdf (data dostępu: 14.05.2018 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap:

66. Bye W.A., Jairath V., Travis S.P.L., *Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease*, Aliment Pharmacol Ther. 2017

67. Cholapranee A., Hazlewood G.S., Kaplan G.G. i in., *Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials*, Aliment Pharmacol Ther. 2017, 45 (10): 1291-1302

68. Cohen L.B., Nanau R.M., Delzor F., Neuman M.G., *Biologic therapies in inflammatory bowel disease*, Translational Research. 2014, 163 (6): 533-556

69. Engel T., Ungar B., Yung D. E., i in., *Vedolizumab in IBD – lessons from real-world experience; a systematic review and pooled analysis*, J Crohns Colitis. 2017 (accepted manuscript)

70. Li Y., Tian Y., Yu C. i in., *A systematic review and meta-analysis of anti-adhesion molecule therapy in patients with active Crohn's disease*, Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2009, 44 (12): 1435-1442

71. Nanau R.M., Cohen L.B., Neuman M.G., *Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease*, Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014, 17 (4): 485-528

II etap:

72. Allegretti J. R., Barnes E. L., Stevens B. i in., *Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory bowel disease Treated with Vedolizumab*, Dig Dis Sci. 2017

-
73. Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., *One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study*, *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 46 (3): 310-321
74. Amiot A., Grimaud J. C., Peyrin-Biroulet L. i in., *Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory bowel disease*, *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016, 14 (11): 1593-1601
75. Ananthkrishnan A. N., Luo C., Yajnik V. i in., *Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases*, *Cell Host Microbe* 2017 10; 21 (5): 603-610
76. 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
77. Colombel J. F., Sands B. E., Rutgeerts P. i in., *The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease*, *Gut.* 2017, 66 (5): 839-851
78. Dulai P. S., Singh S., Jiang X. i in., *The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: RESULTS From the US VICTORY Consortium*, *Am J Gastroenterol.* 2016, 111 (8): 1147-55
79. Eriksson C., Marsal J., Bergemalm D. i in., *Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory bowel disease*, *Scand J Gastroenterol.* 2017, 52 (6-7): 722-729
80. Feagan B. G. Greenberg G. R. Wild G. i in., *Treatment of Active Crohn's Disease With MLN0002, a Humanized Antibody to the alpha4beta7 Integrin*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008, 6 (12): 1370-1377
81. 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
82. Lightner A. L., Raffals L. E., Mathis K. L. i in., *Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Inflammatory bowel disease*, *J Crohns Colitis.* 2017, 11 (2): 185-190
83. Noman M., Ferrante M., Bisschops R. i in., *Vedolizumab induces long term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis*, *J Crohns Colitis.* 2017
-

-
84. Parikh A., Fox I., Leach T. i in., *Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2013, 19 (8): 1691-1699
85. Rosario M., French J. L., Dirks N. L. i in., *Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease*, *J Crohns Colitis*. 2017, 1;11 (8): 921-929
86. Samaan M., Pavlidis P., Johnston E. i in., *Vedolizumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres*, *Frontline Gastroenterol*. 2017, 8 (3): 196-202
87. Shelton E., Allegretti J. R., Stevens B. i in., *Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort*, *Inflamm Bowel Dis*. 2015, 21 (12): 2879-85
88. 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*, *Aliment Pharmacol Ther*. 2016, 44 (11-12): 1199-1212
89. 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*, *Dig Dis Sci*. 2017, 62 (1): 197-206
90. Vivio E. E., Kanuri N., Gilbertsen J.J. i in., *Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice*, *J Crohns Colitis* 2016, 10 (4): 402-9
91. 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
92. Yajnik V., Khan N., Dubinsky M. i in., *Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age*, *Adv Ther*. 2017, 34 (2): 542-55

III etap:

93. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P. i in., *Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial*, *Am J Gastroenterol*. 2009 May;104 (5):1170-9
94. Colombel J.F., Schwartz D.A., Sandborn W.J. i in., *Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*, *Gut*. 2009 58 (7): 940-948
-

-
95. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. i in., *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease*, N Engl J Med. 2010 Apr 15; 362 (15): 1383-95
 96. Colombel J.F., Rutgeerts P.J., Sandborn W.J. i in., *Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease*, Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Mar;12 (3): 414-22
 97. Colombel J.F., Reinisch W., Mantzaris G.J. i in., *Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis*, Aliment Pharmacol Ther. 2015 Apr; 41 (8): 734-46
 98. Cornillie F., Hanauer S.B., Diamond R.H. i in., *Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial*, Gut. 2014 Nov;63 (11): 1721-7
 99. Cottone M., Papi C., Orlando A., *Infliximab, azathioprine or combination therapy in the treatment of active Crohn's disease*, Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Dec; 4 (6): 709-12
 100. D'haens G., Van Deventer S., Van Hogezaand R. i in., *Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial*, Gastroenterology 1999 May;116 (5): 1029-34
 101. Feagan B.G.; Yan S.; Bala M. i in., *The Effects of Infliximab Maintenance Therapy on Health-Related Quality of Life*, American Journal of Gastroenterology 2003;98 (10): 2232-2238
 102. Feagan B.G., Panaccione R., Sandborn W.J. i in., *Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study*, Gastroenterology 2008 Nov;135 (5): 1493-9
 103. Ferrante M., Colombel F., Sandborn W.J. i in., *Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC*, Gastroenterology 2013 Nov;145 (5): 978-986
 104. Geboes K., Rutgeerts P., Opdenakker G. i in., *Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease*, Curr Med Res Opin. 2005 Nov;21 (11): 1741-54
 105. Hanauer S.B.; Wagner C.L.; Bala M. i in., *Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004; 2 (7): 542-553
-

-
106. Kamm M.A., Hanauer S.B., Panaccione R. i in., *Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease*, Aliment Pharmacol Ther. 2011 Aug;34 (3): 306-17
107. Khanna R., Bressler B., Levesque B.G. i in., *Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial*, Lancet. 2015 Nov 7;386 (10006): 1825-34
108. Lémann M., Mary J.Y., Duclos B. i in., *Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial*, Gastroenterology. 2006 Apr;130 (4): 1054-61
109. Lichtenstein G.R., Bala M., Han C. i in., *Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease*, Inflamm Bowel Dis. 2002 Jul;8 (4): 237-43
110. Lichtenstein G.R., Yan S., Bala M. i in., *Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries*, Am J Gastroenterol. 2004 Jan;99 (1): 91-6.
111. Lichtenstein G.R.; Yan S.; Bala M. i in., *Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease*, Gastroenterology. 2005 128 (4): 862-869
112. Lichtenstein G.R., Diamond R.H., Wagner C.L. 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
113. Lichtenstein G.R., Rutgeerts P., Sandborn W.J. i in., *A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease*, Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107 (7): 1051-63
114. Loftus E.V., Feagan B.G., Colombel J.F. i in., *Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial*, Am J Gastroenterol. 2008 Dec;103 (12): 3132-41
115. Louis E.J., Watier H.E., Schreiber S. i in., *Polymorphism in IgG Fc receptor gene FCGR3A and response to infliximab in Crohn's disease: a subanalysis of the ACCENT I study*, Pharmacogenet Genomics. 2006 Dec;16 (12): 911-4
116. Panaccione R., Colombel J.-F., Sandborn W.J. i in., *Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2010 31 (12): 1296-1309
-

-
117. Panaccione R., Colombel J.F., Sandborn W.J. i in., *Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE*, *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Nov;38 (10): 1236-47
118. Peyrin-Biroulet L., Reinisch W., Colombel J.F., *Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial*, *Gut.* 2014 Jan;63 (1): 88-95
119. Regueiro M., Schraut W., Baidoo L. i in., *Infliximab Prevents Crohn's Disease Recurrence After Ileal Resection*, *Gastroenterology.* 2009 136 (2): 441-450
120. Reinisch W., Wang Y., Oddens B.J. i in., *C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I*, *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Mar;35 (5): 568-76
121. Reinisch W., Colombel J. F., D'Haens G., *Characterisation of Mucosal Healing with Adalimumab Treatment in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the EXTEND Trial*, *J Crohns Colitis.* 2017 Apr 1;11 (4): 425-434
122. Rubin D.T., Mulani P., Chao J. i in., *Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: results from the CHARM trial*, *Inflamm Bowel Dis.* 2012 May;18 (5): 818-25
123. Rutgeerts P., D'Haens G., Targan S. i in., *Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease*, *Gastroenterology.* 1999 Oct;117 (4): 761-9
124. Rutgeerts P., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. i in., *Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease*, *Gastroenterology* 2004 Feb;126 (2): 402-13
125. Rutgeerts P.; Diamond R.H.; Bala M. i in., *Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease.*, *Gastrointestinal Endoscopy.* 2006 63 (3): 433-442
126. Rutgeerts P., Van Assche G., Sandborn W.J. i in., *Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial*, *Gastroenterology.* 2012 May;142 (5): 1102-1111
127. Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B. i in., *An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial*, *Gastroenterology.* 2001 May;120 (6): 1330-8
-

-
128. Sandborn W.J., Hanauer S.B., Rutgeerts P. i in., *Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial*, Gut. 2007 Sep;56 (9): 1232-9
129. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R. i in., *Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial*, Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146 (12): 829-38
130. Sandborn W.J., Colombel J.F., Schreiber S. i in., *Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics*, Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17 (1): 141-51
131. Sandborn W.J., Colombel J.F., Panés J. i in., *Exploring the use of adalimumab for patients with moderate Crohn's disease: subanalyses from induction and maintenance trials*, J Crohns Colitis. 2013 Dec;7 (12): 958-67
132. Sands B.E., Blank M.A., Patel K., i in., *Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study*, Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Oct;2 (10): 912-20
133. Sands B.E.; Anderson F.H.; Bernstein C.N. i in., *Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease*, New England Journal of Medicine. 2004 350 (9): 876-885
134. Sands B.E., Blank M.A., Diamond R.H. i in., *Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: Results from the ACCENT II study*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2006 23 (8): 1127-1136
135. Schreiber S., Reinisch W., Colombel J.F., *Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease*, J Crohns Colitis. 2013 Apr;7 (3): 213-21
136. Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J. i in., *A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group*, N Engl J Med. 1997 Oct 9;337 (15): 1029-35
137. Watanabe M., Hibi T., Mostafa N.M., Chao J. i in., *Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease*, J Crohns Colitis. 2014 Nov;8 (11): 1407-16
-