



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:
Takeda Pharma sp. z o.o.

Warszawa, 11.02.2020 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 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o., która finansowała pracę.
Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	23
2. Metodyka.....	23
3. Przegląd systematyczny	25
3.1. Źródła danych	25
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	26
3.3. Ocena jakości badań.....	26
3.4. Strategia wyszukiwania	27
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	28
3.6. Badania włączone	31
3.6.1. Opracowania wtórne	34
3.6.2. Badania pierwotne	36
3.6.3. Dodatkowe publikacje	53
3.7. Ocena homogeniczności.....	54
3.8. Ekstrakcja danych.....	54
3.9. Ocena jakości informacji	55
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	57
3.11. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania RCT	60
3.11.1. Remisja kliniczna	61

3.11.2. Trwała remisja kliniczna	61
3.11.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	62
3.11.4. Trwała odpowiedź kliniczna.....	63
3.11.5. Wygojenie błony śluzowej	63
3.11.6. Jakość życia.....	64
3.12. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego	66
3.12.1. Remisja kliniczna	67
3.12.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	68
3.12.3. Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów ...	69
3.12.4. Odpowiedź kliniczna	70
3.12.5. Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	71
3.12.6. Odpowiedź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	71
3.12.7. Stężenie CRP	72
3.12.8. Wygojenie błony śluzowej	72
3.12.9. Wynik w skali UCEIS.....	73
3.12.10. Utrzymywanie się chorych na terapii WED	74
3.13. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania RCT	74
3.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	75
3.13.2. Zdarzenia niepożądane.....	77

3.14. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego	82
3.14.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	82
3.14.2. Zdarzenia niepożądane.....	83
3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	84
3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	86
3.16.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	86
3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	88
3.16.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	93
3.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	96
3.16.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	97
4. Ograniczenia.....	98
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	101
6. Dyskusja	108
7. Załączniki	114
7.1. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania RCT	114
7.1.1. Zgony.....	114
7.1.2. Ciężkie działania niepożądane	115
7.1.3. Działania niepożądane	115
7.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	116
7.1.5. Zdarzenia niepożądane.....	118

7.2. Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu na podstawie badania eksperymentalnego.....	122
7.2.1. Zgony.....	123
7.2.2. Ciężkie działania niepożądane.....	124
7.2.3. Działania niepożądane.....	124
7.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	125
7.2.5. Zdarzenia niepożądane.....	127
7.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne.....	133
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	135
7.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	136
7.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych.....	137
7.7. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	162
7.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	179
7.8.1. Badanie <i>GEMINI I</i>	179
7.8.2. Badanie <i>GEMINI LTS</i>	188
7.8.3. Badanie <i>OBSERV-IBD</i>	193
7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	199
7.10. Skale oceny jakości badań.....	212
7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	218
7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	219
8. Spis tabel.....	221
9. Spis rysunków.....	225

10. Bibliografia.....	226
------------------------------	------------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systemic Review</i> – Baza Przeglądów Systematycznych Cochrane
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko C-reaktywne
E1	zapalenie odbytnicy – jedna z 3 rozróżnionych wg klasyfikacji montrealskiej postaci WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych
E2	postać lewostronna WZJG, w której zmiany sięgają od odbytnicy do okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy – jedna z 3 rozróżnionych wg klasyfikacji montrealskiej postaci WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych
E3	postać WZJG z zajęciem całego jelita (zajęcie odbytnicy oraz okrężnicy proksymalnie do zagięcia śledzionowego) – jedna z 3 rozróżnionych wg klasyfikacji montrealskiej postaci WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych
ECCO	ang. <i>The European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-QoL-5D</i> – kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego
EQ-VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalą analogową
ES	ang. <i>endoscopic score</i> – podskala endoskopowa skali Mayo
FCP	ang. <i>fecal calprotectin</i> – kalprotektyna w kale
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HBI	ang. <i>Harvey Bradshaw Index</i> – wskaźnikiem aktywności klinicznej Harvey-Bradshaw
hsCRP	ang. <i>high sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne oznaczone metodą ultraczułą
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit

Skrót	Rozwinięcie
IBDQ	ang. <i>inflammatory bowel disease questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
IBD/FBD	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders</i> – choroby zapalne jelit oraz zaburzenia czynności jelit
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy, międzykwartyłowy
IRR	ang. <i>infusion-related reactions</i> – reakcje związane z wlewem
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravascular</i> – dożylnie
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
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
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NHS EED	ang. <i>NHS Economic Evaluation Database</i> – Baza Oceny Ekonomicznej NHS
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
P-SCCAI	ang. <i>Patient Simple Clinical Colitis Activity index</i> – prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oceniany przez chorego
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RBS	ang. <i>rectal bleeding score</i> – podskala oceny krwawienia z odbytnicy skali Mayo
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnym
SCCAI	ang. <i>Simple Clinical Colitis Activity index</i> – prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u chorego (oceniany przez lekarza)
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form (36) Health Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
SFS	ang. <i>stool frequency score</i> – podskala częstości wypróżnień w skali Mayo
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
UCEIS	ang. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i> – endoskopowa skala nasilenia WZJG
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
VDZ GSDB	ang. <i>The Vedolizumab Global Safety Database</i> – bazy danych dot. bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu
WED	wedolizumab
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Entyvio® (WED, wedolizumab), stosowanego w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Lek ten jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.55 (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) w ww. wskazaniu, nie dłużej niż przez 54 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki. Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach:

- ⊕ wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- ⊕ wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Za komparator w niniejszej analizie uznano stosowanie leczenia standardowego.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano 35 opracowań wtórnych spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Do analizy włączono także następujące badania pierwotne:

- ⊕ randomizowane badanie kliniczne *GEMINI I* (publikacje *Feagan 2017a*, *Feagan 2017b*) porównujące WED z placebo (PLC). W analizie zostały uwzględnione wyniki dotyczące podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Badanie obejmowało okres indukcji oraz leczenie podtrzymujące (łącznie 52 tygodnie). W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki wyłącznie dla pełnego okresu obserwacji. W obu grupach stosowano leczenie towarzyszące, na które składały się leki stosowane w ramach leczenia standardowego (aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne). W rzeczywistości porównanie w badaniu *GEMINI I* należy określić jako WED + leczenie standardowe w grupie badanej oraz wyłącznie leczenie standardowe w grupie kontrolnej. W ramach leczenia podtrzymującego, chorych stosujących WED na etapie indukcji, u których obserwowano skuteczność leczenia, zrandomizowano do grup WED lub PLC. Zatem przyjęto, iż w grupie badanej chorzy otrzymywali WED przez cały okres obserwacji (w dalszej części analizy grupę oznaczano: WED/WED), a w grupie kontrolnej skuteczne leczenie WED zostało przerwane, a chorzy otrzymywali następnie wyłącznie leczenie standardowe (w dalszej części analizy grupę oznaczano: WED/PLC). Taka konstrukcja badania w dużej mierze odzwierciedla warunki praktyki klinicznej tj. kontynuacja skutecznej terapii WED vs zaprzestanie skutecznej terapii i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego. W ocenie bezpieczeństwa, zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, wyniki dla analizowanych podgrup przedstawiono dla komparatora określonego jako PLC/PLC (stosowanie PLC przez cały okres obserwacji), który również odzwierciedla otrzymywanie przez chorych jedynie leczenia standardowego. W ocenie bezpieczeństwa analizowano wyniki dla obu dawek WED łącznie (co 4 i co 8 tyg.), co należy uznać za podejście konserwatywne, gdyż jest to dawkowanie sumarycznie wyższe niż zalecane;
- ⊕ jednoramienne badanie *OBSERV-IBD*, przeprowadzone z udziałem chorych na WZJG oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) otrzymujących wedolizumab w ramach narodowego programu wczesnego dostępu do leku we Francji (fr. *Autorisation Temporaire d'Utilisation*), finansowanego przez francuskiego płatnika publicznego. Populacja chorych włączona do badania *OBSERV-IBD* stanowiła podgrupę chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Do analizy włączono publikację *Amiot 2017* oraz *Amiot 2019*, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo chorych w okresach obserwacji wynoszących odpowiednio 54 i 162 tygodnie. W analizie przedstawiono wyniki dla tych dwóch okresów obserwacji, ponieważ uznano, iż badanie to może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych

WED w ramach aktualnego Programu lekowego B.55 przez okres maksymalnie 54 tygodni i umożliwia porównanie leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata).

W ramach uzupełniającej oceny profilu bezpieczeństwa wedolizumabu w populacji chorych ogółem przedstawiono wyniki z następujących badań:

- randomizowanego badania klinicznego *GEMINI I*, opisanego powyżej. W ramach analizy uzupełniającej przedstawione zostały wyniki z publikacji *Feagan 2013* oraz *EMA 2014* dla WED stosowanego co 8 tyg.;
- jednoramiennego badania eksperymentalnego *GEMINI LTS* (publikacja *Loftus 2017*, *Feagan 2018*, *Ng 2018*, *Card 2020*, ab. konf. *Loftus 2017*, ab. konf. *Kaser 2017*, ab. konf. *Vermeire 2019*). Do badania *GEMINI LTS* włączano chorych biorących udział w badaniu *GEMINI I* (faza przedłużona badania *GEMINI I*). W badaniu tym brali także udział chorzy, którzy nie byli uprzednio leczeni WED. Wszystkim chorym w badaniu *GEMINI LTS* podawano WED co 4 tygodnie, a więc niezgodnie ze standardowym schematem dawkowania, przy czym w czasie badania *GEMINI I* część chorych leczona była dawką podawaną co 8 tygodni. Profil bezpieczeństwa w badaniu *GEMINI LTS* oceniano u chorych, którzy byli leczeni w ramach badania *GEMINI I* WED podawanym co 4 lub co 8 tyg. albo PLC oraz dodatkowo u chorych, którzy zostali zakwalifikowani wyłącznie do badania *GEMINI LTS* i stosowali jedynie dawkę WED co 4 tyg. Najbardziej liczną grupę stanowili zatem chorzy, którzy stosowali dawkę WED co 4 tyg. Jednakże ze względu na fakt, że jest to dawkowanie sumarycznie wyższe niż wg standardowego schematu dawkowania, uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa mogą wskazywać na silniejszy wpływ wedolizumabu na ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych. Wyniki te stanowią jednak dodatkowe informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu, dlatego zostały przedstawione w analizie. Podejście to należy uznać za konserwatywne;

W analizie uwzględniono także dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. EMA, FDA oraz dane dla WED zamieszczone w bazach ADRReports oraz WHO UMC. Ponadto, w celu przedstawienia stosunku korzyści

do ryzyka leku Entyvio® wykorzystano dokument PSUR 2018 dostarczony przez Zamawiającego¹.

Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania randomizowanego

Ocenę skuteczności WED przeprowadzono na podstawie badania *GEMINI I*. W grupie WED, lek podawano chorym przez cały okres terapii, tj. przez okres indukcji oraz leczenia podtrzymującego (52 tyg.). Natomiast wyniki dla grupy PLC uzyskane w czasie 52 tyg. dotyczą chorych, którzy podczas indukcji byli skutecznie leczeni WED, natomiast w leczeniu podtrzymującym przyjmowali PLC. Zatem grupa ta otrzymywała skuteczne leczenie WED, które następnie zostało przerwane, co odzwierciedla schemat komparatora w niniejszej analizie.

Ocena remisji klinicznej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *GEMINI I*. Po 52 tygodniach terapii remisję kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (45,8%) niż kontrolnej (19,0%) w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Odsetek ten w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wynosił odpowiednio 37,2% w grupie badanej i 5,3% w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami również była znamienna statystycznie. Niskie wartości parametru NNT, wynoszące dla obu podgrup 4, świadczą o dużej sile badanej interwencji. W badaniu oceniano również trwałą remisję kliniczną (tj. występującą zarówno w 6., jak i w 52. tygodniu badania), którą odnotowywano częściej w grupie WED/WED (22,2%) niż w grupie WED/PLC (12,7%) u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa trwała remisja kliniczna wystąpiła u 20,9% chorych w grupie WED/WED i u 2,6% chorych z grupy WED/PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a wartość parametru NNT równa 6 świadczy o dużej sile badanej interwencji. W przypadku oceny remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów istotną statystycznie różnicę między grupami (NNT=6) wskazującą na korzyść terapii WED zaobserwowano w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

¹ EMA, Europejska Agencja ds. Leków; FDA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; ADRReports, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków; WHO UMC, centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków; PSUR, okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa

Trwałą odpowiedź kliniczną (odpowieź kliniczną na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.) obserwowano w badaniu *GEMIN 1* u znamiennej statystycznie wyższego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, a niskie wartości parametru NNT, wynoszące odpowiednio 3 i 4, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu oceniano także wygojenie błony śluzowej, które definiowano jako uzyskanie wyniku w domenie endoskopowej skali Mayo przyjmującego wartość ≤ 1 . Także dla tego punktu końcowego zaobserwowano wyższy odsetek chorych w grupie WED/WED (ok. 60%) niż kontrolnej (ok. 24%) w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Odsetek ten w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wynosił ok. 42% w grupie WED/WED i ok. 8% w grupie WED/PLC. W obu analizowanych podgrupach chorych, różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść WED/WED, a niskie wartości parametru NNT, wynoszące w obu podgrupach 3, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego terapia wedolizumabem znacząco wpłynęła na poprawę jakości życia chorych na WZJG. Ocena zmian wyników względem wartości początkowych w kwestionariuszu IBDQ² oraz EQ-VAS³ w czasie 52 tygodni badania wykazała znamiennej statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną. Również ocena zmian wyników uzyskanych w kwestionariuszu SF-36⁴ po 52 tygodniach badania w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wskazywała na istotną statystycznie przewagę WED/WED nad WED/PLC w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego i zdrowia psychicznego. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w żadnym z zastosowanych kwestionariuszy oceny jakości życia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego

W badaniu *OBSERV-IBD* w 54. tygodniu obserwacji remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (pierwszorzędowy punkt w badaniu) wystąpiła

² kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

³ część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową

⁴ kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia

odpowiednio u około 42% i 41% chorych. W 162. tygodniu obserwacji, biorąc pod uwagę wyłącznie chorych kontynuujących WED do końca badania, remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u identycznego odsetka chorych – 62,3% chorych. Natomiast zawężając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 54 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących WED – u 72,9% (dla obu ocenianych remisji klinicznych). W badaniu podano również częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów. W ramach tego punktu końcowego remisja kliniczna utrzymywała się od 14. do 54. tygodnia badania u 19,0% chorych, natomiast od 54. do 162. tygodnia badania utrzymywała się u 46,4% chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania oraz u 54,2% chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu badania i kontynuujących WED.

Odpowiedź kliniczna w badaniu *OBSERV-IBD* w 54. i 162. tygodniu obserwacji wystąpiła odpowiednio u 50,4% i 38,7% chorych spośród wszystkich rozpoczynających badanie (odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u około 48% i 38,7% chorych). Uwzględniając wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania odpowiedź kliniczną (jak również odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów) odnotowano u 66,7% chorych, a zawężając populację do chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących terapię, odsetek ten dla każdej z ocenianych odpowiedzi w 162. tygodniu wyniósł 78,0%.

W 54. tygodniu badania, spośród chorych włączonych do badania, odpowiedź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u 9,9% chorych. W 162. tyg. odsetek ten wynosił 3,4% chorych.

W badaniu *OBSERV-IBD* u chorych kontynuujących stosowanie WED w 54. tygodniu obserwacji mediana stężenia CRP wynosiła 3,4 mg/l (wartość początkowa 9,0 mg/l). Według danych wskazanych w publikacji *Amiot 2017* zmiana stężenia CRP w 54. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych była istotna statystycznie.

W 54. tygodniu obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED (u których możliwa była jej ocena), wygojenie błony śluzowej wystąpiło u 54,8% chorych, a w 162. tyg. wartość ta była zbliżona i wynosiła 53,3%. U chorych kontynuujących stosowanie WED w 54. tygodniu

obserwacji wynik wynoszący ≤ 2 pkt. w skali UCEIS⁵ odnotowano u 46,8% chorych, a w tygodniu 162. wynik ten wykazano zaś u 53,3% chorych. U chorych na WZJG kontynuujących stosowanie WED po 54. tygodniu, w 3. roku obserwacji wskaźnik utrzymywania się chorych na terapii WED wyniósł 46%.

Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania randomizowanego

Bezpieczeństwo wedolizumabu w rozważanych podgrupach chorych na podstawie badania *GEMINI I* oceniono względem grupy PLC/PLC, która również odzwierciedla komparator w niniejszej analizie, tj. stosowanie wyłącznie leczenia standardowego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (w tym zakażenia) występowały u podobnego odsetka chorych w grupie WED/WED i PLC/PLC w obu rozważanych podgrupach chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 9% chorych z grupy WED/WED, a w grupie chorych otrzymujących wyłącznie leczenie standardowe przez cały okres badania (PLC/PLC) u ok. 16% chorych. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wynosił 16,5% i 11,1% chorych z grupy otrzymującej odpowiednio wedolizumab i placebo.

Również w przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych odsetki chorych w grupie badanej i kontrolnej, u których je odnotowano były w większości zbliżone. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w grupie WED/WED u 73,8% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i 87,6% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie kontrolnej (PLC/PLC) zdarzenia te odnotowano u 75,0% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i u 84,1% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Wśród zdarzeń niepożądanych jedynie ból głowy i zmęczenie występowały istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących wedolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.

⁵ endoskopowa skala nasilenia WZJG

Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego

Między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED w badaniu *OBSERV-IBD*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12 (16,9%) chorych, w tym ciężkie zakażenie odnotowano u 2,8% chorych.

W badaniu *OBSERV-IBD* między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31 (43,7%) chorych. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami (21,1% chorych), zaostrzenie IBD (15,5% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (8,5% chorych) i ból stawów (5,6% chorych). Pozostałe raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane wystąpiły nie częściej niż u 4,2% chorych.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa w populacji ogółem

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa dla populacji ogólnej wykazała, że profil bezpieczeństwa WED jest zbliżony do tego, który obserwowano w podgrupach chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego czy inhibitorów TNF-alfa.

W czasie 52 tygodni badania *GEMINI I* wśród chorych kontynuujących terapię wedolizumabem (WED/WED) lub chorych po przerwaniu skutecznego leczenia kolejno otrzymujących wyłącznie leczenie standardowe (WED/PLC) nie odnotowano zgonów. Ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane (w tym niezwiązane z zaburzeniami żołądka i jelit) odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (odpowiednio 2,5% vs 3,2% oraz 30,3% vs 31,7% chorych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W czasie całego okresu leczenia w badaniu *GEMINI I* nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit) oraz w przypadku ciężkich zakażeń. W czasie indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem występowania bólu brzucha oraz bólu jamy ustnej i gardła w czasie całego okresu leczenia. Zdarzenia te występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED przez cały okres obserwacji. Z kolei częstość występowania zaostrzenia objawów WZJG w czasie całego okresu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie kontrolnej.

Zgon w badaniu *GEMINI LTS* wystąpił u nieznacznego odsetka chorych leczonych WED: 0,3% w czasie 3 lat do 0,4% w czasie 9 lat. Wyłącznie 1 raportowany zgon był związany z leczeniem – encefalopatia wywołana wirusem Zachodniego Nilu. Ciężkie działania niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych, tj. ok. 3% w czasie około 3 lat do ok. 4% w czasie 9 lat okresu obserwacji. Z kolei działania niepożądane odnotowano u ok. 36% chorych w czasie 3 lat oraz u ok. 40% chorych w czasie 9 lat. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 21% chorych w czasie 3 lat, u ok. 29% chorych w czasie 5 lat oraz u 31% chorych w czasie 9 lat. W 3-letnim okresie obserwacji ciężkie zakażenia dotyczyły niemal 5% chorych, natomiast poszczególne ciężkie zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych raportowano u maksymalnie ok. 1% chorych. Ciężkie zakażenia oportunistyczne stwierdzono u 1% chorych. W czasie 9 lat obserwacji ciężkie zakażenia obserwowano u ok. 7% chorych, a ciężkie zaostrzenie WZJG u ok. 13% chorych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 88% chorych w czasie 3 lat do maksymalnie ok. 93% chorych w czasie 9 lat. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u 24% chorych w czasie 9 lat. W 9-letnim okresie obserwacji najczęściej raportowano zakażenia ogółem (ok. 66%), zaostrzenie WZJG (ok. 36%), zapalenie nosogardzieli (ok. 28%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 19%), ból głowy (ok. 18%) oraz ból stawów (ok. 17%). Co istotne, w czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku PML.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu

[Redacted content]

Również analiza dokumentów opublikowanych przez EMA i FDA wskazuje, iż podczas terapii WED należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia wyżej wymienionych zdarzeń dot. reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości, zakażeń, nowotworów złośliwych, postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej, czy uszkodzenia wątroby.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzenia

żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

WNIOSKI

Analiza skuteczności wedolizumabu wykazała, iż **długotrwała terapia WED związana jest z utrzymującą się skutecznością leczenia** m.in. w ocenie remisji klinicznej (w tym bez konieczności stosowania kortykosteroidów) oraz odpowiedzi klinicznej u znacznego odsetka chorych zarówno w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i u tych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Podczas terapii wedolizumabem obserwowano także wysoki odsetek chorych, u których wystąpiło wygojenie błony śluzowej.

Profil bezpieczeństwa wedolizumabu należy uznać za akceptowalny. Uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa były spójne w badaniach eksperymentalnych i obserwacyjnych. Obserwowane działania niepożądane i sposoby zapobiegania ich wystąpieniu są dobrze znane i opisane w ChPL Entyvio®. Nie wykazano, aby długotrwałe stosowanie WED wpływało negatywnie na bezpieczeństwo terapii.

Wedolizumab jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.55 przez maksymalnie 54 tygodnie. **Jak wskazują europejskie wytyczne kliniczne, czas leczenia biologicznego powinien zależeć wyłącznie od uzyskanej odpowiedzi, a leczenie nie powinno zostać przerwane przedwcześnie z uwagi na wysokie ryzyko ponownego zaostrzenia choroby. Należy podkreślić, iż decyzja odnośnie czasu trwania leczenia powinna być indywidualna i powinna należeć do lekarza prowadzącego chorego, tak aby możliwe było zapewnienie optymalnego czasu leczenia w oparciu o jego stan kliniczny i rokowanie.**

Kluczową kwestią jest wskazanie, iż określone w programie lekowym 54 tygodnie maksymalnej terapii, stanowi ograniczenie administracyjne i nie znajduje odzwierciedlenia w zaleceniach klinicznych. Zaprzeszanie skutecznej terapii u chorego, naraża go na wystąpienie negatywnych konsekwencji zdrowotnych i powstania dalszych powikłań choroby, a także zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzania zabiegów chirurgicznych.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wedolizumabu w czasie dłuższym niż 54 tygodnie, umożliwiłaby dostęp do leczenia dla chorych włączonych do programu lekowego, u których terapia jest uznana za skuteczną. Decyzja odnośnie czasu trwania leczenia powinna należeć do lekarza prowadzącego i być oparta o osiągnięte parametry kliniczne oraz rokowanie chorego. Zmiana ta zagwarantowałaby chorym ciągły dostęp do skutecznej terapii zgodnie z

międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi, zapewniając komfort życia oraz redukując ryzyko powikłań związanych z występującym stanem zapalnym u chorych nie będących w stanie głębokiej remisji.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest długotrwałe stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej jako skutecznej terapii u dorosłych chorych na WZJG.

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 w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Entyvio® (WED, wedolizumab), stosowanego w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) 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.

Wedolizumab jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.55 (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) w ww. wskazaniu, nie dłużej niż przez 54 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki. Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego.

Ze względu na różny stan chorych, a tym samym odmienne ścieżki leczenia, zdecydowano się przedstawić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w następujących podgrupach chorych: po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

2. Metodyka

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

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności

- i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, 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;
 - ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.0. [Higgins 2019].*

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

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;

- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja ds. Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

- ⊕ Medline (przez Pubmed);
- ⊕ Embase (przez Ovid);
- ⊕ The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej 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 leków (ADRReports), centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (WHO UMC)⁶, 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 kolejnych dwóch analityków (██████) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

⁶ ADRReports, WHO UMC – informacje na stronie internetowej ADRReports i WHO UMC dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne wg formularza agencji oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (NICE) [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.10 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (wedolizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: tytuł (ti), tytuł oryginalny (ot), abstrakt (ab), słowa kluczowe (kw), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor nazwa handlowa (tn), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor typ publikacji (pt). W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania. We wszystkich bazach zastosowano identyczną strategię.

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

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

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

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć opracowania wtórne tj. przeglądy systematyczne z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badania eksperymentalne 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 7.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.5.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego Programu lekowego B.55. (przez 54 tygodnie).</p> <p>Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ po niepowodzeniu leczenia standardowego; ⊗ po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. <p>Komentarz (1): w związku z tym, iż populacja docelowa została przyjęta na podstawie specyficznej sytuacji refundacyjnej w Polsce, do analizy włączano również badania przeprowadzone z udziałem chorych niezależnie od długości ich wcześniejszej ekspozycji na WED. W przypadku braku wcześniejszej ekspozycji na wedolizumab, badania włączano pod warunkiem, że łączny czas leczenia przekraczał 54 tygodnie gwarantowane zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego.</p> <p>Komentarz (2): do analizy włączano badania, w których chorzy na WZJG stanowili co najmniej 70% chorych w grupie, gdy dane dla subpopulacji chorych na WZJG nie były wyodrębnione z danych dla całej kohorty uwzględnionej w badaniu (badania obserwacyjne).</p> <p>Komentarz (3): mając na uwadze możliwość odnalezienia nielicznych opracowań wtórnych dot. analizowanych podgrup chorych, zdecydowano o uwzględnieniu badań przeprowadzonych w populacji ogółem, niezależnie od wcześniej stosowanej terapii (leczenie standardowe/inhibitory TNF-alfa).</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.</p> <p>Populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego [Permpoon 2016].</p>
Interwencja	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym jako kontynuacja terapii, zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®.</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p> <p>Komentarz (1): za nadrzędne w analizach traktowano dawkowanie wedolizumabu co 8 tygodni zalecane w ChPL jako podstawowe, jednak mając na uwadze możliwość odnalezienia niewystarczających wyników dla rozważanych podgrup chorych włączano też badania, w których dokonywano intensyfikacji leczenia, która jest dopuszczalna zgodnie z zapisami ChPL w określonej populacji chorych.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory⁷	<p>Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p> <p>Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory.</p>	<p>Niezgodny z założeniami.</p>

⁷ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej; ⊗ wyniki badań endoskopowych i histologicznych; ⊗ wynik w skali Mayo; ⊗ stosowanie kortykosteroidów; ⊗ parametry laboratoryjne; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Ocena terapii zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p> <p>Komentarz (1): Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiano w postaci liczby zdarzeń (n) w przeliczeniu na liczbę chorych ogółem (N). Nie włączano danych przeliczonych na pacjentolata.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania, w których udział wzięło mniej niż 10 chorych lub inna niezgodna z założeniami.
	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) w których wedolizumab stosowano przez 54 tyg. a następnie zaprzestawano skutecznej terapii.</p> <p>Komentarz (1): z uwagi na fakt, że populację docelową zdefiniowano w oparciu o specyficzną sytuację refundacyjną w Polsce, mało prawdopodobne jest zidentyfikowanie badań o takiej konstrukcji, dlatego też uwzględniano również badania niezależnie od czasu trwania wcześniejszej ekspozycji na WED</p>	
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające dłużej niż 54 tygodnie</p> <p>Komentarz (1): uwzględniano badania dla okresu obserwacji przekraczającego maksymalny czas trwania terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego</p>	
	<p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁸) trwające dłużej niż 54 tygodnie</p> <p>Komentarz (1): uwzględniano badania dla okresu obserwacji przekraczającego maksymalny czas trwania terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego</p>	
	<p>Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim.</p> <p>Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji, względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca ocena długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa).</p>	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

⁸ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniwane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d (nie dotyczy)	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.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 158 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

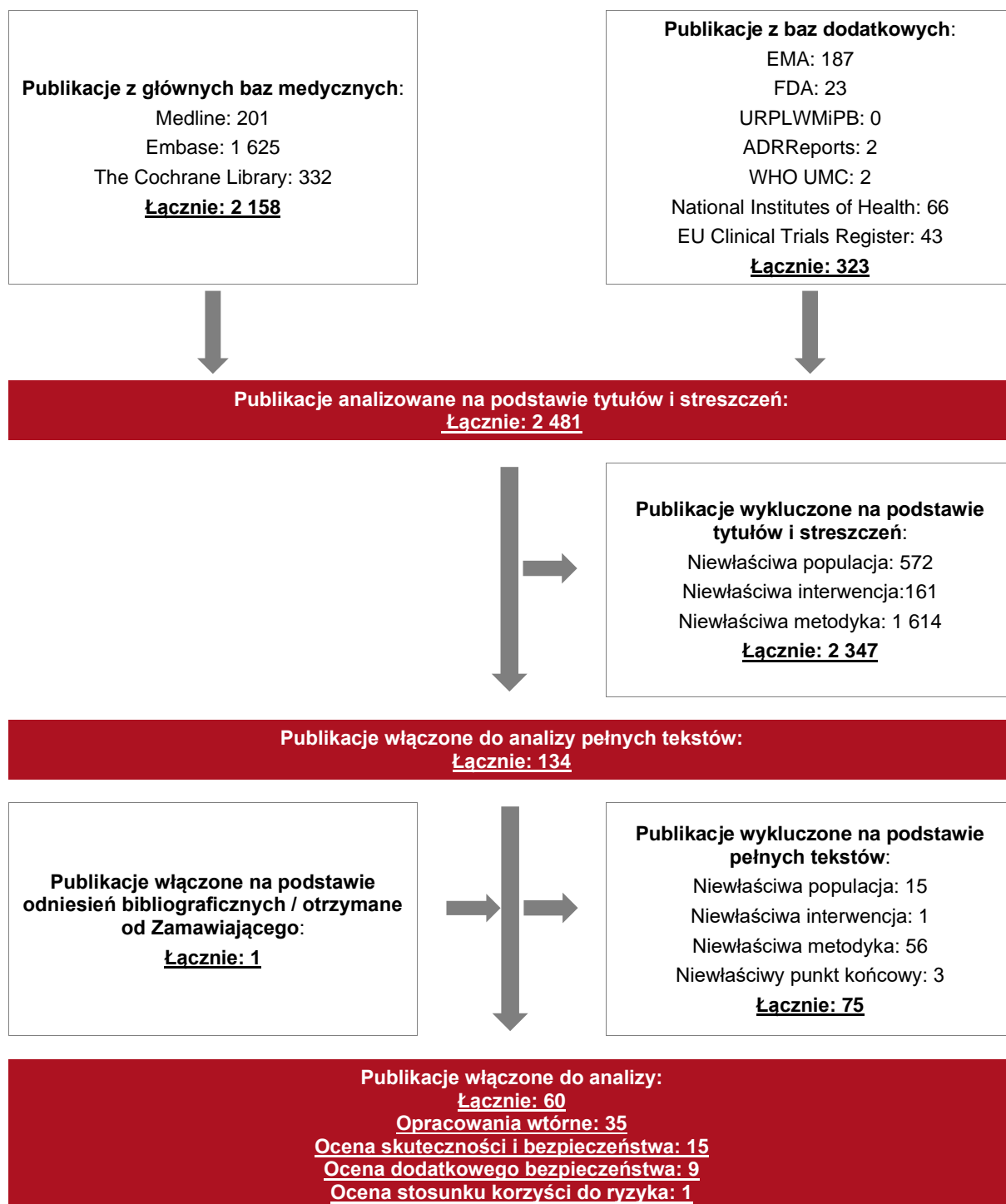
- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 23 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 187 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- ⊗ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 60 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁹ [Moher 2009, PRISMA] (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 7.9.

⁹preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie



3.6.1. Opracowania wtórne

Odnaleziono 35 przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *BSG 2019, Chateau 2019, Dignass 2019, Peyrin-Biroulet 2019, Pantavou 2019, Bonovas 2018, Pachos 2018, Singh 2018, Trigo-Vicente 2018, Vermeire 2018, Cholapranee 2017, Kokkinidis 2017, Moćko 2017, Bonovas 2016, Moćko 2016, Shah 2016, Shahidi 2016, Shahidi 2016a, Vickers 2016, Bressler 2015, Bryant 2015, Burger 2015, Cote-Daigneault 2015, Jin 2015, LeBlanc 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Mosli 2015, Bickston 2014, Cohen 2014, Danese 2014, Kawalec 2014, Nanau 2014, Smith 2014 i Wang 2014*. Zdecydowana większość przeglądów dotyczyła populacji szerszej niż populacja docelowa.

Dwadzieścia z nich oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook (*Pantavou 2019, Peyrin-Biroulet 2019, Bonovas 2018, Trigo-Vicente 2018, Vermeire 2018, Cholapranee 2017, Kokkinidis 2017, Moćko 2017, Bonovas 2016, Moćko 2016, Shah 2016, Vickers 2016, Jin 2015, LeBlanc 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Mosli 2015, Bickston 2014, Danese 2014, Kawalec 2014 i Wang 2014*). Pozostałe przeglądy oceniono na 4 na 5 możliwych kryteriów. Przeglądy *Peyrin-Biroulet 2019, Bonovas 2018, Pachos 2018, Singh 2018, Moćko 2017, Bonovas 2016, Trigo-Vicente 2018, Cholapranee 2017, Moćko 2016, Shah 2016, Vickers 2016, Bryant 2015, LeBlanc 2015, Jin 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Mosli 2015, Bickston 2014, Danese 2014, Kawalec 2014 i Wang 2014* zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Pozostałe przeglądy oceniono jako kategorię IB.

Według skali AMSTAR 2 przyjmuje się następującą ocenę:

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

systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;

- ⊗ 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.

Wszystkie przeglądy włączone do niniejszej analizy uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości z wyjątkiem przeglądu *Pantavou 2019*, w przypadku którego odstąpiono od przeprowadzenia oceny w niniejszej skali. Decyzja ta była pokierowana faktem, iż publikacja *Pantavou 2019* jest przeglądem systematycznym innych przeglądów systematycznych z metaanalizą (ang. *umbrella review*). Autorzy nie wskazali badań pierwotnych włączonych na podstawie poszczególnych przeglądów oraz nie określili ich metodyki czy kryteriów włączenia/wykluczenia.

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

Spośród badań włączonych do powyżej wymienionych przeglądów systematycznych, jednym z włączonych do niniejszej analizy było badanie *GEMINI I*. Tam, gdzie było to możliwe, analitycy przedstawiali wnioski autorów tylko dla tego badania, przy czym niektóre wnioski mogą dotyczyć metaanalizy wyników nie tylko z badania *GEMINI I*, ale także z badań dla dawek wedolizumabu innych niż zalecane przez ChPL.

Nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego, którego celem byłaby ocena kontynuacji skutecznego leczenia WED względem przerwania tej terapii WED. Ponadto, w żadnym opracowaniu wtórnym autorzy publikacji nie skupiali się na prezentacji danych przedstawionych w podziale na podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W niektórych przeglądach systematycznych analizowano długookresowe badanie *GEMINI LTS*, które również zostało włączone do analizy (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa dla populacji ogółem – załącznik 7.2).

Biorąc pod uwagę, to iż cel żadnego z ww. opracowań wtórnych nie pokrywa się z celem niniejszej analizy, uznano, że zawarte w nich informacje i wnioski autorów będą stanowić

wyłącznie uzupełnienie, a ich szczegółową charakterystykę wraz z oceną ich jakości według skali AMSTAR 2 zamieszczono w rozdziałach 7.6 i 7.7.

3.6.2. Badania pierwotne

W czasie przeglądu systematycznego odnaleziono randomizowane badanie *GEMINI I* (publikacje *Feagan 2017a*, *Feagan 2017b*) umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W publikacji *Feagan 2017a* zaprezentowano wyniki dla odmiennie nazwanych podgrup – po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (ang. *prior TNF antagonist failure*) oraz chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa (ang. *no prior TNF antagonist failure*). Natomiast w publikacji *Feagan 2017b* przedstawiono wyniki dla podgrup chorych określonych w badaniu jako chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (ang. *TNF-naive*) oraz po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (ang. *TNF-failure*). Mimo rozbieżności w definicjach podgrup, zostały one uwzględnione w niniejszej analizie jako najlepsze dostępne dane dla rozważanej populacji chorych. W grupie badanej chorzy otrzymywali WED przez cały okres obserwacji (w dalszej części analizy grupę oznaczano: WED/WED), a w grupie kontrolnej skuteczne leczenie WED zostało przerwane, a chorzy otrzymywali następnie wyłącznie leczenie standardowe (w dalszej części analizy grupę oznaczano: WED/PLC). Taka konstrukcja badania w dużej mierze odzwierciedla warunki praktyki klinicznej tj. kontynuacja skutecznej terapii WED vs zaprzestanie skutecznej terapii i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego. Jednakże, ze względu na brak danych dla porównania WED/WED vs WED/PLC, ocenę profilu bezpieczeństwa wedolizumabu przeprowadzono względem PLC/PLC, a więc podgrupy chorych otrzymującej placebo przez cały okres trwania badania. Grupa PLC/PLC także odzwierciedla schemat komparatora przyjęty w niniejszej analizie, ponieważ odpowiada sytuacji, w której chorzy otrzymywali wyłącznie leczenie standardowe. Ponadto w ocenie bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione dla obu dawek łącznie (co 4 tyg. i co 8 tyg.). Jest to dawkowanie sumarycznie wyższe od zalecanego jako podstawowe, z tego względu takie podejście należy uznać za konserwatywne. Publikacja *Sandborn 2019* posłużyła wyłącznie do przedstawienia charakterystyki badania *GEMINI I*.

W ramach przeprowadzonego przeglądu włączono również obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, kohortowe badanie *OBSERV-IBD* (*Amiot 2017*, *Amiot 2019*), przeprowadzone z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC otrzymujących wedolizumab w ramach narodowego

programu wczesnego dostępu do leku we Francji (fr. *Autorisation Temporaire d'Utilisation*), finansowanego przez francuskiego płatnika publicznego. W badaniu *OBSERV-IBD* włączono chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W analizie uwzględniono publikację *Amiot 2017* oraz *Amiot 2019*, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych w okresach obserwacji wynoszących odpowiednio 54 i 162 tygodnie. W analizie przedstawiono wyniki dla tych dwóch okresów obserwacji, ponieważ uznano, iż badanie to może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych WED w ramach aktualnego Programu lekowego B.55 przez okres maksymalnie 54 tygodni i umożliwia porównanie leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata). Publikacja *Amiot 2016* posłużyła wyłącznie do przedstawienia charakterystyki badania *OBSERV-IBD*.

W celu zaprezentowania uzupełniających danych dot. profilu bezpieczeństwa WED zdecydowano o uwzględnieniu wyników dla populacji ogółem. Ma to na celu kompleksową ocenę bezpieczeństwa WED, dla której wyniki dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzenia inhibitorów TNF-alfa przedstawiono dla obu dawek WED łącznie (porównanie WED/WED vs PLC/PLC). Wyniki uzupełniającej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w załącznikach 7.1 i 7.2, a analizy dokonano na podstawie następujących badań:

- ⊕ randomizowanego badania klinicznego *GEMINI I*, które zostało opisane powyżej. Uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa w populacji ogólnej przedstawiono na podstawie publikacji *Feagan 2013* i *EMA 2014*. Uwzględniono wyniki jedynie dla dawkowania WED co 8 tyg., a więc zgodnego ze standardowym schematem dawkowania dla grupy WED/WED oraz WED/PLC (oznaczenia podgrup zostały objaśnione wcześniej);
- ⊕ jednoramiennego badania eksperymentalnego *GEMINI LTS* (publikacje *Loftus 2017*, *Feagan 2018*, *Ng 2018*, *Card 2020* oraz abstrakty konferencyjne: *ab. konf. Loftus 2017*, *ab. konf. Kaser 2017*, *ab. konf. Vermeire 2019*), do którego włączano chorych biorących udział w badaniu *GEMINI I* (faza przedłużona badania *GEMINI I*). W badaniu tym brali także udział chorzy, którzy nie byli uprzednio leczeni wedolizumabem. Wszystkim chorym w badaniu *GEMINI LTS* podawano wedolizumab co 4 tygodnie, a więc niezgodnie ze standardowym schematem dawkowania, przy czym w czasie badania *GEMINI I* część chorych leczona była dawką podawaną co 8 tygodni. Profil bezpieczeństwa w badaniu *GEMINI LTS* oceniano u chorych, którzy byli leczeni w ramach badania *GEMINI I* WED podawanym co 4 lub co 8 tyg. albo PLC oraz dodatkowo u chorych, którzy zostali zakwalifikowani wyłącznie do badania *GEMINI LTS* i stosowali jedynie dawkę WED co 4 tyg. Najbardziej liczną grupę stanowili zatem

chorzy, którzy stosowali dawkę WED co 4 tyg. Jednakże ze względu na fakt, że jest to dawkowanie sumarycznie wyższe niż standardowy schemat dawkowania, uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa mogą wskazywać na silniejszy wpływ wedolizumabu na ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych. Wyniki te stanowią jednak dodatkowe informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu, dlatego zostały przedstawione w analizie. Podejście to należy uznać za konserwatywne;

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę wszystkich badań pierwotnych włączonych do analizy. Szczegółowa ocena krytyczna badań została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.8.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
GEMINI I <i>(Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)*</i>	Badanie fazy III, randomizowane, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione (kohorta 1) i niezaślepione (kohorta 2); Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	52 tygodnie	Dorośli chorzy na WZJG (aktywna postać choroby) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Indukcja: Kohorta 1 (faza zaślepiona): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ populacja ogólna WED: N=225; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego WED: N=130; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa WED: N=82; ⊗ populacja ogólna PLC/PLC^{##}: N=149; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego PLC/PLC: N=76; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa 	Leczenie indukcyjne: WED w dawce 300 mg i.v. (ang. <i>intravascular</i> – dożylnie) co 4 tyg.; Leczenie podtrzymujące: WED w dawce 300 mg i.v. co 8 tyg.; WED w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg.	Leczenie indukcyjne: PLC co 4 tyg.; Leczenie podtrzymujące: PLC co 4 tyg.
						Uwagi: Jako leczenie wspomagające dozwolone było podawanie doustnie aminosalicylanów, glikokortykosteroidów (w maksymalnej dawce 30 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) oraz leków immunosupresyjnych. W czasie trwania badania dozwolona była także kontynuacja stałej dawki probiotyków, a także leków przeciwbiegunkowych. Mesalazynę lub glikokortykosteroidy w podaniu doodbytniczym odstawiano na 2 tygodnie przed kwalifikacją do badania. Dawkę aminosalicylanów oraz leków immunosupresyjnych utrzymywano na stałym poziomie w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego, dawki glikokortykosteroidów zmniejszono po 6. tygodniu zgodnie z zaplanowanym schematem u chorych wykazujących odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 6. tygodniu, rozpoczęli redukcję dawek kortykosteroidów od kolejnej	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
					<p>PLC/PLC: N=63;</p> <p>Kohorta 2 (faza niezaślepienia):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ grupa WED: N=521; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego: N=258; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa: N=222; <p>Leczenie podtrzymujące: Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ populacja ogólna WED co 8 tyg.: N=122; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego WED co 8 tyg.: N=72; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa WED co 8 tyg.: N=43; 	<p>wizyty, od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>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.</p> <p>W ośrodkach zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych leki immunosupresyjne podawano jedynie w fazie indukcji (kohorta 1) lub zaniechano ich podawania w czasie kwalifikacji (kohorta 2).</p>	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
					<ul style="list-style-type: none"> ⊗ populacja ogólna WED co 4 tyg.: N=125; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego WED co 4 tyg.: N=73; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa WED co 4 tyg.: N=40; ⊗ populacja ogólna WED/PLC: N=126; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego WED/PLC: N=79; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa WED/PLC: N=38; <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ populacja ogólna: WED co 4 tyg.: N=373 		

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
GEMINI LTS (Loftus 2017, Feagan 2018, Ng 2018, ab konf. Loftus 2017, ab konf. Kaser 2017, ab konf. Vermeire 2019, Card 2020)**	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III, międzynarodowe, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno)	<ul style="list-style-type: none"> Ⓢ publikacja <i>Loftus 2017</i>: około 152 tyg. (łącznie około 2,92 roku); Ⓢ publikacja <i>Feagan 2018</i>: data odcięcia: 19.05.2015 r. (mediana ekspozycji: 1046 (SD: 688) dni, (około 2,87 lat); Ⓢ publikacja <i>Ng 2018</i>: data odcięcia: 21.05.2015 r. (brak danych (b/d) na temat mediany ekspozycji na WED); Ⓢ ab konf. <i>Loftus 2017</i> i <i>Kaser 2017</i>: 5 lat (248 tyg.) skumulowanej ekspozycji na WED; Ⓢ publikacja <i>Card 2020</i> i ab konf. <i>Vermeire 2019</i>: 9 lat. 	Dorośli chorzy na WZJG (aktywna postać choroby) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> Ⓢ analiza skuteczności***: N=865; Ⓢ analiza bezpieczeństwa: N=894; Ⓢ analiza bezpieczeństwa (chorzy wyłącznie z badania <i>GEMINI I</i>): N=154[^] oraz chorzy stosujący WED ≥1 rok (publikacja <i>Card 2020</i>): N= 751 	WED w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg.	n/d
						<p style="text-align: center;">Uwagi:</p> <p>w czasie trwania badania dozwolona była kontynuacja stałej dawki aminosalicylanów oraz glikokortykosteroidów (w maksymalnej dawce 30 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu). W ośrodkach zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych, u chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie lub u których badacz stwierdził wystarczającą poprawę objawów klinicznych, dawka doustnych glikokortykosteroidów była redukowana według schematu ustalonego przez FDA.</p> <p>Chorzy, którzy nie ukończyli redukcji dawki glikokortykosteroidów w ciągu 6 mies. musieli przerwać leczenie WED i zostali wykluczeni z badania.</p> <p>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.</p> <p>We wszystkich ośrodkach dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym.</p>	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019) ^{^^}	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, kohortowe, otwarte; Klasyfikacja AOTMiT: n/o ¹⁰ ; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 8/8	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ publikacja Amiot 2016: do 14 tygodni; ⊗ publikacja Amiot 2017: do 54 tygodni; publikacja Amiot 2019: do 162 tygodni. 	Dorośli chorzy na WZJG lub ChLC (aktywna postać choroby).	<p>Grupa badana (WED):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ publikacja Amiot 2016: N=121; ⊗ publikacja Amiot 2017: N=111; ⊗ publikacja Amiot 2019: N=71[#] <p>Grupa ChLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ publikacja Amiot 2016: N=173; ⊗ publikacja Amiot 2017: N=161; publikacja Amiot 2019: N=78. 	Wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. tygodniu, następnie w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni.	n/d
						Uwagi:	
						dozwolone było stosowanie steroidów i/lub leków immunomodulujących (azatiopryna w dawce ≥2 mg/kg/dobę, 6-merkaptopuryna w dawce ≥1,5 mg/kg/dobę lub metotreksat i.v. lub s.c. (ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie) w dawce 25 mg/tydzień). Regulowanie dawek leczenia wspomagającego nie było standaryzowane protokołem.	
Uwagi:		w czasie rozpoczęcia leczenia WED chorzy stosowali równocześnie także leki immunomodulujące, takie jak tiopuryny (azatioprynę, 6-merkaptopurynę, tioguaninę) lub metotreksat. Na początku badania chorzy stosowali także kortykosteroidy.					

*w związku z kryterium populacji, interwencji oraz komparatora, w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, umożliwiającego ocenę chorych stosujących WED przez cały czas trwania badania względem chorych, którzy przerwali leczenie WED, a następnie otrzymywali PLC: grupa WED/WED oraz grupa WED/PLC dla 52 tyg. Nie uwzględniono wyników dla grup leczonych wedolizumabem w dawce co 4 tyg. w czasie leczenia podtrzymującego

**Badanie *GEMINI LTS* dotyczyło również chorych na ChLC, jednak z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, nie przedstawiono w niniejszym raporcie żadnych danych na temat tej kohorty; Główną publikacją do badania jest *Loftus 2017* (wyniki śródkresowe), którą uzupełniono o nowsze dane kliniczne opublikowane

¹⁰ w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego obserwacyjnego

w postaci publikacji pełnotekstowej (publikacja *Feagan 2018* – analiza *post-hoc* częstości występowania zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych oraz publikacja *Ng 2018* – analiza częstości występowania zakażeń oportunistycznych) oraz o dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodzące z abstraktów konferencyjnych (ab konf. *Vermeire 2019*, ab konf. *Loftus 2017*, ab konf. *Kaser 2017*). Abstrakty konf. *Loftus 2017* i *Kaser 2017* obejmowały wyłącznie chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI I*

***w analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące bezpieczeństwa (w przypadku oceny skuteczności wyniki dla chorych leczonych dawką podawaną częściej niż podstawowo zalecana w ChPL mogą być zawyżone i niemiernodajne, w związku z czym nie zostały uwzględnione w analizie – najbardziej liczną grupę stanowili zatem chorzy, którzy stosowali dawkę WED co 4 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego)

^chorzy z badania *GEMINI LTS*, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* (stwierdzono odpowiedź na leczenie WED w 6. tyg. oraz otrzymywali WED w ramach leczenia podtrzymującego)

^^z uwagi na kryteria włączenia do analizy w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych na WZJG, które zostały przedstawione dla 54 i 162 tygodni obserwacji (odpowiednio z publikacji *Amiot 2017* i *Amiot 2019*). Do analizy nie włączono wyników z publikacji *Amiot 2016*, z uwagi na krótki okres obserwacji (14 tygodni), jednakże posłużyła ona jako podstawa do charakterystyki badania

^^^w analizie uwzględniono wyłącznie dane dot. chorych na WZJG

#wyniki dla 162 tyg. przeliczono również na chorych kontynuujących leczenie przez cały okres obserwacji (wyniki dla 69 chorych przedstawione przez autorów badania w suplemencie do publikacji *Amiot 2019*) oraz wyniki dla 162 tygodni w przeliczeniu na chorych z uzyskaną odpowiedzią w 54. tygodniu badania, kontynuujących leczenie po 54. tygodniu (zgodnie z informacją podaną przez autorów w suplemencie do publikacji *Amiot 2019* odpowiedź kliniczną stwierdzono u 59 chorych kontynuujących leczenie)

##odstąpiono od przedstawienia charakterystyki chorych z grupy PLC/PLC w czasie leczenia podtrzymującego, gdyż ich charakterystyka odpowiada przedstawionej w tabeli dla grupy PLC/PLC w fazie indukcji

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w raporcie wymieniono w rozdziale 7.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicji, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach. Należy podkreślić, że definicje punktów końcowych zostały przedstawione zgodnie z informacjami zawartymi w poszczególnych badaniach.

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	<i>GEMINI I</i>	Skala Mayo Pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1 .	Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie. Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w większości z analizowanych badań, jest punktem istotnym klinicznie.
	<i>OBSERV-IBD</i>	Pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna zdefiniowana została jako wynik częściowej skali Mayo < 3 w połączeniu z wartością podskali częstości wypróżnień w skali Mayo (SFS) i wartością podskali oceny krwawienia z odbytnicy skali Mayo (RBS) ≤ 1 . Wynik w częściowej skali Mayo wyrażono poprzez wynik w skali Mayo odejmując wynik podskali endoskopowej skali Mayo (ES), której wartość mieściła się w zakresie od 0 do 9.		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>GEMINI I</i>	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 I</i>)	Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie. Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w większości z analizowanych badań, jest punktem istotnym klinicznie.
	<i>OBSERV-IBD</i>	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tyg. badania została zdefiniowana jako remisja kliniczna (wynik częściowej skali Mayo < 3 w połączeniu z wartością podskali SFS i wartością podskali RBS ≤ 1) osiągnięta bez stosowania kortykosteroidów (brak stosowania jakiegokolwiek dawki jakiegokolwiek steroidu podawanego doustnie: prednizonu, prednizolonu i/lub budezonidu, a także odbytniczego użycia betametazonu).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>OBSERV-IBD</i>	Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oznaczała remisję kliniczną utrzymującą się od 14. do 54. tygodnia badania (publikacja <i>Amiot 2017</i>) oraz od 54. do 162. tygodnia badania (publikacja <i>Amiot 2019</i>).	Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie. Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w większości z analizowanych badań, jest punktem istotnym klinicznie.
Trwała remisja kliniczna	<i>GEMINI I</i>	Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio po 6. oraz 52. tyg. leczenia.		
Trwała odpowiedź kliniczna	<i>GEMINI I</i>	Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako odpowiedź kliniczna na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.		
Odpowiedź kliniczna	<i>OBSERV-IBD</i>	Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako redukcję wyniku w częściowej skali Mayo względem wartości początkowej, otrzymanej w 0. tyg. o przynajmniej 3 punkty oraz redukcję o przynajmniej 30%, z obniżeniem wyniku podskali RBS o przynajmniej 1 punkt lub osiągnięciem wyniku w podskali całkowitej RBS o wartości 0 lub 1.		
Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>OBSERV-IBD</i>	Odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako odpowiedź kliniczną (redukcja wyniku w częściowej skali Mayo względem wartości początkowej, otrzymanej w 0. tyg. o przynajmniej 3 punkty oraz redukcję o przynajmniej 30%, z obniżeniem wyniku podskali RBS o przynajmniej 1 punkt lub osiągnięciem wyniku w podskali całkowitej RBS o wartości 0 lub 1.) osiągniętą bez stosowania kortykosteroidów (brak stosowania jakiegokolwiek dawki jakiegokolwiek steroidu podawanego doustnie: prednizonu, prednizolonu i/lub budezonidu, a także odbytniczego użycia betametazonu).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wygojenie błony śluzowej	<i>GEMINI I</i>	Wygojenie błony śluzowej definiowane jest jako wynik w domenie endoskopowej skali Mayo przyjmujący wartość 0 lub 1.	Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo świadczy o większej skuteczności wygojenia błony śluzowej. Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej jest jednym z elementów oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które są punktami końcowymi istotnymi klinicznie, należy zatem uznać, że jest również punktem końcowym istotnym klinicznie.
	<i>OBSERV-IBD</i>	Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako osiągnięcie wyniku w domenie endoskopowej skali Mayo (ES) o wartości 0 lub 1.		
Wynik w skali UCEIS	<i>OBSERV-IBD</i>	Wartość wyniku w endoskopowej skali nasilenia WZJG (UCEIS, ang. ang. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i>) pozwalała na ocenę aktywności endoskopowej w rozważanej populacji chorych.	Im większa redukcja wyniku w skali UCEIS tym większa skuteczność terapii.	Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną, jednakże użycie systemu oceny w skali UCEIS dokładniej określa aktywność endoskopową w porównaniu do samej oceny przeprowadzonej w podskali Mayo ES [Ikeya 2016].
Utrzymywanie się chorych na terapii WED	<i>OBSERV-IBD</i>	W publikacji <i>Amiot 2019</i> wskaźnik utrzymywania się chorych na terapii WED oceniano w 1., 2. i 3 roku obserwacji.	Im dłuższe obserwowane utrzymywanie się chorych na terapii WED tym większy sukces zastosowanego leczenia.	Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną, jednakże w przypadku chorób przewlekłych, utrzymywanie się na terapii determinuje sukces zastosowanego leczenia [ab konf. Raluy 2016].
Parametry laboratoryjne	<i>OBSERV-IBD</i>	W analizie uwzględniono wyniki dotyczące oceny stężenia CRP [mg/l]. Parametry laboratoryjne w badaniu analizowano w celu oceny ogólnoustrojowego obciążenia zapalnego oraz poziomu wygojenia błony śluzowej. Za wysoki poziom ogólnoustrojowego obciążenia zapalnego uznawano wartość stężenia CRP >20 mg/l.	Niższy wynik parametrów tj. stężenie kalprotektyny w stolcu, stężenie CRP, świadczy o redukcji stanu zapalnego w organizmie – wyższej skuteczności leczenia.	Oceniane parametry biochemiczne tj. stężenie CPR, stężenie kalprotektyny stanowią ważne markery stanu zapalnego błony śluzowej jelit, na podstawie których oceniane jest ryzyko wystąpienia krótkoterminowego nawrotu

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W publikacji <i>Amiot 2017</i> ocenę parametrów laboratoryjnych przeprowadzono w 14., 22., 30. i 54. tyg. badania.</p> <p>W publikacji <i>Amiot 2019</i> ocenę parametrów laboratoryjnych przeprowadzono w 81., 108., 135. i 162. tyg. badania.</p>		<p>choroby [Kakkar 2001, Tibble 2000].</p> <p>Wysokie stężenie CRP (powyżej 45 mg/l) zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u chorych [NICE 2016]</p>
Jakość życia				
Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	GEMINI I	<p>Kwestionariusz IBDQ (kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit) jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 32 pytania, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7-punktową skalę Likerta (1 punkt oznacza najgorszą jakość, 7 punktów oznacza najlepszą jakość). Ocenie poddane są 4 domeny: objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi 32-224 punktów.</p>	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Zwiększenie sumarycznego wyniku o co najmniej 16 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia [Feagan 2017a].
Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36	GEMINI I	<p>Kwestionariusz SF-36 (kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia) stanowi zwalidowane narzędzie służące do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Kwestionariusz składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii. Kategorie zgrupowane są w 2 skale: fizyczną i psychiczną. Po przeliczeniu punktów, według określonych zasad, ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w skali od 0 do 100. Standardowa forma SF-36 bada jakość życia na podstawie 4 ostatnich tygodni.</p>	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Wzrost wartości w każdej ze skal oraz w poszczególnych kategoriach) o co najmniej 5 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia [Feagan 2017a].
Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D		<p>Kwestionariusz EQ-5D (kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego) składa się z części oceniających jakość życia w 5 kategoriach: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, ocenianych na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty).</p> <p>Druga część (tzw. EQ-VAS (część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalą analogową)) to wizualna skala</p>	<p><u>EQ-5D</u></p> <p>Niższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p> <p><u>EQ-VAS</u></p> <p>Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p>	<p>Zmniejszenie punktacji ogólnej wg EQ-5D o wartość co najmniej 0,3 lub o co najmniej 7-10 punktów w skali EQ-VAS oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia.</p> <p>Zmiana w skali EQ-5D (użyteczność) o wartość 0,5*SD (odchylenie</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 do 100. Wynik w skali VAS (wizualna skala analogowa) podawany jest osobno.</p> <p>Pomiar użyteczności przeprowadzono poprzez wykorzystanie brytyjskiego zestawu norm użyteczności oraz uprzednio określonych algorytmów.</p>		<p>standardowe) dla populacji w momencie rozpoczęcia badania uznawana jest za istotną klinicznie.</p>
Profil bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	<p>GEMINI I GEMINI LTS OBSERV- IBD</p>	<p>Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p style="text-align: center;">Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; ⊗ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊗ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; ⊗ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊗ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>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); 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie ze słownikiem MedDRA (system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)) wersja 15.</p> <p>W badaniu <i>GEMINI LTS</i> chorych obserwowano co 4 tygodnie i oceniano częstość występowania zdarzeń i ciężkich zdarzeń niepożądanych, które klasyfikowano zgodnie ze słownikiem MedDRA. Reakcje związane z infuzją definiowano jako każde zdarzenie niepożądane raportowane w dzień lub w kolejnym dniu po infuzji leku lub każde zdarzenie uznane przez badacza jako związane z infuzją. Ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano jako każde zdarzenie zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu, wymagające hospitalizacji lub uznane za ważne medycznie, lub prowadzące do istotnych niepełnosprawności lub wad wrodzonych, lub każdy przypadek postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML).</p> <p>W publikacji <i>Feagan 2018</i> do badania <i>GEMINI LTS</i> podano, iż zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie ze słownikiem MedDRA wersja 14.</p> <p>W publikacji <i>Card 2020</i> do badania <i>GEMINI LTS</i> w ramach profilu bezpieczeństwa analizowano częstość występowania nowotworów złośliwych.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu <i>OBSERV-IBD</i> zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zdefiniowano jako: zaprzestanie stosowania terapii, hospitalizacja, niepełnosprawność, utrzymujące się uszkodzenie, przeprowadzenie kolektomii lub zgon.		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych – zidentyfikowano 9 publikacji:

- ⊗ 5 komunikatów PRAC¹¹ [*PRAC 2018, PRAC 2017, PRAC 2016a, PRAC 2016, PRAC 2015*];
- ⊗ *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio® [ChPL Entyvio]*;
- ⊗ dokument wydany przez FDA [*FDA 2019*];
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [*ADRReports 2019*];
- ⊗ dane z bazy WHO UMC [*WHO UMC 2019*].

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR¹²) [*PSUR 2018*], który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 5 rekordów, w tym 1 rekord opisujący trwające badania kliniczne dot. rozszerzonego dostępu do leku, 1 rekord opisujący badanie w fazie rekrutacji chorych (długoterminowa ocena bezpieczeństwa WED względem innych leków biologicznych), 1 rekord dotyczący prowadzonego rejestru chorych na WZJG w Wielkiej Brytanii (w fazie rekrutacji), 1 rekord dotyczący badania obserwacyjnego (oceny skuteczności WED do 54. tygodni leczenia WED), badanie to jest w fazie rekrutacji chorych oraz 1 rekord opisujący badanie zakończone z powodu decyzji biznesowej (niewystarczająca liczba włączonych chorych). Badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.3.

¹¹ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

¹² okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa

3.7. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie wykonywano metaanaliz oraz porównań pośrednich, a ze względu na odmienną metodykę oraz okresy obserwacji w badaniach, uznano, iż ocena homogeniczności nie jest wymagana.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (PK, JS, MB) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.11);
- ⊕ w przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane ze wszystkich źródeł, komentując ewentualne różnice względem innych publikacji;
- ⊕ nie ekstrahowano wyników z badania *GEMINI I* dotyczących wyłącznie okresu indukcji, ponieważ celem było porównanie kontynuacji stosowania WED u chorych względem przerwania tego leczenia (a następnie stosowania wyłącznie leczenia standardowego);
- ⊕ w pierwszej kolejności ekstrahowano dane dotyczące podgrup chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, co było możliwe w ocenie skuteczności. Mając jednak na uwadze dostępność nielicznych wyników dot. oceny bezpieczeństwa WED w analizowanych podgrupach chorych (lub obecność wyników dla podgrup analizowanych jedynie dla obu dawek WED łącznie), w celu kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji przedstawiono również wyniki dla populacji ogółem. W celu zachowania czytelności raportu wyniki te umieszczono w załączniku;
- ⊕ ekstrahowano wyniki zgodne z podstawowym schematem dawkowania (WED podawany w dawce co 8 tyg.). Wyjątek stanowiło badanie *GEMINI LTS*, w ramach którego wszyscy chorzy otrzymywali w ramach kontynuacji lek co 4 tygodnie (badanie to włączono, ponieważ jest badaniem eksperymentalnym o najdłuższym dostępnym horyzoncie czasowym, oceniającym wieloletnią ekspozycję na zintensyfikowane dawkowanie WED, wynikające z celu badania, jakim była przede wszystkim ocena

bezpieczeństwa WED (konserwatywna ocena profilu bezpieczeństwa częstszego dawkowania niż standardowo zalecany)). W przypadku braku przedstawienia osobnych wyników dot. bezpieczeństwa dla WED dawkowanego co 4 i co 8 dla analizowanych podgrup chorych, co miało miejsce w badaniu *GEMINI I*, zdecydowano o przedstawieniu wyników zgodnie z zaprezentowanymi przez autorów badania, tj. dla obu dawek łącznie. Biorąc pod uwagę, iż jest to dawkowanie sumarycznie wyższe niż wg standardowego schematu dawkowania, tym samym można to uznać za podejście konserwatywne;

- ⊕ w przypadku wyników przedstawionych na wykresach dla wielu okresów obserwacji, wskazano wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji; nie ekstrahowano danych dla pośrednich okresów obserwacji z danej publikacji;
- ⊕ nie ekstrahowano danych przedstawiających wyniki dla populacji łącznej, np. WZJG+ChLC w badaniu *GEMINI LTS*, czy badaniu *OBSERV-IBD* lub dla innej populacji niż WZJG, np. ChLC w badaniu *OBSERV-IBD*;
- ⊕ z badania *OBSERV-IBD* ekstrahowano wyniki dla 54 i 162 tyg. w przeliczeniu na wszystkich chorych włączonych do badania, a także wyniki dla 162 tyg. w przeliczeniu na chorych kontynuujących leczenie przez cały okres obserwacji (wyniki dla 69 chorych przedstawione przez autorów badania w suplementcie do publikacji *Amiot 2019*) oraz wyniki dla 162 tygodni w przeliczeniu na chorych z uzyskaną odpowiedzią w 54. tygodniu badania, kontynuujących leczenie po 54. tygodniu (zgodnie z informacją podaną przez autorów w suplementcie do publikacji *Amiot 2019* odpowiedź kliniczną stwierdzono u 59 chorych kontynuujących leczenie).

Dane z poszczególnych badań, z uwagi na odmienną metodykę, przedstawiono w osobnych rozdziałach.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *GEMINI I* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.10.

Dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GEMINI I wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	GEMINI I	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	indukcja: randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji; leczenie podtrzymujące: randomizację prowadzono centralnie, z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
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)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ¹³ . Liczba chorych utraconych z badania w fazie indukcyjnej z kohorty 1. wynosiła 7 (3,1%) dla grupy WED oraz 14 (9,4) dla grupy PLC. W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy WED co 8 tyg. 45 (36,9%) chorych, a grupy PLC 78 (61,9%) chorych.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	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

¹³ populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

3.10. 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 analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny: różnica ryzyka (**RD**) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

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

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

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
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. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż

1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

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

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

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

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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.

3.11. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania RCT

W analizie porównano skuteczność terapii wedolizumabem względem leczenia standardowego z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie wyników badania *GEMINI I* (publikacja *Feagan 2017a i Feagan 2017b* stanowiące analizy *post-hoc* (w publikacji *Feagan 2017b* przeprowadzono także wcześniej zdefiniowaną analizę eksploracyjną)).

W grupie WED/WED, lek podawano chorym przez cały okres terapii, tj. przez okres indukcji oraz leczenia podtrzymującego. Natomiast wyniki dla grupy WED/PLC dotyczą chorych, którzy w indukcji byli skutecznie leczeni wedolizumabem, natomiast w leczeniu podtrzymującym przyjmowali PLC. Zatem grupa ta otrzymywała skuteczne leczenie WED, które następnie zostało przerwane, co odzwierciedla schemat komparatora w niniejszej analizie.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ remisja kliniczna;
- ⊕ trwała remisja kliniczna;
- ⊕ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊕ wygojenie błony śluzowej;
- ⊕ jakość życia.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

3.11.1. Remisja kliniczna

Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *GEMINI I* pierwszorzędowy punkt końcowy. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego remisja kliniczna wystąpiła u 45,8% chorych z grupy WED/WED oraz u 19,0% chorych z grupy WED/PLC. W podgrupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną odnotowano u 37,2% i 5,3% chorych odpowiednio w grupie WED/WED i WED/PLC.

Różnice między grupami były **istotne statystycznie** na korzyść badanej interwencji w przypadku obu podgrup. Niskie wartości parametru NNT (tj. 4), świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna										
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017b)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	52 tyg.	33 (45,8)	72	15 (19,0)	79	3,61 (1,74; 7,48)	0,27 (0,12; 0,41)	4 (3; 9)	TAK
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		16 (37,2)	43	2 (5,3)	38	10,67 (2,26; 50,37)	0,32 (0,16; 0,48)	4 (3; 7)	TAK

3.11.2. Trwała remisja kliniczna

W badaniu *GEMINI I* w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego trwałą remisję kliniczną zaobserwowano u 22,2% chorych z grupy WED/WED oraz u 12,7% chorych z grupy WED/PLC. Różnica między grupami nie była znamieną statystycznie. Natomiast w podgrupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa trwała remisja kliniczna wystąpiła u 20,9% chorych z grupy WED/WED i u 2,6% chorych z grupy WED/PLC. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** na korzyść badanej interwencji. Wartość parametru NNT równa 6, świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 7.
Częstość występowania trwałej remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Trwała remisja kliniczna										
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	52 tyg.	16 (22,2)	72	10 (12,7)	79	1,97 (0,83; 4,68)	0,10 (-0,03; 0,22)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		9 (20,9)	43	1 (2,6)	38	9,79 (1,18; 81,42)	0,18 (0,05; 0,31)	6 (4; 20)	TAK

3.11.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W badaniu *GEMINI I* w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów obserwowano częściej (około 36% chorych) w grupie WED/WED niż w grupie WED/PLC (około 19% chorych). Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wynosił ok. 23% w grupie WED/WED oraz ok. 4% w grupie WED/PLC – różnica między grupami była **istotna statystycznie** na korzyść badanej interwencji, a wartość parametru NNT wynosząca 6, świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 8.
Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów*										
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	52 tyg.	14 (35,9)	39	8 (18,6)	43	2,45 (0,89; 6,72)	0,17 (-0,02; 0,36)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		6 (23,1)	26	1 (4,3)	23	6,60 (0,73; 59,68)	0,19 (0,01; 0,37)	6 (3; 100)	TAK

*punkt końcowy oceniany u chorych stosujących doustne glikokortykosteroidy na początku badania, którzy zaprzestali stosowania glikokortykosteroidów i odnotowano u nich remisję kliniczną w 52. tyg. badania

3.11.4. Trwała odpowiedź kliniczna

W 52. tygodniu okresu obserwacji, w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w badaniu *GEMINI I* trwałą odpowiedź kliniczną u chorych z grupy WED/WED odnotowywano częściej (u 65,3% chorych) niż w grupie WED/PLC (26,6% chorych). W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa trwała odpowiedź kliniczna wystąpiła u 46,5% chorych w grupie WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC u 15,8%. W obu podgrupach różnice między grupą WED/WED a WED/PLC były **znamiennie statystycznie** na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT (odpowiednio 3 i 4), świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Trwała odpowiedź kliniczna										
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017b)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	52 tyg.	47 (65,3)	72	21 (26,6)	79	5,19 (2,59; 10,42)	0,39 (0,24; 0,53)	3 (2; 5)	TAK
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		20 (46,5)	43	6 (15,8)	38	4,64 (1,61; 13,36)	0,31 (0,12; 0,50)	4 (2; 9)	TAK

3.11.5. Wygojenie błony śluzowej

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w 52 tyg. obserwacji wygojenie błony śluzowej raportowano u ok. 60% chorych w grupie WED/WED, a w grupie WED/PLC u ok. 24% chorych. Odsetek ten w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wynosił ok. 42% w grupie WED/WED i ok. 8% w grupie WED/PLC. Zarówno w podgrupie po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, różnica między grupami była **istotna statystycznie** na korzyść WED/WED, a niska wartość parametru NNT, wynosząca 3, świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 10.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej										
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017b)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	52 tyg.	43 (59,7)	72	19 (24,1)	79	4,68 (2,33; 9,42)	0,36 (0,21; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		18 (41,9)	43	3 (7,9)	38	8,40 (2,23; 31,62)	0,34 (0,17; 0,51)	3 (2; 6)	TAK

3.11.6. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu *GEMINI I* analizowano wyniki z 3 kwestionariuszy: IBDQ, EQ-5D oraz SF-36.

3.11.6.1. Kwestionariusz IBDQ

W przypadku oceny skorygowanej średniej zmiany wyniku kwestionariusza IBDQ u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w 52. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych dla całkowitego wyniku kwestionariusza IBDQ różnica między grupą WED/WED a WED/PLC była **istotna statystycznie** na korzyść grupy badanej. Znamiennej różnic między grupami nie odnotowano w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		MD* (95% CI)	IS*
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych									
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017a)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Wynik całkowity	52 tyg.	b/d (b/d)	79	b/d (b/d)	88	25,9 (14,6; 37,3)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		MD* (95% CI)	IS*
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa				43		38	14,1 (-2,5; 30,7)	NIE

*informacje przedstawione przez autorów badania

3.11.6.2. Kwestionariusz EQ-5D

Różnica między grupą WED/WED a WED/PLC dot. skorygowanej zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D po 52 tygodniach leczenia względem wartości początkowych w badaniu *GEMINI I* w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, zarówno w przypadku wyniku na skali VAS jak i dla wskaźnika użyteczności była **istotna statystycznie**, na korzyść grupy stosującej WED. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 12.
Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		MD* (95% CI)	IS*		
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N				
Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych											
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017a)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Wynik na skali VAS	52 tyg.	b/d (b/d)	b/d (b/d)	88	88	10,6 (4,9; 16,3)	TAK		
		Wskaźnik użyteczności						78	88	0,062 (0,003; 0,120)	TAK
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	Wynik na skali VAS						43	37	6,8 (-1,8; 15,5)	NIE
		Wskaźnik użyteczności						43	38	0,033 (-0,073; 0,139)	NIE

*informacje przedstawione przez autorów badania

3.11.6.3. Kwestionariusz SF-36

Wyższy wynik kwestionariusza SF-36 świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego. W czasie 52 tygodni badania u chorych kontynuujących stosowanie WED w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego różnica w skorygowanej średniej zmianie wyniku kwestionariusza SF-36, zarówno w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego jak i

psychicznego, pomiędzy grupą WED/WED a WED/PLC była **istotna statystycznie** na korzyść interwencji badanej. Różnic istotnych statystycznie między grupami nie odnotowano w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF alfa.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 13.
Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza SF-36

Badanie (publikacja)	Populacja	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		MD* (95% CI)	IS*
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych									
<i>GEMINI I (Feagan 2017a)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Zdrowie fizyczne	52 tyg.	b/d (b/d)	78	b/d (b/d)	88	3,9 (1,7; 6,2)	TAK
		Zdrowie psychiczne			78		88	6,0 (2,9; 9,0)	TAK
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	Zdrowie fizyczne		b/d (b/d)	43	b/d (b/d)	38	2,2 (-1,0; 5,4)	NIE
		Zdrowie psychiczne			43		38	3,3 (-1,2; 7,8)	NIE

*informacje przedstawione przez autorów badania

3.12. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego

Ocenę skuteczności praktycznej kontynuacji terapii WED stosowanej u chorych na WZJG, przeprowadzono na podstawie wyników jednoramiennego, obserwacyjnego badania *OBSERV-IBD* (publikacja *Amiot 2017*) – ocena do 54. tygodnia wraz z jego przedłużeniem na podstawie publikacji *Amiot 2019*, w której przedstawiono dane dla chorych kontynuujących stosowanie WED od tygodnia 54. do 162. tygodnia. Badanie to może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych WED w ramach aktualnego Programu lekowego B.55 przez okres maksymalnie 54 tygodni i umożliwia porównanie skuteczności leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata). Badanie *OBSERV-IBD* jest badaniem przeprowadzonym z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC otrzymujących wedolizumab w ramach narodowego programu wczesnego dostępu do leku we Francji (fr. *Autorisation Temporaire d'Utilisation*), finansowanego przez francuskiego płatnika publicznego.

Należy zwrócić uwagę, że chorzy włączeni do badania *OBSERV-IBD* stanowią podgrupę po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ remisja kliniczna;
- ⊕ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ odpowiedź kliniczna;
- ⊕ odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ odpowiedź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ stężenie CRP;
- ⊕ wygojenie błony śluzowej;
- ⊕ wynik w skali UCEIS;
- ⊕ utrzymywanie się chorych na terapii WED.

Z badania przedstawiono wyniki dla 54 i 162 tyg. w przeliczeniu na wszystkich chorych włączonych do badania, a także wyniki dla 162 tyg. w przeliczeniu na chorych kontynuujących leczenie przez cały okres obserwacji (wyniki dla 69 chorych przedstawione przez autorów badania w suplemencie do publikacji *Amiot 2019*) oraz wyniki dla 162 tygodni w przeliczeniu na chorych z uzyskaną odpowiedzią w 54. tygodniu badania, kontynuujących leczenie po 54. tygodniu (zgodnie z informacją podaną przez autorów w suplemencie do publikacji *Amiot 2019* odpowiedź kliniczną stwierdzono u 59 chorych kontynuujących leczenie).

Wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Remisja kliniczna

W badaniu *OBSERV-IBD* remisja kliniczna w 54. tygodniu wystąpiła u około 42% chorych, spośród wszystkich chorych włączonych do badania, natomiast w 3-krotnie dłuższym horyzoncie czasowym odsetek ten utrzymywał się wciąż na wysokim poziomie – 36,1%.

Biorąc pod uwagę wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania (69 chorych) remisję odnotowano aż u 62,3% chorych. Natomiast zawężając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 54 tygodnie, a więc chorych

z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu (59 chorych), odsetek remisji w 162. tygodniu wyniósł 72,9%.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Remisja kliniczna u wszystkich chorych włączonych do badania	54 tyg.	51 (42,1)	121
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Remisja kliniczna u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	162 tyg.	43 (36,1)	119
	Remisja kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		43 (62,3)	69*
	Remisja kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		43 (72,9)	59*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów oceniano w badaniu w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego.

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji spośród wszystkich chorych włączonych do badania, wystąpiła w badaniu *OBSERV-IBD* u około 41% chorych, a w 162. tygodniu obserwacji u około 36% chorych. Biorąc pod uwagę wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania (69 chorych) remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano aż u 62,3% chorych. Zauważając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 54 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu (59 chorych), odsetek remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 162. tygodniu wyniósł 72,9%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u wszystkich chorych włączonych do badania	54 tyg.	49 (40,5)*	121
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	162 tyg.	43 (36,1)**	119
	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		43 (62,3)	69 [^]
	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		43 (72,9)	59 [^]

*w tym u 27 chorych, u których remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów występowała już w tygodniu 14. oraz u 22 chorych, u których remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów nie wystąpiła do tygodnia 14.

**w tym u 34 chorych, u których remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów występowała już w 54. tygodniu oraz u 9 chorych, u których remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów nie wystąpiła do tygodnia 54.

[^]informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.3. Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W badaniu podano również częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, tj. remisji klinicznej utrzymującej się od 14. do 54. tygodnia badania (publikacja *Amiot 2017*) oraz od 54. do 162. tygodnia badania (publikacja *Amiot 2019*). Odnotowano ją odpowiednio u 19,0% oraz u 26,9% chorych spośród wszystkich chorych włączonych do badania.

Biorąc pod uwagę wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania (69 chorych) trwałą remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u 46,4% chorych. Zawężając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 54 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu (59 chorych), odsetek trwałej remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 162. tygodniu wyniósł 54,2%.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Trwała remisja kliniczna u wszystkich chorych włączonych do badania	14 - 54 tyg.	23 (19,0)	121
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Trwała remisja kliniczna u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	54 - 162 tyg.	32 (26,9)	119
	Trwała remisja kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		32 (46,4)	69*
	Trwała remisja kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		32 (54,2)	59*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.4. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna w badaniu *OBSERV-IBD* w 54. i 162. tygodniu obserwacji wystąpiła odpowiednio u 50,4% i 38,7% chorych spośród wszystkich rozpoczynających badanie. Natomiast uwzględniając wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania (69 chorych) odpowiedź kliniczną odnotowano u 66,7% chorych. Zawężając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 54 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu (59 chorych), odsetek odpowiedzi w 162. tygodniu wyniósł 78,0%.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 17.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Odpowiedź kliniczna u wszystkich chorych włączonych do badania	54 tyg.	61 (50,4)	121
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Odpowiedź kliniczna u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	162 tyg.	46 (38,7)	119
	Odpowiedź kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		46 (66,7)	69*
	Odpowiedź kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		46 (78,0)	59*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.5. Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W badaniu *OBSERV-IBD* w 54. tygodniu obserwacji u wszystkich chorych włączonych do badania, odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u około 48% chorych, a w 162. tygodniu u 38,7% chorych. Odsetki odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w przeliczeniu na chorych kontynuujących terapię WED po 54. tygodniu badania były zbieżne z odsetkami odpowiedzi klinicznej wskazanymi w uprzednim podrozdziale.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	54 tyg.	58 (47,9)	121
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	162 tyg.	46 (38,7)	119
	Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących leczenie WED		46 (66,7)	69*
			46 (78,0)	59*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.6. Odpowiedź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Według danych przedstawionych w publikacji *Amiot 2017*, w 54. tygodniu obserwacji u chorych włączonych do badania *OBSERV-IBD*, odpowiedź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u 12 (9,9%) chorych. W 162 tyg. odsetek ten wynosił 3,4% chorych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 19.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Odpowiedź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	54 tyg.	12 (9,9)	121
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>		162 tyg.	4 (3,4)*	119

*dane pochodzą z opisu zamieszczonego w treści publikacji, natomiast z obliczeń własnych (różnica pomiędzy liczbą chorych z odnotowaną odpowiedzią kliniczną (46 chorych) a liczbą chorych z odnotowaną remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów (43 chorych)) wynika, iż liczba ta wynosi 3 (2,5%) chorych. Nie zidentyfikowano przyczyny tej rozbieżności.

3.12.7. Stężenie CRP

3.12.7.1. Zmiana stężenia CRP

U chorych kontynuujących stosowanie WED, stężenie CRP obniżyło się w 54. tygodniu obserwacji w badaniu *OBSERV-IBD* do wartości 3,4 mg/l względem wartości początkowej wynoszącej 9,0 mg/l. Według danych wskazanych w publikacji *Amiot 2017* zmiana stężenia CRP w 54. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych była istotna statystycznie.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 20.
Zmiana stężenia CRP

Badanie	OBS	WED					
		Wartość początkowa, mediana (IQR)	N	Wartość końcowa, mediana (IQR)	N	Zmiana wyniku*	IS**
Zmiana stężenia CRP [mg/l]							
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	54 tyg.	9,0 (2,0; 26,8)	121	3,4 (1,2; 9,0)	71	5,6	TAK***

*obliczenia własne

**informacje przedstawione przez autorów badania

***według danych wskazanych w publikacji *Amiot 2017* zmiana stężenia CRP w 54. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych była istotna statystycznie i wynosiła -10,5 mg/l (średnia)

3.12.8. Wygojenie błony śluzowej

W badaniu *OBSERV-IBD* w 54. tygodniu obserwacji wygojenie błony śluzowej stwierdzono u 54,8% chorych u chorych, u których możliwa była jej ocena.

Wśród chorych kontynuujących stosowanie WED po 54. tygodniu, u których przeprowadzono ocenę, u 53,3% odnotowano wygojenie błony śluzowej w 162. tygodniu obserwacji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 21.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Wygojenie błony śluzowej u chorych kontynuujących leczenie, poddanych ocenie wygojenia błony śluzowej	54 tyg.	34 (54,8)	62
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>		162 tyg.	32 (53,3)	60

3.12.9. Wynik w skali UCEIS

W badaniu *OBSERV-IBD* u chorych kontynuujących stosowanie WED w 54. tygodniu obserwacji wynik wynoszący ≤ 2 pkt. w skali UCEIS odnotowano u 46,8% chorych. W tygodniu 162. wynik wynoszący ≤ 2 pkt. w skali UCEIS wykazano zaś u 53,3% chorych stosujących WED.

W 54. tygodniu obserwacji w badaniu *OBSERV-IBD* wynik wynoszący 3-4 pkt. w skali UCEIS i wynik wynoszący >4 pkt. w skali UCEIS odnotowano odpowiednio u 21% i około 32% chorych stosujących WED. W tygodniu 162. wyniki te wystąpiły u odpowiednio około 18% i 28% chorych kontynuujących stosowanie WED.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania określonego wyniku w skali UCEIS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N*
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Wynik wynoszący ≤ 2 pkt. w skali UCEIS	54 tyg.	29 (46,8)	62
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>		162 tyg.	32 (53,3)	60
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Wynik wynoszący 3-4 pkt. w skali UCEIS	54 tyg.	13 (21,0)	62
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>		162 tyg.	11 (18,3)	60
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2017)</i>	Wynik wynoszący >4 pkt. w skali UCEIS	54 tyg.	20 (32,3)	62

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N*
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>		162 tyg.	17 (28,3)	60

*liczba chorych u których prowadzono ocenę

3.12.10. Utrzymywanie się chorych na terapii WED

U chorych na WZJG włączonych pierwotnie do badania *OBSERV-IBD* w 1. roku obserwacji oraz w 3. roku obserwacji wskaźnik utrzymywania się chorych na terapii WED (ang. *rate of persistence*) wyniósł odpowiednio 61,0% oraz 42,9%. Spośród chorych kontynuujących terapię po 54. tygodniu, wskaźnik ten wynosił 57,1% w 3. roku obserwacji.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 23.
Częstość utrzymywania się chorych na terapii WED

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Utrzymywanie się chorych na terapii WED u chorych włączonych do badania	1 rok	b/d (61,0)	121
		3 lata	b/d (42,9)	121
	Utrzymywanie się chorych na terapii WED u chorych kontynuujących leczenie po 54. tygodniu		b/d (57,1)	71

*nie obliczano n chorych ze względu na estymacje przeprowadzone metodą Kaplana-Meiera

3.13. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania RCT

Ocenę bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową u chorych na WZJG w podgrupach chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, przeprowadzono na podstawie wyników badania randomizowanego *GEMINI I* – publikacja *Feagan 2017b*, w której przedstawiono dane dla chorych kontynuujących stosowanie WED do 52. tyg. w ramach leczenia podtrzymującego (WED/WED). Porównanie przeprowadzono względem grupy przyjmującej placebo przez cały czas trwania badania (PLC/PLC).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a leczeniem standardowym w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zakażeń). U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 9,1% chorych z grupy badanej w porównaniu z 15,8% chorych z grupy kontrolnej, natomiast u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa zdarzenia te wystąpiły odpowiednio u 16,5% i 11,1% chorych z grupy stosującej wedolizumab i placebo.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	28 (9,1)	309	12 (15,8)	76	0,53 (0,26; 1,10)	-0,07 (-0,16; 0,02)	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			44 (16,5)	266	7 (11,1)	63	1,59 (0,68; 3,71)	0,05 (-0,04; 0,14)	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Zakażenia*		4 (1,3)	309	3 (3,9)	76	0,32 (0,07; 1,46)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			8 (3,0)	266	2 (3,2)	63	0,95 (0,20; 4,57)	-0,00 (-0,05; 0,05)	NIE

*obejmujące zdarzenia definiowane jako zakażenia i zarażenia pasożytnicze zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

3.13.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach – w grupie badanej u 73,8% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i 87,6% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, natomiast w grupie kontrolnej u 75,0% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i 84,1% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Podobnie, w przypadku analizy pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice między grupami nie były znamienne statystycznie za wyjątkiem bólu głowy i zmęczenia, które występowały istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących wedolizumab w porównaniu z grupą kontrolną w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane											
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	228 (73,8)	309	57 (75,0)	76	0,94 (0,53; 1,67)	-0,01 (-0,12; 0,10)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			233 (87,6)	266	53 (84,1)	63	1,33 (0,62; 2,87)	0,03 (-0,06; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Niedokrwistość	52 tyg.	23 (7,4)	309	6 (7,9)	76	0,94 (0,37; 2,39)	-0,00 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			12 (4,5)	266	6 (9,5)	63	0,45 (0,16; 1,25)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Zapalenie nosogardzieli	52 tyg.	26 (8,4)	309	3 (3,9)	76	2,24 (0,66; 7,59)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			46 (17,3)	266	8 (12,7)	63	1,44 (0,64; 3,22)	0,05 (-0,05; 0,14)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Zakażenie górnych dróg oddechowych		24 (7,8)	309	5 (6,6)	76	1,20 (0,44; 3,24)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			26 (9,8)	266	3 (4,8)	63	2,17 (0,63; 7,40)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Zapalenie oskrzeli		7 (2,3)	309	1 (1,3)	76	1,74 (0,21; 14,35)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			17 (6,4)	266	4 (6,3)	63	1,01 (0,33; 3,10)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GEMINI I (Feagan 2017b)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Obrzęk obwodowy	52 tyg.	3 (1,0)	309	1 (1,3)	76	0,74 (0,08; 7,17)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			12 (4,5)	266	5 (7,9)	63	0,55 (0,19; 1,62)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
GEMINI I (Feagan 2017b)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ból głowy	52 tyg.	33 (10,7)	309	3 (3,9)	76	2,91 (0,87; 9,75)	0,07 (0,01; 0,12)	14 (8; 100)	TAK
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			40 (15,0)	266	10 (15,9)	63	0,94 (0,44; 2,00)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Amnezja		0 (0,0)	309	1 (1,3)	76	0,01 (0,00; 0,87)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			0 (0,0)	266	3 (4,8)	63	0,01 (0,00; 0,09)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
GEMINI I (Feagan 2017b)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Kaszel	52 tyg.	14 (4,5)	309	5 (6,6)	76	0,67 (0,24; 1,93)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			18 (6,8)	266	2 (3,2)	63	2,21 (0,50; 9,80)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
GEMINI I (Feagan 2017b)	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Zaostrzenie objawów WZJG	52 tyg.	36 (11,7)	309	16 (21,1)	76	0,49 (0,26; 0,95)	-0,09 (-0,19; 0,00)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			54 (20,3)	266	11 (17,5)	63	1,20 (0,59; 2,46)	0,03 (-0,08; 0,13)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Nudności		16 (5,2)	309	6 (7,9)	76	0,64 (0,24; 1,69)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			20 (7,5)	266	7 (11,1)	63	0,65 (0,26; 1,61)	-0,04 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ból jamy ustnej i gardła	52 tyg.	7 (2,3)	309	1 (1,3)	76	1,74 (0,21; 14,35)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			17 (6,4)	266	2 (3,2)	63	2,08 (0,47; 9,26)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Wymioty		11 (3,6)	309	2 (2,6)	76	1,37 (0,30; 6,29)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			14 (5,3)	266	4 (6,3)	63	0,82 (0,26; 2,58)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ból brzucha		20 (6,5)	309	3 (3,9)	76	1,68 (0,49; 5,82)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			14 (5,3)	266	6 (9,5)	63	0,53 (0,19; 1,43)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ból stawów	52 tyg.	22 (7,1)	309	3 (3,9)	76	1,87 (0,54; 6,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			28 (10,5)	266	5 (7,9)	63	1,36 (0,51; 3,69)	0,03 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ból pleców		10 (3,2)	309	3 (3,9)	76	0,81 (0,22; 3,03)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			12 (4,5)	266	3 (4,8)	63	0,94 (0,26; 3,45)	-0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Zmęczenie	52 tyg.	9 (2,9)	309	0 (0,0)	76	3,57 (0,68; 18,75)	0,03 (0,003; 0,06)	33 (16; 333)	TAK
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			20 (7,5)	266	5 (7,9)	63	0,94 (0,34; 2,62)	-0,00 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Gorączka		8 (2,6)	309	1 (1,3)	76	1,99 (0,25; 16,18)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			15 (7,5)*	266	4 (6,3)	63	0,88 (0,28; 2,75)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Po niepowodzeniu leczenia standardowego	Wzrost liczby neutrofilów	52 tyg.	3 (1,0)	309	1 (1,3)	76	0,74 (0,08; 7,17)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			2 (0,8)	266	3 (4,8)	63	0,15 (0,02; 0,93)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE

*według autorów badania odsetek wynosił 6%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.14. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego

Ocenę bezpieczeństwa praktycznego kontynuacji terapii WED stosowanego u chorych na WZJG, przeprowadzono na podstawie wyników jednoramiennego, obserwacyjnego badania *OBSERV-IBD* – publikacja *Amiot 2019*, w której przedstawiono dane dla chorych kontynuujących stosowanie WED od tygodnia 54. do 162. tygodnia. Badanie to może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych WED w ramach aktualnego Programu lekowego B.55 przez okres maksymalnie 54 tygodni i umożliwia porównanie profilu bezpieczeństwa leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono poprzez analizę następujących punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.14.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Według danych przedstawionych w publikacji *Amiot 2019*, między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED w badaniu *OBSERV-IBD*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12 (16,9%) chorych, w tym ciężkie zakażenie odnotowano u 2,8% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 26.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	54 - 162 tyg.	12 (16,9)	71
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Ciężkie zakażenie	54 - 162 tyg.	2 (2,8)	71

3.14.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *OBSERV-IBD* między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31 (43,7%) chorych. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami (21,1% chorych), zaostrzenie IBD (15,5% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (8,5% chorych) i ból stawów (5,6% chorych). Pozostałe raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane wystąpiły nie częściej niż u 4,2% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	Zdarzenia niepożądane ogółem	54 - 162 tyg.	31 (43,7)*^	71
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami	54 - 162 tyg.	15 (21,1)**	71
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		6 (8,5)	
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		3 (4,2)	
	Zakażenie żołądka i jelit		2 (2,8)	
	Grypa lub zakażenie grypopodobne		2 (2,8)	
	Zapalenie zatok		2 (2,8)	
	Zapalenie gardła		2 (2,8)	
	Inne/różne zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami		2 (2,8)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	Nowotwory ogółem^^	54 - 162 tyg.	1 (1,4)	71
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	Ból głowy	54 - 162 tyg.	1 (1,4)	71
	Parestezja		1 (1,4)	
	Zawroty głowy		0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	Zaostrzenie IBD	54 - 162 tyg.	11 (15,5)	71

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Paradoksalna reakcja skórna	54 - 162 tyg.	1 (1,4)	71
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Ból stawów	54 - 162 tyg.	4 (5,6)	71
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	Reakcja związana z infuzją	54 - 162 tyg.	0 (0,0)	71

*łącznie odnotowano 42 zdarzenia niepożądane

**łącznie odnotowano 19 zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami

^w tym inne/różne zdarzenia niepożądane u 4 (5,6% chorych)

^miejscowy gruczolakorak prostaty zaobserwowano u 58,3-letniego chorego leczonego zewnętrzną radioterapią i terapią hormonalną. U chorego wystąpiła całkowita remisja i leczenie wedolizumabem było kontynuowane

3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[Redacted content]

¹⁴ Podmiot odpowiedzialny zdecydował się na upublicznienie głównych informacji - dostępna jest publikacja pełnotekstowa w domenie publicznej odpowiadająca informacjom zawartym w PSUR [Redacted] (nie jest ona uwzględniona w niniejszej analizie, ponieważ za bazowe źródło danych należy przyjąć PSUR).

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ PRAC 2018;
- ⊗ PRAC 2017;
- ⊗ PRAC 2016a;
- ⊗ PRAC 2016;
- ⊗ PRAC 2015;
- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®;
- ⊗ FDA 2019;
- ⊗ ADRReports 2019;
- ⊗ WHO UMC 2019.

3.16.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono dokumenty wydane przez PRAC: *Minutes of the meeting on 08-11 June 2015* [PRAC 2015], *PRAC recommendations on signals adopted at PRAC meeting of 10-13 May 2016* [PRAC 2016], *PRAC Minutes of the meeting on 6-9 June 2016* [PRAC 2016a], *PRAC Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017* [PRAC 2017] oraz *PRAC Minutes of the meeting on 11-14 June 2018* [PRAC 2018], odnoszące się do wedolizumabu.

PRAC 2018

W oparciu o ocenę raportu PSUR, Komisja uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka dla wedolizumabu w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian. Dodatkowo Komisja wskazała na konieczność zaktualizowania informacji o produkcie leczniczym tak, aby zawierała dane o reakcji anafilaktycznej i wstrząsie anafilaktycznym jako niepożądanych zdarzeniach występujących bardzo rzadko. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym raporcie PSUR przedstawił skumulowany przegląd przypadków uszkodzenia wątroby oraz zakażenia wirusem półpaśca.

PRAC 2017

W oparciu o ocenę raportu PSUR, Komisja uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka dla wedolizumabu w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian. Dodatkowo Komisja wskazała na konieczność zaktualizowania informacji o produkcie leczniczym tak, aby zawierały informacje o zapaleniu płuc i niewyraźnym widzeniu jako zdarzeniach niepożądanych występujących bardzo rzadko. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym raporcie PSUR przedstawił skumulowany przegląd przypadków gruźlicy, zapalenia opon mózgowych i reakcji anafilaktycznej oraz omówił potrzebę aktualizacji informacji o produkcie leczniczym, w stosownych przypadkach.

PRAC 2016a

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

PRAC 2016

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

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

PRAC 2015

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

3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.16.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

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

Reakcje związane z wlewem

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

Zakażenia

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

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

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

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

Nowotwory złośliwe

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

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

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

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

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

Żywe i doustne szczepionki

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

Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią

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

3.16.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok), ból głowy, nudności, gorączka, zmęczenie, kaszel, ból stawów. U chorych leczonych wedolizumabem zgłaszano także działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (wraz z takimi objawami, jak duszność, skurcze oskrzeli, pokrzywka, zaczerwienienie, wysypka, podwyższone ciśnienie krwi i przyspieszone bicie serca).

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

Tabela 28.
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, półpasiec	Niezbyt często
	Zapalenie płuc	Bardzo rzadko

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często
Zaburzenia 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 pacjenta-rok u chorych otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie jamy nosowogardłowej, 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

U chorych leczonych wedolizumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciwko wedolizumabowi, przy czym większość z nich stanowią przeciwciała neutralizujące. Tworzenie się przeciwciał przeciwko wedolizumabowi wiąże się ze zwiększeniem klirensu wedolizumabu i niższymi wskaźnikami remisji klinicznej.

U chorych, u których pojawiły się przeciwciała przeciwko wedolizumabowi, zgłaszano występowanie reakcji związanych z wlewem po podaniu wedolizumabu w postaci wlewu.

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.

3.16.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2019 roku zamieszczono informację, że stosowanie wedolizumabu u chorych na WZJG może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Reakcje związane z wlewem i reakcje nadwrażliwości

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

Zakażenia

U chorych stosujących wedolizumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń. W badaniach klinicznych w grupie stosującej WED częściej zgłaszano występowanie zakażeń w obrębie górnych dróg oddechowych i błony śluzowej nosa w przeciwieństwie do grupy otrzymującej PLC. Wśród chorych stosujących wedolizumab zgłaszano także występowanie ciężkich zakażeń m.in. ropni odbytu, posocznicy, gruźlicy, wywołanego przez bakterie *Listeria* zapalenia opon mózgowych, a także przypadków zachorowań na lambliozę oraz zapalenie jelita grubego wywołanego przez wirusa cytomegalii.

Nie wolno rozpoczynać leczenia wedolizumabem u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia u chorych, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas leczenia wedolizumabem. Należy zachować

ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia u chorych z nawracającymi zakażeniami o ciężkim nasileniu w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie badania przesiewowego wykluczającego gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

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

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

Uszkodzenie wątroby

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

Żywe i doustne szczepionki

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

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

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

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

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

3.16.4. 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 25 stycznia 2020 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 319 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (1 201 przypadków), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (983 przypadków) oraz zaburzeń układu nerwowego (670 przypadków).

Tabela 29.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	983
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	258
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	124
Zaburzenia układu immunologicznego	129
Zaburzenia endokrynologiczne	22
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	130
Zaburzenia psychiczne	154
Zaburzenia układu nerwowego	670
Zaburzenia w obrębie oka	157
Zaburzenia ucha i błędnika	42
Zaburzenia serca	145
Zaburzenia naczyniowe	179
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	421
Zaburzenia żołądka i jelit	1 201
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	115
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	594
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	650
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	108
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	191
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	48
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 319
Badania diagnostyczne	521
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	526
Uwarunkowania społeczne	17
Procedury medyczne i chirurgiczne	185
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	3

3.16.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab). Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia**

potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7 146 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (5 001 przypadków), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (4 113 przypadków) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (3 336 przypadków).

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Entyvio®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 336
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	571
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	264
Zaburzenia układu immunologicznego	311
Zaburzenia endokrynologiczne	53
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	533
Zaburzenia psychiczne	525
Zaburzenia układu nerwowego	2 050
Zaburzenia w obrębie oka	490
Zaburzenia ucha i błędnika	124
Zaburzenia serca	412
Zaburzenia naczyniowe	627
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 221
Zaburzenia żołądka i jelit	5 001
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	296
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 889
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 203
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	330
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	547
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	169
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	46
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7 146

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Badania diagnostyczne	2 115
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4 113
Uwarunkowania społeczne	45
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 240
Kwestie związane z produktem	49

4. Ograniczenia

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

- ⊗ w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono wyłącznie 1 badanie RCT *GEMINI I*, w ramach którego możliwe było porównanie kontynuacji skutecznego leczenia WED względem leczenia standardowego stosowanego po przerwaniu skutecznego leczenia WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i terapii inhibitorami TNF-alfa. Jednakże ograniczeniem tego badania był czas stosowania WED, który wynosił 6 tygodni, po którym to chorych zrandomizowano do grup WED/WED i WED/PLC. Zatem chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali WED wyłącznie przez 6 tygodni, natomiast zapis aktualnego programu lekowego wskazują na maksymalny czas terapii wynoszący 54 tygodnie. Niemniej jednak badanie to stanowi najlepsze dostępne źródło danych – dane dla porównania WED/WED vs WED/PLC przedstawiono w ramach analizy skuteczności;
- ⊗ oceny bezpieczeństwa stosowania WED w rozważanych podgrupach chorych dokonano względem grupy PLC/PLC. Należy jednak zwrócić uwagę, że grupa ta również odzwierciedla schemat komparatora przyjęty w niniejszej analizie, tj. leczenie standardowe;
- ⊗ pomimo odnalezienia licznych opracowań wtórnych, nie odnaleziono żadnego oceniającego wpływ przerwania skutecznej terapii WED względem jej kontynuacji u chorych na WZJG;
- ⊗ nie odnaleziono badań oceniających wpływ WED na przeżycie chorych, niemniej jednak w długoterminowym badaniu *GEMINI LTS* wykazano, iż częstość występowania zgonów w czasie 9-letniej obserwacji wynosiła 0,4%;
- ⊗ część wyników pochodziło z materiałów konferencyjnych nieopublikowanych w pełnym tekście, co może wpłynąć na ich wiarygodność. Należy jednak zaznaczyć, że zdecydowana większość wyników pochodzi z opublikowanych i wiarygodnych źródeł;

- ⊗ w badaniu *GEMINI I* w grupach przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) w czasie leczenia podtrzymującego, w ramach indukcji mógł być stosowany wedolizumab w sposób niezaślepiony, gdyż do leczenia podtrzymującego powtórnie zrandomizowano chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem w 6. tyg. (niezależnie od tego czy byli leczeni w sposób zaślepiony czy otwarty);
- ⊗ dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę *post-hoc*, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania. Niemniej jednak te publikacje były jedynym dostępnym źródłem, w których wyniki przedstawiono w obu analizowanych podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na uprzednią terapię inhibitorami TNF-alfa. Przedstawienie ich w analizie umożliwia wnioskowanie na temat istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak ocena jakości życia czy występowania remisji;
- ⊗ w badaniu *GEMINI LTS* chorzy stosowali wedolizumab co 4 tygodnie – dawka ta jest odmienna od standardowo zalecanego schematu, jednak biorąc pod uwagę wyniki z badania *GEMINI I* dla WED stosowanego co 4 tyg. można wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa dla dawki podawanej co 8 tyg. Dodatkowo uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla częściej stosowanej dawki, czyli dawki o potencjalnie większej toksyczności, jest zgodne z podejściem konserwatywnym;
- ⊗ ocena bezpieczeństwa stosowania WED w rozważanych podgrupach chorych przedstawiona została dla łącznego dawkowania (co 4 i co 8 tyg.). Takie podejście, podobnie jak w przypadku badania *GEMINI LTS*, należy uznać za konserwatywne;
- ⊗ w publikacji *Ng 2018* nie podano mediany okresu obserwacji u chorych – podano jedynie datę odcięcia zbierania wyników;
- ⊗ w badaniach włączonych do analizy utracono stosunkowo znaczny odsetek chorych (nawet do 62% wśród chorych leczonych PLC w ramach leczenia podtrzymującego w badaniu *GEMINI I*, przy czym należy wskazać, że grupa ta była szczególnie narażona na utratę chorych);
- ⊗ w badaniu *GEMINI I* w sposób ograniczony zdefiniowano ocenę remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów (tj. nie określono czasu przez jaki chory powinien być pozbawiony kortykosteroidów, czy być w stanie remisji, aby spełnić wymagania dot. tego punktu końcowego), jednakże jak wskazano w dokumencie *EMA 2014*, wyniki dotyczące remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów należy interpretować jako brak wpływu schematu leczenia WED na osiągnięcie tego punktu końcowego;

- ⊗ autorzy publikacji *Amiot 2019* wskazują, iż ograniczenie badania stanowi brak ustandaryzowanej oceny endoskopowej. Ocena wygojenia błony śluzowej została przeprowadzona u 62 (55,9%) ze 111 chorych na WZJG w publikacji *Amiot 2017* oraz u 60 (84,5%) spośród 71 chorych na WZJG w publikacji *Amiot 2019*. Badanie endoskopowe zaplanowano według uznania badacza, zarówno u chorych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie, jak i u chorych, u których odnotowano remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Ponadto, dane dotyczące bezpieczeństwa nie były zbierane przez cały czas trwania badania u chorych, którzy przerwali leczenie WED, co mogło wpłynąć na analizę bezpieczeństwa;
- ⊗ w publikacji *Feagan 2017a* jako istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu EQ-5D – wynik na skali VAS, uznano zmianę o ≥ 10 punktów, jednakże jak wskazują autorzy publikacji, wynik ten może wahać się w zakresie 4,2 do 14,8 punktów, a dokładna wartość nie została jeszcze określona;
- ⊗ w przypadku wyników z badania *GEMINI LTS* pochodzących z ab konf *Loftus 2017* oraz z ab konf. *Kaser 2017* odnotowano nieznaczne rozbieżności dot. odnotowywanych zdarzeń niepożądanych, które opatrzone odpowiednimi komentarzami w niniejszej analizie. Nie zidentyfikowano przyczyny ich rozbieżności.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach Programu lekowego B.55, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego. W ramach analizy klinicznej oceniono zatem skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji terapii WED u chorych na WZJG w porównaniu do leczenia standardowego w podgrupach chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania randomizowanego

Ocenę skuteczności WED przeprowadzono na podstawie badania *GEMINI I*. W grupie WED, lek podawano chorym przez cały okres terapii, tj. przez okres indukcji oraz leczenia podtrzymującego (52 tyg.). Natomiast wyniki dla grupy PLC uzyskane w czasie 52 tyg. dotyczą chorych, którzy podczas indukcji byli skutecznie leczeni WED, natomiast w leczeniu

podtrzymującym przyjmowali PLC. Zatem grupa ta otrzymywała skuteczne leczenie WED, które następnie zostało przerwane, co odzwierciedla schemat komparatora w niniejszej analizie.

Ocena remisji klinicznej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *GEMINI I*. Po 52 tygodniach terapii remisję kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (45,8%) niż kontrolnej (19,0%) w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Odsetek ten w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wynosił odpowiednio 37,2% w grupie badanej i 5,3% w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami również była znamienne statystycznie. Niskie wartości parametru NNT, wynoszące dla obu podgrup 4, świadczą o dużej sile badanej interwencji. W badaniu oceniano również trwałą remisję kliniczną (tj. występującą zarówno w 6., jak i w 52. tygodniu badania), którą odnotowywano częściej w grupie WED/WED (22,2%) niż w grupie WED/PLC (12,7%) u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa trwała remisja kliniczna wystąpiła u 20,9% chorych w grupie WED/WED i u 2,6% chorych z grupy WED/PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a wartość parametru NNT równa 6 świadczy o dużej sile badanej interwencji. W przypadku oceny remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów istotną statystycznie różnicę między grupami (NNT=6) wskazującą na korzyść terapii WED zaobserwowano w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Trwałą odpowiedź kliniczną (odpowiedź kliniczną na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.) obserwowano w badaniu *GEMINI I* u znamienne statystycznie wyższego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, a niskie wartości parametru NNT, wynoszące odpowiednio 3 i 4, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu oceniano także wygojenie błony śluzowej, które definiowano jako uzyskanie wyniku w domenie endoskopowej skali Mayo przyjmującego wartość ≤ 1 . Także dla tego punktu końcowego zaobserwowano wyższy odsetek chorych w grupie WED/WED (ok. 60%) niż kontrolnej (ok. 24%) w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Odsetek ten w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wynosił ok. 42% w grupie WED/WED i ok. 8% w grupie WED/PLC. W obu analizowanych podgrupach chorych, różnica między grupami była znamienne statystycznie na korzyść WED/WED, a

niskie wartości parametru NNT, wynoszące w obu podgrupach 3, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego terapia wedolizumabem znacząco wpłynęła na poprawę jakości życia chorych na WZJG. Ocena zmian wyników względem wartości początkowych w kwestionariuszu IBDQ¹⁵ oraz EQ-VAS¹⁶ w czasie 52 tygodni badania wykazała znamiennej statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną. Również ocena zmian wyników uzyskanych w kwestionariuszu SF-36¹⁷ po 52 tygodniach badania w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wskazywała na istotną statystycznie przewagę WED/WED nad WED/PLC w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego i zdrowia psychicznego. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w żadnym z zastosowanych kwestionariuszy oceny jakości życia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego

W badaniu *OBSERV-IBD* w 54. tygodniu obserwacji remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (pierwszorzędowy punkt w badaniu) wystąpiła odpowiednio u około 42% i 41% chorych. W 162. tygodniu obserwacji, biorąc pod uwagę wyłącznie chorych kontynuujących WED do końca badania, remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u identycznego odsetka chorych – 62,3% chorych. Natomiast zawiężając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 54 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących WED – u 72,9% (dla obu ocenianych remisji klinicznych). W badaniu podano również częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów. W ramach tego punktu końcowego remisja kliniczna utrzymywała się od 14. do 54. tygodnia badania u 19,0% chorych, natomiast od 54. do 162. tygodnia badania utrzymywała się u 46,4% chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania oraz u 54,2% chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu badania i kontynuujących WED.

¹⁵ kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

¹⁶ część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową

¹⁷ kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia

Odpowiedź kliniczna w badaniu *OBSERV-IBD* w 54. i 162. tygodniu obserwacji wystąpiła odpowiednio u 50,4% i 38,7% chorych spośród wszystkich rozpoczynających badanie (odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u około 48% i 38,7% chorych). Uwzględniając wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania odpowiedź kliniczną (jak również odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów) odnotowano u 66,7% chorych, a zawężając populację do chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących terapię, odsetek ten dla każdej z ocenianych odpowiedzi w 162. tygodniu wyniósł 78,0%.

W 54. tygodniu badania, spośród chorych włączonych do badania, odpowiedź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u 9,9% chorych. W 162 tyg. odsetek ten wyniósł 3,4% chorych.

W badaniu *OBSERV-IBD* u chorych kontynuujących stosowanie WED w 54. tygodniu obserwacji mediana stężenia CRP wynosiła 3,4 mg/l (wartość początkowa 9,0 mg/l). Według danych wskazanych w publikacji *Amiot 2017* zmiana stężenia CRP w 54. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych była istotna statystycznie.

W 54. tygodniu obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED (u których możliwa była jej ocena), wygojenie błony śluzowej wystąpiło u 54,8% chorych, a w 162. tyg. wartość ta była zbliżona i wynosiła 53,3%. U chorych kontynuujących stosowanie WED w 54. tygodniu obserwacji wynik wynoszący ≤ 2 pkt. w skali UCEIS¹⁸ odnotowano u 46,8% chorych, a w tygodniu 162. wynik ten wykazano zaś u 53,3% chorych. U chorych na WZJG kontynuujących stosowanie WED po 54. tygodniu, w 3. roku obserwacji wskaźnik utrzymywania się chorych na terapii WED wyniósł 46%.

Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania randomizowanego

Bezpieczeństwo wedolizumabu w rozważanych podgrupach chorych na podstawie badania *GEMINI I* oceniono względem grupy PLC/PLC, która również odzwierciedla komparator w niniejszej analizie, tj. stosowanie wyłącznie leczenia standardowego.

¹⁸ endoskopowa skala nasilenia WZJG

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (w tym zakażenia) występowały u podobnego odsetka chorych w grupie WED/WED i PLC/PLC w obu rozważanych podgrupach chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 9% chorych z grupy WED/WED, a w grupie chorych otrzymujących wyłącznie leczenie standardowe przez cały okres badania (PLC/PLC) u ok. 16% chorych. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wynosił 16,5% i 11,1% chorych z grupy otrzymującej odpowiednio wedolizumab i placebo.

Również w przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych odsetki chorych w grupie badanej i kontrolnej, u których je odnotowano były w większości zbliżone. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w grupie WED/WED u 73,8% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i 87,6% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie kontrolnej (PLC/PLC) zdarzenia te odnotowano u 75,0% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i u 84,1% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Wśród zdarzeń niepożądanych jedynie ból głowy i zmęczenie występowały istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących wedolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego

Między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED w badaniu *OBSERV-IBD*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12 (16,9%) chorych, w tym ciężkie zakażenie odnotowano u 2,8% chorych.

W badaniu *OBSERV-IBD* między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31 (43,7%) chorych. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami (21,1% chorych), zaostrzenie IBD (15,5% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (8,5% chorych) i ból stawów (5,6% chorych). Pozostałe raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane wystąpiły nie częściej niż u 4,2% chorych.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa w populacji ogółem

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa dla populacji ogólnej wykazała, że profil bezpieczeństwa WED jest zbliżony do tego, który obserwowano w podgrupach chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego czy inhibitorów TNF-alfa.

W czasie 52 tygodni badania *GEMINI I* wśród chorych kontynuujących terapię wedolizumabem (WED/WED) lub chorych po przerwaniu skutecznego leczenia kolejno otrzymujących wyłącznie leczenie standardowe (WED/PLC) nie odnotowano zgonów. Ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane (w tym niezwiązane z zaburzeniami żołądka i jelit) odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (odpowiednio 2,5% vs 3,2% oraz 30,3% vs 31,7% chorych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W czasie całego okresu leczenia w badaniu *GEMINI I* nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit) oraz w przypadku ciężkich zakażeń. W czasie indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem występowania bólu brzucha oraz bólu jamy ustnej i gardła w czasie całego okresu leczenia. Zdarzenia te występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED przez cały okres obserwacji. Z kolei częstość występowania zaostrzenia objawów WZJG w czasie całego okresu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie kontrolnej.

Zgon w badaniu *GEMINI LTS* wystąpił u nieznacznego odsetka chorych leczonych WED: 0,3% w czasie 3 lat do 0,4% w czasie 9 lat. Wyłącznie 1 raportowany zgon był związany z leczeniem – encefalopatia wywołana wirusem Zachodniego Nilu. Ciężkie działania niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych, tj. ok. 3% w czasie około 3 lat do ok. 4% w czasie 9 lat okresu obserwacji. Z kolei działania niepożądane odnotowano u ok. 36% chorych w czasie 3 lat oraz u ok. 40% chorych w czasie 9 lat. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 21% chorych w czasie 3 lat, u ok. 29% chorych w czasie 5 lat oraz u 31% chorych w czasie 9 lat. W 3-letnim okresie obserwacji ciężkie zakażenia dotyczyły niemal 5% chorych, natomiast poszczególne ciężkie zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych raportowano u maksymalnie ok. 1% chorych. Ciężkie zakażenia oportunistyczne stwierdzono u 1% chorych. W czasie 9 lat obserwacji ciężkie zakażenia obserwowano u ok. 7% chorych, a ciężkie zaostrzenie WZJG u ok. 13% chorych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 88% chorych w czasie 3 lat do maksymalnie ok. 93% chorych w czasie 9 lat. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u 24% chorych w czasie 9 lat. W 9-letnim okresie obserwacji

najczęściej raportowano zakażenia ogółem (ok. 66%), zaostrzenie WZJG (ok. 36%), zapalenie nosogardzieli (ok. 28%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 19%), ból głowy (ok. 18%) oraz ból stawów (ok. 17%). Co istotne, w czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku PML.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu



Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA i FDA wskazuje, iż podczas terapii WED należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości, zakażeń, nowotworów złośliwych, PML, czy uszkodzenia wątroby.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Wnioski

Analiza skuteczności wedolizumabu wykazała, iż **długotrwała terapia WED związana jest z utrzymującą się skutecznością leczenia** m.in. w ocenie remisji klinicznej (w tym bez konieczności stosowania kortykosteroidów) oraz odpowiedzi klinicznej u znacznego odsetka chorych. Podczas terapii wedolizumabem obserwowano także wysoki odsetek chorych, u których wystąpiło wygojenie błony śluzowej. Wnioski te dotyczą obu wskazanych podgrup chorych: po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Profil bezpieczeństwa wedolizumabu należy uznać za akceptowalny. Uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa były spójne w badaniach eksperymentalnych i obserwacyjnych. Obserwowane działania niepożądane i sposoby zapobiegania ich wystąpieniu są dobrze znane i opisane w ChPL Entyvio®. Nie wykazano, aby długotrwałe stosowanie WED wpływało negatywnie na bezpieczeństwo terapii.

Wedolizumab jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.55 przez maksymalnie 54 tygodnie. **Jak wskazują europejskie wytyczne kliniczne, czas leczenia**

biologicznego powinien zależeć wyłącznie od uzyskanej odpowiedzi, a leczenie nie powinno zostać przerwane przedwcześnie z uwagi na wysokie ryzyko ponownego zaostrzenia choroby. Należy podkreślić, iż decyzja odnośnie czasu trwania leczenia powinna być indywidualna i powinna należeć do lekarza prowadzącego chorego, tak aby możliwe było zapewnienie optymalnego czasu leczenia w oparciu o jego stan kliniczny i rokowanie

Kluczową kwestią jest wskazanie, iż określone w programie lekowym 54 tygodnie maksymalnej terapii, stanowi ograniczenie administracyjne i nie znajduje odzwierciedlenia w zaleceniach klinicznych. Zaprzestanie skutecznej terapii u chorego, naraża go na wystąpienie negatywnych konsekwencji zdrowotnych i powstania dalszych powikłań choroby, a także zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzania zabiegów chirurgicznych.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest długotrwałe (w czasie dłuższym niż 54 tygodnie) stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej jako skutecznej terapii u dorosłych chorych na WZJG.

6. Dyskusja

Wyniki przeprowadzonego porównania w ramach niniejszej analizy na podstawie badania RCT wskazują na przewagę skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem względem przerwania tej terapii (wyniki dla 52 tygodni) w obu analizowanych podgrupach chorych: po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Natomiast wyniki obserwacyjnego badania *OBSERV-IBD* przeprowadzonego u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, wskazują na utrzymującą się skuteczność leczenia w czasie 3 lat względem 54 tygodni (badanie przeprowadzone z udziałem chorych otrzymujących wedolizumab w ramach narodowego programu wczesnego dostępu do leku we Francji, finansowanego przez francuskiego płatnika publicznego). Co więcej analiza zawiera istotne dane kliniczne wskazujące na akceptowalny profil bezpieczeństwa wedolizumabu stosowanego długoterminowo (do 9 lat).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości badaniu randomizowanym. Ocena wiarygodności tego badania wskazała na niskie ryzyko błędu systematycznego. Dodatkowo przedstawiono wyniki z jednoramiennego przedłużenia badań eksperymentalnych dla wedolizumabu oraz z badań obserwacyjnych. Wyniki dla podgrup chorych ze względu na uprzednią terapię inhibitorami

TNF-alfa zaprezentowano na podstawie najlepszych dostępnych źródeł. Dodatkowo w ocenie bezpieczeństwa zdecydowano się przedstawić wyniki dla populacji ogólnej, w celu uzupełnienia danych nt. profilu bezpieczeństwa stosowanej interwencji. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W analizie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne, jak i badania obserwacyjne i badania długoterminowe. Wyniki badań eksperymentalnych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych. Można zatem wnioskować o wysokiej wiarygodności i spójności wyników dot. skuteczności eksperymentalnej i praktycznej. Należy jednak zaznaczyć, że populacja rozpatrywana w ramach badania RCT różni się od populacji wnioskowanej, ponieważ w badaniu *GEMINI I* porównanie dotyczyło chorych skutecznie leczonych wedolizumabem przez okres 6 tygodni leczenia indukcyjnego. W ramach aktualnego programu lekowego chorzy mogą być skutecznie leczeni przez maksymalnie 54 tygodnie. Zatem wnioskowanie na podstawie badania *GEMINI I* wiąże się z ograniczeniem, a jej wyniki należy interpretować z ostrożnością. Niemniej jednak badanie to stanowiło jedyne źródło danych pochodzących z badania randomizowanego wysokiej jakości, umożliwiające porównanie kontynuacji skutecznego leczenia WED względem przerwania tego leczenia i stosowania wyłącznie terapii standardowej. Warto dodać, iż odnaleziono badanie *OBSERV-IBD*, które może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych WED w ramach aktualnego Programu lekowego B.55 przez okres maksymalnie 54 tygodni i umożliwia porównanie skuteczności leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata). Dodatkowo na podstawie ab konf. *Loftus 2017* oraz *Kaser 2017* oceniano wyłącznie podgrupę chorych z badania *GEMINI LTS*, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* (u których stwierdzono odpowiedź na leczenie WED w 6. tyg. oraz otrzymywali WED w ramach leczenia podtrzymującego). Można zatem wnioskować, iż populacja ta ściśle odpowiada populacji docelowej. Biorąc pod uwagę powyższe, odnalezione badania należy uznać za najlepsze dostępne dane dla omawianej populacji docelowej. Populację w badaniach uznano za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu. Opracowania te szeroko omawiały działanie wedolizumabu i dotyczyły zarówno badań, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia (m.in. niewłaściwe dawkowanie), jak i badania *GEMINI I* włączonego do analizy. Niemniej jednak żaden z przeglądów nie był ukierunkowany na analizę kontynuacji terapii WED

względem jej przerwania podczas skutecznego leczenia. Wyniki przeglądów wskazywały na wysoką skuteczność wedolizumabu u chorych na WZJG zarówno względem leczenia standardowego jak i względem innych leków biologicznych. Ponadto wykazano, że wedolizumab jest najprawdopodobniej najbezpieczniejszą opcją leczenia biologicznego w czasie wielotygodniowego leczenia podtrzymującego w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, nudności i zapalenia zatok.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 5 rekordów, w tym 1 rekord opisujący trwające badania kliniczne dot. rozszerzonego dostępu do leku, 1 rekord opisujący badanie w fazie rekrutacji chorych (długoterminowa ocena bezpieczeństwa WED względem innych leków biologicznych), 1 rekord dotyczący prowadzonego rejestru chorych na WZJG w Wielkiej Brytanii (w fazie rekrutacji), 1 rekord dotyczący badania obserwacyjnego (oceny skuteczności WED do 54. tygodni leczenia WED), badanie to jest w fazie rekrutacji chorych oraz 1 rekord opisujący badanie zakończone z powodu decyzji biznesowej (niewystarczająca liczba włączonych chorych). Na podstawie powyższych informacji nie przypuszcza się, iż w najbliższym czasie zostaną opublikowane dane dla populacji ściśle odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu (z uwzględnieniem ram czasowych stosowania WED zgodnie z obowiązującym programem lekowym).

Leczenie WZJG ma charakter przewlekły i w dużej mierze polega na zapobieganiu rzutom choroby, łagodzeniu przebiegu zaostrzeń oraz chemoprewencji powikłań nowotworowych i niedoborów pokarmowych, mikroelementów (np. żelaza) i witamin (np. kwasu foliowego) [Mokrowiecka 2014, Szczeklik 2012, GRKK 2013]. U połowy chorych w czasie zaostrzeń występuje szereg ograniczeń w funkcjonowaniu, tj. nieustanne odczuwanie intensywnego stresu, ciągły niepokój, utrata dobrego samopoczucia lub depresja. Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest niższa niż u populacji ogólnej. Największe obawy tych chorych dotyczą rozwoju nowotworu, konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub wykonania stomii. Ponadto niepokój chorych wzbudza ograniczony dostęp do opieki specjalistycznej czy refundowanych terapii oraz jakość opieki zdrowotnej [Andrzejewska 2009].

Ponadto zwraca się uwagę na odpowiedni czas trwania leczenia u chorych. Stosowanie terapii przez nieadekwatny czas wpływa na dalszy przebieg choroby. Chorzy leczeni niewystarczająco długo narażeni są na szybkie zaostrzenie choroby, a ponowne rozpoczęcie terapii nie zawsze wiąże się z osiągnięciem remisji u chorych [ECCO 2018]. **Ryzyko kolejnego zaostrzenia w związku z przerwaniem udziału w programie lekowym po 54**

tygodniach, wyłącznie z powodu przekroczenia kryterium czasowego programu lekowego, bez oceny stanu klinicznego chorego, wywiera istotny wpływ na stan zdrowia, jakość życia chorych, w tym na ich komfort, a także ryzyko dalszych powikłań, wskazując na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w Polsce: dostępu do dłuższego czasu leczenia biologicznego. Należy podkreślić, iż decyzja o długości leczenia powinna być indywidualna i powinna należeć do lekarza prowadzącego chorego, tak aby możliwe było zapewnienie optymalnego czasu leczenia w oparciu o jego stan kliniczny i rokowanie.

Wedolizumab jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.55 przez maksymalnie 54 tygodnie. Jak wskazują europejskie wytyczne kliniczne [ECCO 2018], czas leczenia biologicznego powinien zależeć wyłącznie od uzyskanej odpowiedzi, a leczenie nie powinno zostać przerwane bez decyzji opartej o parametry kliniczne, z uwagi na wysokie ryzyko ponownego zaostrzenia choroby. Kluczową kwestią jest wskazanie, iż określone w programie lekowym 54 tygodnie maksymalnej terapii, stanowi ograniczenie administracyjne i nie znajduje odzwierciedlenia w zaleceniach klinicznych. Zaprzeszanie skutecznej terapii u chorego, naraża go na wystąpienie negatywnych konsekwencji zdrowotnych i powstania dalszych powikłań choroby, a także zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzania zabiegów chirurgicznych.

Dodatkowo odnaleziono szereg badań, których celem była ocena przerywania skutecznej terapii, w tym także ocena ryzyka kolejnego zaostrzenia WZJG. Badania te nie dotyczyły wedolizumabu, a infliksymabu, niemniej postanowiono przedstawić wnioski z tych badań, uznając je za istotne ze względu na aktualną praktykę kliniczną w Polsce i cel niniejszej analizy. W 3 odnalezionych badaniach [Farkas 2013, Steenholdt 2012, Dai 2014] czas trwania terapii INF wynosiła około 12 miesięcy. W 2 z powyższych badań (*Farkas 2013* i *Steenholdt 2012*) podano również informację, że po przerywaniu leczenia, prawie wszyscy chorzy otrzymywali leczenie standardowe (amonisalicylany, tiopuryny, glikokortykosteroidy). W badaniu *Farkas 2013* wszyscy chorzy w momencie przerywania leczenia INF byli w stanie remisji klinicznej, jednakże jedynie u niecałych 30% chorych remisja dotyczyła również wygojenia błony śluzowej (zatem chorzy w większości nie osiągnęli głębokiej remisji). Autorzy tego badania wskazują, że u około 35% chorych stwierdzono kolejne zaostrzenie, a mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła zaledwie 4 miesiące. Zaostrzenia te wymagały ponownego rozpoczęcia leczenia infliksymabem, a w przypadku niektórych chorych konieczne było przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. W badaniu *Steenholdt 2012* oceniano chorych, którzy zakończyli terapię po uzyskaniu remisji, jednak bez stwierdzenia długotrwałej, głębokiej

remisji. Po okresie 12 miesięcy zaostrenie raportowano u 25% chorych, a po około 28 mies. u 36% chorych. W kolejnym badaniu obserwacyjnym *Dai 2014* analizowano chorych na IBD po 12 miesiącach terapii, przy czym remisję kliniczną u chorych na WZJG stwierdzono u 81% chorych, a zaledwie u połowy była to remisja zarówno kliniczna jak i endoskopowa. U około 14% chorych stwierdzono konieczność ponownej terapii INF, a mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 6,7 miesiąca. Rozbieżności między badaniami *Dai 2014* i *Farkas 2013* prawdopodobnie mogły być związane ze znacząco wyższym odsetkiem chorych wcześniej leczonych biologicznie (28% vs 3%), co uznaje się za czynnik predysponujący do kolejnych nawrotów [Farkas 2013]. Zatem można przypuszczać, że wielokrotne rozpoczynanie terapii biologicznej, a następnie jej przedwczesne przerywanie może pogarszać dalsze rokowanie chorego.

W ramach Programu lekowego B.55 finansowany jest również infliksymab, niemniej jednak jego stosowanie również ograniczone jest do 12 miesięcy. Zatem chorzy po 12 miesiącach skutecznej terapii, mogą zostać ponownie włączeni do tego programu jedynie, gdy ich stan chorobowy pogorszy się na tyle, aby ponownie spełnić kryteria włączenia do programu. Do tego momentu chorzy mogą w ramach praktyki klinicznej otrzymywać wyłącznie leczenie standardowe, odpowiednio dobrane do stanu klinicznego.

Co więcej wedolizumab posiada przewagę względem inhibitorów TNF-alfa działających układowo, z uwagi na mechanizm działania leku. Selektywne działanie wedolizumabu w obrębie jelit potencjalnie umożliwia zapobieganie immunosupresji układowej [EMA 2014]. Ponadto w najnowszych wytycznych ACG 2019 zwraca się uwagę na konieczność zapewnienia dostępu do terapii lekami działającymi selektywnie, aktywnymi wyłącznie w obrębie zmian chorobowych w jelitach, przy zmniejszonym ryzyku działania ogólnoustrojowego. **W niektórych podgrupach chorych (np. u starszych chorych czy też u chorych z wysokim ryzykiem występowania zakażeń) uzasadnione jest więc zastosowanie selektywnej terapii, jaką jest wedolizumab, przed wdrożeniem leków o działaniu ogólnoustrojowym, jakim są inhibitory TNF-alfa [ACG 2019].** Słuszność tych zaleceń w kontekście nawet szerszej populacji zweryfikowano w badaniu *VARSITY*, w którym bezpośrednio porównano wedolizumab (terapię selektywną) z adalimumabem (terapią ogólnoustrojową). W ramach tego badania wykazano istotną przewagę WED w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych (remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej). Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wygojenie błony śluzowej w 52 tyg. wystąpiło u 43,1% chorych leczonych WED i u 29,5% chorych leczonych ADA, natomiast wśród chorych, którzy stosowali wcześniej inhibitory TNF alfa (inne niż ADA) odsetek ten

wynosił odpowiednio 26,6% vs 21,0%. W przypadku remisji klinicznej odsetek ten wynosił odpowiednio 34,2% (WED) i 24,3% (ADA) oraz 20,3% (WED) i 16,0% (ADA). [Sands 2019].

Analicy EMA dodatkowo wskazali, że skuteczność wedolizumabu jest istotna klinicznie, a korzyści z leczenia przeważają ryzyko związane z brakiem wystarczających dowodów długoterminowego bezpieczeństwa. Natomiast w przeciwieństwie do danych uwzględnionych przez analityków EMA, dostępnych w 2014 roku, w niniejszym raporcie przedstawiono również długookresowe dane nt. bezpieczeństwa terapii, łącznie w 9-letnim okresie obserwacji. Zatem wnioskowanie nt. bezpieczeństwa wieloletniego stosowania WED jest obecnie możliwe i wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa również w 9-letnim horyzoncie czasowym.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wedolizumabu w czasie dłuższym niż 54 tygodnie, umożliwiłaby dostęp do leczenia dla chorych włączonych do programu lekowego, u których terapia jest uznana za skuteczną. Decyzja o czasie trwania leczenia powinna należeć do lekarza prowadzącego, który w oparciu o osiągnięte parametry kliniczne oraz rokowanie chorego podejmie odpowiednie decyzje w zakresie dalszej ścieżki terapeutycznej. Zmiana ta zagwarantowałaby chorym ciągły dostęp do skutecznej terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi, zapewniając komfort życia oraz redukując ryzyko powikłań związanych z występującym stanem zapalnym u chorych nie będących w stanie głębokiej remisji. Zapadalność chorych na WZJG oscyluje w granicach 15.-25. roku życia. Zatem skuteczne leczenie i unikanie występowania ponownych zaostrzeń jest niezwykle istotne z perspektywy ludzi młodych, rozpoczynających życie zawodowe i społeczne.

Warto dodać, iż niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych i pomimo wskazanych ograniczeń wynikających przede wszystkim z aktualnego sposobu refundacji WED w leczeniu WZJG w Polsce, należy je uznać za spójne i umożliwiające wiarygodne wnioskowanie. Co więcej obecny system finansowania WED w ramach Programu lekowego B.55 jest rozbieżny z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi, które powinny stanowić podstawę określającą praktykę kliniczną również w Polsce.

7. Załączniki

7.1. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania RCT

W analizie porównano profil bezpieczeństwa u chorych leczonych wedolizumabem w populacji ogólnej, w porównaniu z leczeniem standardowym. Analizę przeprowadzono na podstawie wyników badania *GEMINI I* (publikacja *Feagan 2013*). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *GEMINI I* z dokumentu *EMA 2014*.

W grupie WED, lek podawano chorym przez cały okres terapii, tj. przez okres indukcji oraz leczenia podtrzymującego. Natomiast wyniki dla grupy PLC uzyskane w czasie indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym dotyczą chorych, którzy w indukcji byli skutecznie leczeni wedolizumabem, natomiast w leczeniu podtrzymującym przyjmowali PLC. Zatem grupa ta otrzymywała skuteczne leczenie WED, które następnie zostało przerwane, co odzwierciedla schemat komparatora w niniejszej analizie.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

7.1.1. Zgony

Wśród chorych kontynuujących terapię wedolizumabem (WED/WED) lub chorych po przerwaniu skutecznego leczenia kolejno otrzymujących wyłącznie leczenie standardowe (WED/PLC), nie odnotowano zgonów.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania zgonów

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

7.1.2. Ciężkie działania niepożądane

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

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

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

7.1.3. Działania niepożądane

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

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Częstość występowania działań niepożądanych

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

7.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie całego okresu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą wedolizumab a grupą przyjmującą wedolizumab, a następnie wyłącznie leczenie standardowe w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit) oraz w przypadku zakażeń.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 34.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	10 (8,2)	122	20 (15,9)	126	0,47 (0,21; 1,06)	-0,08 (-0,16; 0,004)	n/d	NIE
<i>GEMINI I</i> (EMA 2014)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit)		7 (5,7)	122	13 (10,3)	126	0,53 (0,20; 1,37)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2013)	Zakażenia*		3 (2,5)	122	4 (3,2)	126	0,77 (0,17; 3,51)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE

*definiowane zgodnie z kryteriami MedDRA (wersja 15)

7.1.5. Zdarzenia niepożądane

W czasie 52 tyg. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem występowania bólu brzucha oraz bólu jamy ustnej i gardła. Zdarzenia te występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED przez cały okres obserwacji. Z kolei częstość występowania zaostrzenia objawów WZJG w czasie całego okresu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie kontrolnej.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 35.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

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

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

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

*rak okrężnicy

**rak okrężnicy oraz rak przejściowokomórkowy

7.2. Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu na podstawie badania eksperymentalnego

Długookresowa ocena wedolizumabu została przeprowadzona na podstawie badania *GEMINI LTS* (fazy przedłużonej badania *GEMINI I*), w którym analizowano wyniki dla chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu *GEMINI I*, chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem oraz chorych z badania II fazy, których leczono dawką inną niż zalecana w ChPL. W ramach badania *GEMINI LTS* analizowano również chorych na ChLC, jednakże populacji tej nie uwzględniono w niniejszym raporcie. Ze względu na to, iż badanie zostało ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa (ang. *long term safety*), wszyscy chorzy w ramach badania konserwatywnie otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tyg. W ramach analizy bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych dla podgrup wskazanych poniżej:

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

W ramach analizy badania *GEMINI LTS* oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

O ile było to możliwe, uwzględniano wyniki dla grup, wśród których byli chorzy skutecznie leczeni w czasie badania *GEMINI I* dawką WED w ramach indukcji oraz leczenia podtrzymującego (ab konf *Loftus 2017* i *Kaser 2017*). Nie uwzględniano wyników wyłącznie

dla dawki WED co 4 tyg. Analizowano wyniki możliwie najbardziej odpowiadające populacji docelowej.

Długookresowa ocena profilu bezpieczeństwa wedolizumabu trwała 9 lat (ab konf. *Vermeire 2019*, publikacja *Card 2020*). Na podstawie publikacji pełnotekstowych dostępne były wyniki dla czasu ekspozycji do 3 lat z publikacji *Loftus 2017* (data odcięcia: 27.06.2013 r.) oraz wyniki z publikacji *Ng 2018* (data odcięcia: 21.05.2015 r.), a także analiza *post-hoc* z publikacji *Feagan 2018* (data odcięcia: 19.05.2015 r.). Abstrakty konferencyjne *Loftus 2017* i *Kaser 2017* umożliwiły ocenę bezpieczeństwa WED w okresie obserwacji wynoszącym 5 lat (data odcięcia: 21.05.2015 r.).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

7.2.1. Zgony

Zgon nastąpił u nieznacznego odsetka chorych leczonych WED: 0,3% w czasie 3 lat do 0,4% w czasie 9 lat. Wyłącznie 1 raportowany zgon był związany z leczeniem – encefalopatia wywołana wirusem Zachodniego Nilu.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Częstość występowania zgonów

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Zgon	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	3 (0,3)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Loftus 2017)</i>		5 lat Data odcięcia: 21.05.2015 r.	0 (0,0)	154*
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	4 (0,4)**	894
	Zgon związany z leczeniem	9 lat	1 (0,1)***	894
<i>GEMINI LTS (Feagan 2018)</i> [^]	Zgon w wyniku zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych	Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	0 (0,0)	894
<i>GEMINI LTS (Ng 2018)</i>	Zgon w wyniku zakażeń oportunistycznych	b/d Data odcięcia: 21.05.2015 r.	0 (0,0)	894

*chorzy z badania *GEMINI LTS*, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* (stwierdzono odpowiedź na leczenie WED w 6. tyg. oraz otrzymywali WED w ramach leczenia podtrzymującego)

**zgony w wyniku niewydolności oddechowej, ostrego udaru mózgu, encefalopatii wywołanej wirusem Zachodniego Nilu oraz zatorowości płucnej

***zgon w wyniku encefalopatii wywołanej wirusem Zachodniego Nilu

[^]analiza *post-hoc*

7.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych, tj. ok. 3% w czasie około 3 lat do ok. 4% w czasie 9 lat okresu obserwacji. Ciężkie zakażenia oportunistyczne raportowano u <1% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Ciężkie działania niepożądane	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	24 (2,7)*	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Loftus 2017)</i>		5 lat Data odcięcia: 21.05.2015 r.	7 (4,5)	154**
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	37 (4,1)	894
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS (Ng 2018)</i>	Ciężkie zakażenia oportunistyczne	b/d Data odcięcia: 21.05.2015 r.	5 (0,6)	894

*w ocenie badacza

**chorzy z badania *GEMINI LTS*, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* (stwierdzono odpowiedź na leczenie WED w 6. tyg. oraz otrzymywali WED w ramach leczenia podtrzymującego)

7.2.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowano u ok. 36% chorych w czasie 3 lat oraz u ok. 40% chorych w czasie 9 lat. Zakażenia oportunistyczne wystąpiły u ok. 1% chorych.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Działania niepożądane	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	317 (35,5)*	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	355 (39,7)	894
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS (Ng 2018)</i>	Zakażenia oportunistyczne	b/d Data odcięcia: 21.05.2015 r.	10 (1,1)	894

*w ocenie badacza

7.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 21% chorych w czasie 3 lat, u ok. 29% chorych w czasie 5 lat oraz u 31% chorych w czasie 9 lat. W 3-letnim okresie obserwacji ciężkie zakażenia dotyczyły niemal 5% chorych, natomiast poszczególne ciężkie zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych raportowano u maksymalnie ok. 1% chorych. Ciężkie zakażenia oportunistyczne stwierdzono u 1% chorych.

W czasie 9 lat obserwacji ciężkie zakażenia obserwowano u ok. 7% chorych, a ciężkie zaostrzenie WZJG u ok. 13% chorych.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	183 (20,5)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Loftus 2017)</i>		5 lat Data odcięcia: 21.05.2015 r.	44 (28,6) [^]	154*
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	277 (31,0)	894
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Zakażenia	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	42 (4,7)	894
<i>GEMINI LTS (Ng 2018)</i>	Zakażenia oportunistyczne	b/d Data odcięcia: 21.05.2015 r.	9 (1,0)	894
	Zakażenie <i>C. difficile</i>		7 (0,8)	894
	Zakażenie rodzajem <i>Clostridium</i>		1 (0,1)	894
	Zakażenie jelit cytomegalowirusem		1 (0,1)	894
	Gruźlica płucna o umiarkowanym nasileniu		1 (0,1) ^{^^}	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Zakażenia (AESI) ¹⁹	9 lat	61 (6,8)	894
	Zaostrzenie objawów WZJG	9 lat	119 (13,3)	894
<i>GEMINI LTS (Feagan 2018)^{^^}</i>	Grupa zakażeń górnych dróg oddechowych	Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	2 (0,2) ^{**}	894

¹⁹ zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (0,1)	894
	Ropień okołomigdałkowy		1 (0,1)	894
	Ostre zapalenie zatok		0 (0,0)	894
	Zapalenie zatok		0 (0,0)	894
	Zapalenie migdałków		0 (0,0)	894
	Zapalenie gardła		0 (0,0)	894
	Zapalenie nosogardzieli		0 (0,0)	894
	Grupa zakażeń dolnych dróg oddechowych		10 (1,1)***	894
	Zapalenie płuc		8 (0,9)	894
	Płatowe zapalenie płuc		2 (0,2)	894
	Zapalenie oskrzeli		0 (0,0)	894
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych		0 (0,0)	894
	Zakażenie płuc		0 (0,0)	894
	Odoskrzelowe zapalenie płuc		0 (0,0)	894
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Ból brzucha	9 lat	9 (1,0)	894
	Ropień odbytu	9 lat	0 (0,0)	894
	Niedrożność jelita cienkiego	9 lat	4 (0,4)	894

[^]w ab konf. Kaser 2017 podano, iż ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 46 (29,9%) chorych; nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

[^]analiza *post-hoc*

^{^^}chory leczeni WED/PLC w ramach badania *GEMINI I*; chory uprzednio stosował: azatioprynę, preparat Medilac-S, infliksymab, mesalazynę oraz prednizon; chory nie stosował leczenia wspomagającego

^{*}chorzy z badania *GEMINI LTS*, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* (stwierdzono odpowiedź na leczenie WED w 6. tyg. oraz otrzymywali WED w ramach leczenia podtrzymującego)

^{**}do grupy zakażeń górnych dróg oddechowych zaliczano: ostre zapalenie zatok, ostre zapalenie migdałków, zapalenie migdałka gardłowego, przewlekłe zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie migdałków, zapalenie nagłośni, obstrukcyjne zapalenie nagłośni, zapalenie krtani, zapalenie krtani i tchawicy, ropień nosa, zapalenie przedsionka nosa, zapalenie nosogardzieli, ropień okołomigdałkowy, zapalenie okołomigdałkowe, ropień gardła, zapalenie gardła, ropień gardłowo-krtaniowy, zapalenie gardła i migdałków, krup rzekomy (ostre podgłośniowe zapalenie krtani), katar, zapalenie nosa i gardła, zapalenie nosa i tchawicy, zapalenie nosa i krtani, zespół zatokowo-oskrzelowy, zapalenie zatok, choroba Thornwaldta, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy, obstrukcyjne zapalenie tchawicy, zapalenie tchawicy i oskrzeli, zakażenie tracheotomii, zakażenie górnych dróg pokarmowo-oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych

^{***}do grupy zakażeń dolnych dróg oddechowych zaliczano: zapalenie oskrzeli, odoskrzelowe zapalenie płuc, wrodzone zapalenie płuc, zatorowe zapalenie płuc, infekcyjne zaostrzenie rozstrzenia oskrzeli, infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby dróg oddechowych, infekcyjne zaostrzenie płucne mukowiscydozy, płatowe zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, ropień płucny, zakażenie płuc, ropień śródpiersia, rozsiane zapalenie płuc, noworodkowe zapalenie płuc, zakażenie

opłucnej, zapalenie płuc, martwicze zapalenie płuc, pierwotne atypowe zapalenie płuc, pozabiegowe zapalenie płuc, ropniak opłucnej z odmą, ropniak opłucnej, ropna płwocina, zespół Younga

7.2.5. Zdarzenia niepożądane

7.2.5.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 88% chorych w czasie 3 lat do maksymalnie 93% chorych w czasie 9 lat. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u 24% chorych w czasie 9 lat.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie 3-letniego okresu obserwacji (publikacja *Loftus 2017*) zaliczono zapalenie nosogardzieli (23%), ból głowy (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), ból stawów (14%) oraz kaszel (11%). Pozostałe zdarzenia zgłaszano u maksymalnie 10% chorych.

Większą grupą analizowanych zdarzeń niepożądanych były zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych raportowanych w publikacji *Feagan 2018*. Ogółem wystąpiły u 41,8% chorych, w tym najczęściej raportowano zapalenie nosogardzieli (ok. 23%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 15%). Warto dodać, iż autorzy publikacji *Feagan 2018* uznali, iż leczenie wedolizumabem nie wiąże się ze wzrostem częstości występowania zakażeń dróg oddechowych. Zakażenia oportunistyczne stwierdzono u 3% chorych (publikacja *Ng 2018*).

W 9-letnim okresie obserwacji najczęściej raportowano zakażenia ogółem (ok. 66%), zaostrzenie WZJG (ok. 36%), zapalenie nosogardzieli (ok. 28%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 19%), ból głowy (18%) oraz ból stawów (ok. 17%). Co istotne, w czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku PML.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	789 (88,3)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Loftus 2017)</i>		5 lat Data odcięcia: 21.05.2015 r.	137 (89,0) [§]	154*
		9 lat	829 (92,7)	894

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Zdarzenia niepożądane w łagodnym stopniu nasilenia		163 (18,2)	894
	Zdarzenia niepożądane w umiarkowanym stopniu nasilenia		451 (50,4)	894
	Zdarzenia niepożądane w ciężkim stopniu nasilenia		215 (24,0)	894
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Nowotwór złośliwy	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	6 (0,7)**	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Nowotwór złośliwy (AESI)	9 lat	58 (6,5)	894
<i>GEMINI LTS (Card 2020)</i>	Nowotwór złośliwy	9 lat Data odcięcia: 19.05.2018 r.	14 (1,9)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy sutka		1 (0,1)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy ośrodkowego układu nerwowego		2 (0,3)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy żeńskiego układu płciowego		0 (0,0)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy wątroby		0 (0,0)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy jelita grubego		3 (0,4) ^{\$\$\$}	751 ^{\$\$}
	Chłoniak		0 (0,0)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy jamy ustnej i gardła		0 (0,0)	751 ^{\$\$}
	Szpiczak mnogi		0 (0,0)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy prostaty		1 (0,1)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy nerek i pęcherza moczowego		3 (0,4)	751 ^{\$\$}
	Nowotwór złośliwy układu oddechowego		3 (0,4)	751 ^{\$\$}
	Mięsak tkanek miękkich		0 (0,0)	751 ^{\$\$}
Nowotwór złośliwy tarczycy	1 (0,1)	751 ^{\$\$}		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Niedokrwistość	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	76 (8,5)	894
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Zakażenia ogółem (AESI)	9 lat	591 (66,1)	894
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Zaostrzenie objawów WZJG	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	218 (24,4)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	321 (35,9)	894

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED		
			n (%)	N	
GEMINI LTS (Feagan 2018) ^{^^}	Grupa zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych	Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	374 (41,8) ^{***^}	894	
	Grupa zakażeń górnych dróg oddechowych		347 (38,8) ^{***#}	894	
	Grupa zakażeń dolnych dróg oddechowych		88 (9,8) [^]	894	
GEMINI LTS (Ng 2018)	Zakażenia oportunistyczne ogółem	b/d Data odcięcia: 21.05.2015 r.	27 (3,0)	894	
	Zakażenie <i>C. difficile</i>		14 (1,6)	894	
	Zakażenie rodzajem <i>Clostridium</i>		11 (1,2)	894	
	Kandydoza przełyku		2 (0,2)	894	
	Zakażenie jelit cytomegalowirusem		3 (0,3)	894	
	Zakażenie przewodu pokarmowego cytomegalowirusem		1 (0,1)	894	
GEMINI LTS (Loftus 2017)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	136 (15,2)	894	
GEMINI LTS (Feagan 2018) ^{^^}		Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	130 (14,5)	894	
GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)		9 lat	166 (18,6)	894	
GEMINI LTS (Feagan 2018) ^{^^}	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	17 (1,9)	894	
GEMINI LTS (Loftus 2017)	Zapalenie nosogardzieli	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	207 (23,2)	894	
GEMINI LTS (Feagan 2018) ^{^^}		Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	203 (22,7)	894	
GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)		9 lat	252 (28,2)	894	
GEMINI LTS (Loftus 2017)	Zapalenie zatok	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	59 (6,6)	894	
GEMINI LTS (Feagan 2018) ^{^^}		Zapalenie gardła	Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	75 (8,4)	894
		Katar		28 (3,1)	894
		Zapalenie migdałków		10 (1,1)	894
		Zapalenie krtani		10 (1,1)	894
		Zapalenie tchawicy		3 (0,3)	894
		Ostre zapalenie zatok		2 (0,2)	894
		Ostre zapalenie migdałków		3 (0,3)	894
		Przewlekłe zapalenie zatok		5 (0,6)	894
		Zespół zatokowo-oskrzelowy		4 (0,4)	894
				1 (0,1)	894

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
	Zapalenie tchawicy i oskrzeli		0 (0,0)	894
	Zapalenie nosa i gardła		0 (0,0)	894
	Ropień okołomigdałkowy		1 (0,1)	894
	Zapalenie okołomigdałkowe		1 (0,1)	894
	Zapalenie oskrzeli		54 (6,0)	894
	Zapalenie płuc		20 (2,2)	894
	Odoskrzelowe zapalenie płuc		0 (0,0)	894
	Zakażenie płuc		0 (0,0)	894
	Pierwotne atypowe zapalenie płuc		0 (0,0)	894
	Płątowe zapalenie płuc		2 (0,2)	894
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Zakażenie oskrzeli	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	56 (6,3)	894
	Zapalenie żołądka i jelit		63 (7,0)	894
	Zakażenia dróg moczowych		48 (5,4)	894
	Pooperacyjne zakażenie rany		2 (0,2)	894
	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa		0 (0,0)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (AESI)	9 lat	0 (0,0)	894
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Ból głowy	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	142 (15,9)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	164 (18,3)	894
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Zawroty głowy	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	42 (4,7)	894
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Kaszel	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	99 (11,1)	894
	Grypa		66 (7,4)	894
	Ból jamy ustnej i gardła		55 (6,2)	894
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Nudności	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	81 (9,1)	894
	Ból brzucha		78 (8,7)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>			9 lat	111 (12,4)
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Biegunka	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	55 (6,2)	894
	Ból nadbrzusza		41 (4,6)	894
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Zaburzenia wątroby (AESI)	9 lat	29 (3,2)	894

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Wysypka	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	47 (5,3)	894
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Ból stawów	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	127 (14,2)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	155 (17,3)	894
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Ból pleców	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	60 (6,7)	894
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>GEMINI LTS (Loftus 2017)</i>	Zmęczenie	Do 3 lat Data odcięcia: 27.06.2013 r.	72 (8,1)	894
	Gorączka		66 (7,4)	894
	Reakcje w miejscu podania		28 (3,1)	894
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Reakcje w miejscu podania (AESI)	9 lat	36 (4,0)	894

[§]w ab konf. *Kaser 2017* podano, iż zdarzenia niepożądane wystąpiły u 142 (92,2%) chorych; nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

^{§§}chorzy z badania *GEMINI LTS*, którzy byli leczeni WED co najmniej 1 rok oraz u których nie odnotowano nowotworu w czasie 1 roku od rozpoczęcia leczenia

^{§§§}u jednego chorego wystąpiły dwa zdarzenia

*chorzy z badania *GEMINI LTS*, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* (stwierdzono odpowiedź na leczenie WED w 6. tyg. oraz otrzymywali WED w ramach leczenia podtrzymującego)

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

***do grupy zakażeń górnych dróg oddechowych zaliczano: ostre zapalenie zatok, ostre zapalenie migdałków, zapalenie migdałka gardłowego, przewlekłe zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie migdałków, zapalenie nagłośni, obstrukcyjne zapalenie nagłośni, zapalenie krtani, zapalenie krtani i tchawicy, ropień nosa, zapalenie przedsionka nosa, zapalenie nosogardzieli, ropień okołomigdałkowy, zapalenie okołomigdałkowe, ropień gardła, zapalenie gardła, ropień gardłowo-krtaniowy, zapalenie gardła i migdałków, krup rzekomy (ostre podgłośniowe zapalenie krtani), katar, zapalenie nosa i gardła, zapalenie nosa i tchawicy, zapalenie nosa i krtani, zespół zatokowo-oskrzelowy, zapalenie zatok, choroba Thornwaldta, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy, obstrukcyjne zapalenie tchawicy, zapalenie tchawicy i oskrzeli, zakażenie tracheotomii, zakażenie górnych dróg pokarmowo-oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych

^do grupy zakażeń dolnych dróg oddechowych zaliczano: zapalenie oskrzeli, odoskrzelowe zapalenie płuc, wrodzone zapalenie płuc, zatorowe zapalenie płuc, infekcyjne zaostrzenie rozstrzenia oskrzeli, infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby dróg oddechowych, infekcyjne zaostrzenie płucne mukowiscydozy, płatowe zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, ropień płucny, zakażenie płuc, ropień śródpiersia, rozsiane zapalenie płuc, noworodkowe zapalenie płuc, zakażenie opłucnej, zapalenie płuc, martwicze zapalenie płuc, pierwotne atypowe zapalenie płuc, pozabiegowe zapalenie płuc, ropniak opłucnej z odmą, ropniak opłucnej, ropnia płwocina, zespół Younga

^analiza *post-hoc*

#w publikacji *Feagan 2018* w suplemencie (tabela 2) podano liczbę 344 (38,5%); nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

##w publikacji *Feagan 2018* w suplemencie (tabela 2) podano liczbę 87 (9,7%); nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

7.2.5.2. Częstość występowania nowotworów złośliwych z uwzględnieniem charakterystyki chorych

W czasie badania *GEMINI LTS* częstość występowania nowotworów złośliwych wśród chorych leczonych wedolizumabem wynosiła poniżej 4,5% w każdej z analizowanych podgrup chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 41
Częstość występowania nowotworów złośliwych z uwzględnieniem charakterystyki chorych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa*		WED	
					n (%)	N
<i>GEMINI LTS</i> (Card 2020)	Nowotwór złośliwy	9 lat Data odcięcia: 19.05.2018 r.	Płeć	Mężczyźni	9 (2,1)	420
				Kobiety	5 (1,5)	331
			Rasa	Biała	12 (1,9)	632
				Azjatycka	1 (1,1)	95
				Inna	1 (4,2)	24
			Palenie	Obecnie	0 (0,0)	39
				W przeszłości	5 (2,3)	218
				Nigdy	9 (1,9)	466
			Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa		8 (2,5)	321
			Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa z jakiegokolwiek powodu		7 (2,4)	290
			Leczenie wspomagające	Leczenie immunomodulujące	4 (2,0)	204
				Kortykosteroidy	8 (2,5)	314

*podgrupy chorych przedstawione wyodrębnione przez autorów badania na podstawie charakterystyki chorych

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

Tabela 42

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
National Institutes of Health							
VEST: The UK Vedolizumab Real Life Experience Study in Inflammatory Bowel Disease (VEST)	NCT03257345	Rekrutacja w trakcie	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust	Obserwacyjne, prospektywne (rejestr)	Ocena skuteczności WED w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie m.in. częstości występowania trwałej remisji klinicznej, tolerancji oraz profilu bezpieczeństwa.	luty 2017	grudzień 2019
Measuring Endoscopic Activity in Patients Treated With vedolizumab for Ulcerative Colitis (ACTIVEDO)	NCT03839680	Rekrutacja w trakcie	Centre Hospitalier Universitaire de Besancon	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena liczby chorych na WZJG, u których w 54 tyg. leczenia stwierdzono wygojenie błony śluzowej.	luty 2018	kwiecień 2019
Effectiveness and Safety of Treatment With Vedolizumab in Adult Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease in Real Life	NCT03378388	Zakończone (decyzja biznesowa; niewystarczająca liczba włączonych chorych)	Takeda	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa WED stosowanego w ramach praktyki klinicznej u dorosłych chorych na WZJG lub ChLC.	luty 2018	luty 2019
Entyvio (Vedolizumab IV) Extended Access Program in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease	Clinicaltrials: NCT02743806 EUCTR: 2016-000678-40	Trwające	Takeda	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena bezpieczeństwa stosowania WED u dorosłych chorych na WZJG lub ChLC oraz zapewnienie dostępu do leczenia chorym, którzy	sierpień 2016	luty 2022

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
					w opinii badacza nadal będą odnosić korzyści terapeutyczne lub dla których kontynuacja leczenia WED jest jedyną opcją bądź też istnieje ryzyko zaostrzenia objawów choroby w przypadku zmiany leczenia.		
Entyvio (Vedolizumab) Long-term Safety Study: An International Observational Prospective Cohort Study Comparing Vedolizumab to Other Biologic Agents in Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease; (Entyvio PASS)	NCT02674308	Rekrutacja w trakcie	Takeda	Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe	Analiza długoterminowego bezpieczeństwa stosowania WED w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (adalimumab, certolizumab pegol, golimumab i infliksymab) u chorych na WZJG oraz ChLC	marzec 2015	lipiec 2021

*przedstawiono odnalezione badania w publikacji docelowej ogółem. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie, że wyniki będą przedstawione w podgrupach chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa
Data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2019 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	26 823	110 328
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	39 846	309 348
#3	#1 AND #2	4 876	64 186
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	13 204	108 170
#5	#3 OR #4	14 225	130 271
#6	(vedolizumab OR entyvio OR "MLN0002" OR "mIn 0002" OR "mIn 02" OR "mIn02" OR "ldp 02" OR "LDP-02" OR ldp02)	407	2 601 [^]
#7	#5 AND #6	332 ^{^^}	2 073
#8	random* OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR comparative OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	15 653 846 ^{^^}
#9	#7 AND #8	n/d	1 666
#10	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	1 625

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor pt

^{^^^}w tym 308 trafień w bazie CENTRAL (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

Data wyszukiwania: 21.01.2020 r.

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"ulcerative" [All Fields] OR "ulcerosa" [All Fields] OR "ulceration" [All Fields] OR "ulcerous" [All Fields]	84 325
#2	"colitis" [All Fields] OR "colon" [All Fields] OR "proctocolitis" [All Fields] OR "coloproctitis" [All Fields] OR "procto colitis" [All Fields]	267 817
#3	#1 AND #2	48 853
#4	"idiopathic Proctocolitis" [All Fields] OR "Colitis Gravis" [All Fields] OR "mucosal colitis" [All Fields] OR "UC" [All Fields] OR "Inflammatory Bowel Disease" [All Fields] OR "IBD" [All Fields]	78 845

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#5	#3 OR #4	103 915
#6	"vedolizumab" [All Fields] OR "entyvio" [All Fields] OR "MLN0002" [All Fields] OR "mln 0002" [All Fields] OR "mln 02" [All Fields] OR "mln02" [All Fields] OR "ldp 02" [All Fields] OR "LDP-02" [All Fields] OR "ldp02" [All Fields]	874
#7	#5 AND #6	703
#8	"random*" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohort*" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "follow-up" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trial*" [All Fields] OR "blind" [All Fields] OR "blind*" [All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "mask*" [All Fields] OR "systematic overview" [All Fields] OR "systematic review" [All Fields] OR "metaanalysis" [All Fields] OR "meta-analysis" [All Fields] OR "meta analysis" [All Fields]	2 558 303
#9	#7 AND #8	201

Data wyszukiwania: 21.01.2020 r.

7.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 45.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	vedolizumab OR Entyvio	187
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	vedolizumab	1
	Entyvio	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	vedolizumab	1
	Entyvio	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	vedolizumab OR Entyvio	23
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(vedolizumab OR Entyvio) AND Ulcerative Colitis	66
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu	(vedolizumab OR Entyvio) AND Ulcerative Colitis	43
URPLWMIPIB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	wedolizumab	0
	Entyvio	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 20.01.2020 r.

7.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych

Tabela 46.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania wedolizumabu u chorych na WZJG

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMiT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
BSG 2019	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy)</p> <p>AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMiT: IB</p>	<p>Bazy Medline i Embase przeszukano w marcu 2017 r., a następnie zaktualizowano przeszukiwanie w marcu 2018 r. Uzupełniające wyszukiwania z użyciem słów kluczowych</p> <p>przeprowadzano z datą odcięcia czerwiec 2019 r. w celu upewnienia się, że zebrane dowody naukowe są aktualne w momencie przedkładania dokumentów do publikacji.</p>	<p>Celem przeglądu było opracowanie wysokiej jakości wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapewnienie, że decyzje związane z badaniami diagnostycznymi, leczeniem i monitorowaniem chorego będą podejmowane na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych.</p>	<p>Włączono 3 badania <i>GEMINI I</i>, <i>GEMINI LTS</i> spełniające kryterium włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego zrandomizowanych w fazie indukcji, w 6. tygodniu badania odpowiedź kliniczna była obserwowana u 26,3% chorych w grupie PLC vs u 53,1% w grupie otrzymującej WED, a szacowana różnica pomiędzy grupami wynosiła 26,4% (95% CI: 12,4%; 40,4%). Z kolei remisja kliniczna w 6. tygodniu wystąpiła u 6,6% chorych w grupie PLC i u 23,1% w grupie WED, a szacowana różnica pomiędzy grupami wynosiła 15,5% (95% CI: 5,1%; 25,9%). Wśród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie i otrzymywali leczenie podtrzymujące (również kohorta chorych <i>open-label</i> z fazy indukcji) i którzy stanowili podgrupę chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, trwała odpowiedź kliniczna (tj. odpowiedź kliniczna 6. i 52. tygodniu) wystąpiła u 26,6% w grupie PLC vs u 60,7% w grupie otrzymującej WED, a szacowana różnica między grupami wynosiła 34,3% (95% CI: 20,7%; 47,8%). W grupie PLC w 52 tyg. remisję kliniczną odnotowano u 19% chorych, a w grupie WED u 46,9% (szacowana różnica między grupami 28,0%, 95% CI: 14,9%; 41,1%). W fazie podtrzymującej leczenia w ocenie</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
<i>Chateau 2019</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IB	PubMed i Cochrane Library (październik 2018), materiały konferencyjne (European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week; 2015-2018), referencje odnalezionych publikacji	Ocena skuteczności WED w terapii objawów pozajelitowych u chorych na IBD.	Włączono 11 badań: 1 badanie RCT (analizę <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI I</i> spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy), 2 interwencyjne badania otwarte, 5 badań obserwacyjnych oraz 3 opisy przypadków.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Profil bezpieczeństwa: W czasie 52 tyg. badania <i>GEMINI I</i> wykazano, podobną częstość występowania nowych zdarzeń dot. zapalenia lub bólu stawów lub ich pogorszenia u chorych stosujących WED i PLC. Ogółem, na podstawie włączonych badań (w tym dotyczących krótszego okresu obserwacji niż rok, czy przeprowadzonych w populacji chorych na IBD i współtowarzyszące choroby, np. pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych) stwierdzono, iż nie ma mocnych dowodów sugerujących, że WED może być skuteczny w leczeniu wcześniej istniejących objawów pozajelitowych (zwłaszcza objawów pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, oraz objawów reumatycznych i skórnych), jednakże może on zredukować pojawienie się nowych objawów pozajelitowych.
<i>Dignass 2019</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) AMSTAR 2: bardzo niska	Przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane w celu zidentyfikowania publikacji opublikowanych do 19 maja 2014 roku. Przeszukano również strony internetowe	Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa WED względem ADA u chorych nieleczonych lekami biologicznymi z WZJG o nasileniu	Włączono 4 badania RCT: <i>GEMINI I</i> – spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy oraz badania <i>ULTRA 1</i> , <i>ULTRA 2</i> , <i>M10-447</i> dla ADA.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono dla dawki co 8 tyg. (ocena skuteczności) oraz łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. (ocena bezpieczeństwa). U chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów TNF-alfa, WED wykazywał skuteczność porównywalną do ADA w fazie indukcji i leczenia podtrzymującego oraz znamienne

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	organów regulacyjnych w celu odnalezienia dodatkowych publikacji.	umiarkowanym do ciężkiego.		statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa w czasie 52 tyg. leczenia (w fazie leczenia podtrzymującego). Terapia WED w porównaniu z ADA charakteryzuje się istotnie statystycznie wyższą redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.
<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	PubMed i Scopus (grudzień 2017), referencje odnalezionych publikacji, materiały konferencyjne (European Crohn's and Colitis Organisation, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week; 2011-2017).	Ocena częstości występowania utraty odpowiedzi na terapię WED u chorych z pierwotną odpowiedzią na leczenie oraz ocena skuteczności intensyfikacji dawki WED w celu ponownego uzyskania korzyści terapeutycznych w populacji chorych na WZJG i ChLC.	Włączono 10 badań: 2 badania RCT (w tym badanie <i>GEMINI</i> / spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy) i 8 badań obserwacyjnych (w tym opublikowanych w ramach abstraktów konferencyjnych).	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Skuteczność: Ogółem, szacowana częstość występowania utraty odpowiedzi na WED u chorych na WZJG wyniosła 39,8 (95% CI: 35,0; 45,3; na 100 pacjentolat okresu obserwacji), natomiast skuteczność intensyfikacji dawki WED mającej na celu ponowne uzyskanie korzyści terapeutycznych u chorych na WZJG i ChLC wyniosła 53,8 (95% CI: 21,8; 62,9; na 100 pacjentolat okresu obserwacji). Podsumowując, odnotowano wysoki odsetek chorych na WZJG, u których zaobserwowano utratę odpowiedzi na leczenie podtrzymujące WED (wnioski z metaanalizy badań RCT i obserwacyjnych). Natomiast zauważono, iż intensyfikacja dawki WED przywraca odpowiedź na leczenie u ponad połowy chorych (wnioski z metaanalizy badań obserwacyjnych dla chorych na WZJG i ChLC). Zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych badań, które ułatwią podjęcie decyzji klinicznych.
<i>Pantavou 2019</i>	Cook: 5/5	PubMed, Embase, Scopus i Cochrane	Podsumowanie oceny skuteczności i	Włączono 31 przeglądów	Wyniki przeglądu wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych i tofacytynibu u chorych na

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMiT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	AMSTAR 2: n/d ²⁰ AOTMiT: n/d ²¹	Library (grudzień 2018). Wyszukiwanie ograniczono do artykułów opublikowanych w j. angielskim oraz w międzynarodowych czasopiśmie naukowych oraz wykluczano abstrakty konferencyjne. Przeszukano także pozycje bibliograficzne z włączonych publikacji.	bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych i tofacytynibu u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	systematycznych z metaanalizą, w tym opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (m.in. <i>Bickston 2014</i> , <i>Bonovas 2018</i> , <i>Cholapranee 2017</i> , <i>Danese 2014</i> , <i>Jin 2015</i> , <i>Kawalec 2014</i> , <i>Močko 2016</i> , <i>Mosli 2015</i> , <i>Trigo-Vicente 2018</i> , <i>Singh 2018</i>).	WZJG. Analiza wykazała, że w fazie indukcji infliksymab był skuteczniejszy niż adalimumab i golimumab, natomiast wedolizumab był skuteczniejszy niż adalimumab i golimumab w utrzymywaniu stanu wygojenia błony śluzowej. Wyższosc wedolizumabu nad adalimumabem została potwierdzona w badaniach <i>head-to-head</i> . Wskazano, że zwiększona częstość występowania zdarzeń niepożądanych była związana tylko ze stosowaniem infliksimabu. Autorzy wskazują, że tofacytynib może być skuteczniejszy niż adalimumab i golimumab w utrzymywaniu remisji klinicznej i wygojenia błony śluzowej.
<i>Bonovas 2018</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	PubMed, Embase i Scopus (sierpień 2017), Cochrane Library, materiały konferencyjne (European Crohn's and	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu względem leków biologicznych (w tym WED) u chorych	Włączono 19 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Skuteczność:

²⁰ Skala AMSTAR 2 służy do oceny przeglądów systematycznych obejmujących badania randomizowane oraz nierandomizowane [Amstar 2]. Niniejsza publikacja dotyczy przeglądu systematycznego przeglądów systematycznych RCT z metaanalizą. Autor publikacji nie wymienił badań pierwotnych włączonych w ramach poszczególnych przeglądów i nie można określić ich kryteriów m.in. włączenia/wykluczenia i metodyki, dlatego odstąpiono od przeprowadzenia oceny w tej skali. Należy jednak podkreślić, że przegląd ten spełnia kryteria stawiane przeglądów systematycznym wg. skali Cook

²¹ Skala AOTMiT nie uwzględnia przeglądów systematycznych na podstawie przeglądów systematycznych RCT z metaanalizą (ang. *umbrella review*)

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	AOTMIT: IA	Colitis Organisation, United European Gastroenterology Week, Digestive Disease Week; 2011-2016), strony internetowe EMA, FDA	niestosujących wcześniej anty-TNF.		<p>W przypadku wszystkich z analizowanych terapii stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego, w tym WED, odnotowano ich przewagę względem PLC.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Analiza nie wykazała, aby podczas terapii lekami biologicznymi wzrosła częstość występowania zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem infliksymabu). W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych zaobserwowano, iż częstość ich występowania była znamienne statystycznie niższa u chorych stosujących WED w porównaniu z PLC. Porównanie pośrednie wykazało także, iż WED jest bezpieczniejszy niż golimumab odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. WED stanowił zatem najbezpieczniejszą opcję terapeutyczną wśród analizowanych terapii.</p>
<i>Pachos 2018</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy)</p> <p>AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p> <p>AOTMIT: IA</p>	<p>Bazy: Medline, Embase Cochrane (CENTRAL oraz, Cochrane Library – aktualne przeglądy systematyczne), strony internetowe: ClinicalTrials.gov, EMA, FDA.</p> <p>Ręcznie przeszukano doniesienia z konferencji odpowiednich towarzystw naukowych.</p>	Porównanie wpływu dostępnych opcji leczenia dla chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na jakość życia związaną ze stanem zdrowia.	Do przeglądu włączono 16 badań (14 badań włączono do analizy ilościowej), w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>WED oraz tofacytynib (obie dawki) stosowany w ramach leczenia podtrzymującego wpływają na istotną statystycznie poprawę średniego wyniku kwestionariusza IBDQ oraz wyniku dla komponentu zdrowia fizycznego i psychicznego kwestionariusza SF-36, względem PLC. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między WED a tofacytynibem dla wyniku komponentu zdrowia fizycznego i psychicznego kwestionariusza SF-36.</p> <p>Wykazano także iż stosowanie WED oraz tofacytynibu (obie dawki) związane jest z większą częstością występowania remisji definiowanej według wyniku kwestionariusza IBDQ,</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		<p>Przeszukano także pozycje bibliograficzne z włączonych publikacji i przeglądów systematycznych.</p> <p>Data ostatniego przeszukiwania: październik 2017 r.</p>			<p>niż w przypadku PLC. Według autorów przeglądu tofacytynib w dawce 10 mg był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż WED i tofacytynib w dawce 5 mg (wynik na granicy istotności). Dowody niskiej jakości wskazują iż WED, tofacytynib i adalimumab wpływają na poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia.</p>
Singh 2018	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy)</p> <p>AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p> <p>AOTMIT: IA</p>	<p>Bazy: Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science i Scopus.</p> <p>Dodatkowo przeszukano pozycje bibliograficzne włączonych badań, doniesienia z konferencji gastroenterologicznych i rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).</p>	<p>Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy anty-TNF (INF, ADA, GOL), anty-integryny (WED) i inhibitora kinazy Janusowej (tofacytynib) stosowanych w I i II linii leczenia chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.</p>	<p>Do przeglądu włączono łącznie 14 RCT, w tym 10 badań dla terapii podtrzymującej (w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy).</p>	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>W badaniach, w których chorzy odpowiadający na terapię indukcyjną byli ponownie randomizowani do grupy stosującej aktywną interwencję lub do grupy otrzymującej PLC, wedolizumab, tofacytynib i golimumab były istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PLC w odniesieniu do utrzymywania remisji klinicznej i wygojenia błony śluzowej. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami w utrzymywaniu remisji u chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne. Wyniki analizy wrażliwości w której analizowano tofacytynib w dawce 10 mg były zbliżone.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej, wskazują, że żaden z ocenianych leków nie był istotnie statystycznie gorszy niż PLC w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, przy czym należy zwrócić uwagę na trend w kierunku niższej częstości występowania tych zaburzeń w grupie chorych stosujących WED (OR=0,47; 95% CI: 0,21;</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		<p>Skontaktowano się także z ekspertami w celu uzyskania dostępu do innych nieopublikowanych badań.</p> <p>Data przeszukiwania: 31 maj 2017 r.</p>			<p>1,06), co może być związane ze skuteczną kontrolą choroby. U chorych stosujących WED nie odnotowano istotnie statystycznie większego ryzyka występowania zakażeń niż w grupie PLC. W przypadku analizy wrażliwości z wykorzystaniem tofacytynibu w dawce 10 mg wykazano, iż tofacytynib był związany z wyższym ryzykiem rozwoju zakażeń niż WED i adalimumab.</p>
<p><i>Trigo-Vicente 2018</i></p>	<p>Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA</p>	<p>Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE oraz Web of Science, a także doniesienia konferencyjne oraz źródła szarej literatury.</p>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych oraz nowych doustnych leków małocząsteczkowych stosowanych w leczeniu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u chorych nie leczonych wcześniej lekami biologicznymi.</p>	<p>Włączono 18 badań (opisanych w 14 publikacjach), w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki podawanej co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Terapia podtrzymująca: Wszystkie analizowane substancje okazały się być skuteczniejsze od placebo w utrzymywaniu remisji klinicznej. Największą skuteczność wykazał wedolizumab (OR=3,84; 95% CI 2,13; 7,15) i tofacytynib (OR=5,51, 95% CI 3,31; 9,56). Wszystkie leki wykazały większą niż placebo skuteczność w procesie gojenia błony śluzowej jelita. Największą skuteczność osiągnęły infliksymab (OR=3,81; 95% CI 2,13; 6,97), tofacytynib (OR=4,35; 95% CI 3,51; 9,57) i wedolizumab (OR=4,35; 95% CI 2,48; 7,79). Wedolizumab oraz tofacytynib wykazały statystycznie istotną przewagę nad adalimumabem oraz golimumabem.</p> <p>Utrzymywanie remisji klinicznej: Wszystkie substancje (z wyłączeniem golimumabu) wykazały statystycznie istotną przewagę nad placebo w utrzymywaniu choroby w stanie remisji klinicznej.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					<p>Bezpieczeństwo było oceniane tylko dla etapu leczenia podtrzymującego, w analizie nie uwzględniono etrolizumabu oraz ozanimodu.</p> <p>Wykazano istotną statystycznie wyższą częstość występowania infekcji względem PLC dla tofacytynibu (OR=2,08; 95% CI 1,34; 3,20), golimumabu 50 mg (OR=1,79; 95% CI 1,12; 2,85), golimumabu 100mg (OR=1,9; 95% CI 1,23; 2,95) oraz wedolizumabu (OR=1,74; 95% CI 1,05; 2,93). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z niższą częstością niż u chorych poddanych terapii PLC. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy poszczególnymi interwencjami (nie stwierdzono pomiędzy nimi znamienych statystycznie różnic).</p>
Vermeire 2018	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IB	Wyszukiwano prace opublikowane pomiędzy styczniem 2009 a sierpniem 2015. Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Bazę Przeglądów Systematycznych Cochrane (CDSR), Bazę Oceny Ekonomicznej NHS (NHS EED), bazę Oceny Technologii Medycznych (HTA) oraz bazy abstraktów przeglądów	Ocena immunogenności leków biologicznych stosowanych w terapii zapalenia jelit w celu zrozumienia konsekwencji klinicznych rozwoju odpowiedzi immunologicznej na podawane leki.	Włączono 114 badań (opisanych w 122 publikacjach), w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki podawanej co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Wykazano, że około 3,7% chorych leczonych wedolizumabem wykształca przeciwciała przeciwlekowe (obniżające skuteczność leku i przyczyniające się do narastającego braku odpowiedzi na leczenie).</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		systematycznych biblioteki Cochrane (DARE). Dodatkowo przeszukano ręcznie doniesienia z kluczowych konferencji, przeglądy systematyczne opublikowane przed rokiem 2009 oraz referencje do artykułów dotyczących analizowanego zagadnienia.			
Cholapranee 2017	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Przeszukano bazy MEDLINE oraz EMBASE wyszukując publikacje pełnotekstowe opublikowane pomiędzy 1980 a 2015 rokiem.	Porównanie skuteczności terapii lekami biologicznymi w indukcji i podtrzymaniu procesu gojenia błony śluzowej u chorych na chorobę Crohna lub WZJG.	Włączono 12 badań RCT (9 porównujących substancję aktywną względem PLC, 3 porównujące terapię skojarzoną względem terapii azatiopryną, 2 porównujące terapię skojarzoną względem terapii infliksymabem). Wśród badań włączonych znalazło się badanie GEMINI / spełniające kryteria	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki podawanej co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Skuteczność: Utrzymanie remisji: Odsetek chorych z wygojoną błoną śluzową wyniósł 33% dla osób leczonych lekami biologicznymi i 18% dla chorych z grupy PLC (OR=2,59; 95% CI 1,84; 3,66). Istotny statystycznie wynik został osiągnięty zarówno przez substancje z klasy TNF-alfa (OR=,27; 95% CI 1,67; 3,07), jak i anty-integrzyn (OR=4,31; 95% CI 2,45; 7,58). Wszystkie analizowane substancje (poza golimumabem) były istotnie statystycznie skuteczniejsze względem placebo w utrzymaniu remisji choroby. Bezpośrednie porównanie leków między sobą nie wykazało istotnej statystycznie przewagi żadnego z nich, podkreślono jednak, że wedolizumab wykazuje 95% prawdopodobieństwo przewagi nad

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
				włączenia do niniejszej analizy.	adalimumabem oraz 93% prawdopodobieństwo przewagi nad golimumabem.
<i>Kokkinidis 2017</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IB	Przeszukano bazę MEDLINE, wyszukując publikacje w języku angielskim opublikowane pomiędzy 01.01.2010 a 31.10.2014 r.	Ocena nowych opcji terapeutycznych w leczeniu WZJG	Włączono 21 badań, w tym 20 badań klinicznych i 1 badanie retrospektywne z grupą kontrolną. Wśród włączonych badań znalazło się badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki podawanej co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Wedolizumab wykazywał wyższą niż placebo skuteczność po 2., 4. i 6. tygodniach stosowania, nie zaobserwowano wpływu dawki na efekt terapeutyczny. Przewagę wedolizumabu nad placebo potwierdzono zarówno dla indukcji leczenia, jak i dla terapii podtrzymującej.
<i>Moćko 2017</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	PubMed, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (22 sierpnia 2016)	Porównanie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych u chorych na choroby zapalne jelit.	Włączono 16 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Profil bezpieczeństwa: 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>Bonovas 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	PubMed, Embase i Scopus (10 marca 2016) oraz specjalistyczny rejestr badań Cochrane dot. IBD (ang. the	Ocena wpływu leków biologicznych na ryzyko zakażeń i nowotworów złośliwych u	Włączono 49 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Profil bezpieczeństwa: Ciężkie zakażenia w całym okresie trwania badania w grupie PLC u około 3% chorych, a w grupie WED u 2% chorych.

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	AOTMIT: IA	Cochrane IBD Group Specialized Trials Register), międzynarodowa platforma WHO rejestrująca badania kliniczne (ang. 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)	dorosłych chorych na choroby zapalne jelit.		<p>Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zakażenia ogółem występowały u zbliżonego odsetka chorych w 52 tyg. (ok. 71-72%) w grupach WED i PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Nowotwory złośliwe odnotowano u 1 chorego (0,4%) w grupie WED oraz u 2 chorych (2%) w grupie PLC (różnica między grupami jest nieistotna statystycznie).</p> <p>Zgodnie z wynikiem metaanalizy sieciowej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a innymi lekami biologicznymi (adalimumab, certolizumab, golimumab, infliksymab, natalizumab) w częstości występowania ciężkich zakażeń, zakażeń oportunistycznych, gruźlicy, zakażeń ogółem oraz nowotworów złośliwych.</p>
<i>Moćko 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Medline, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (9 lutego 2016)	Porównanie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych u chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Włączono 7 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI</i> / spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W przypadku leczenia podtrzymującego wedolizumab był prawdopodobnie najbezpieczniejszą opcją pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych (34%), nudności (48%) oraz zapalenia zatok (58%).</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami (WED, INF, GOL i a PLC dla większości analizowanych punktów końcowych oraz między poszczególnymi interwencjami dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (w tym dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia).
<i>Shah 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: Pubmed (data przeszukania: 5 maja 2015) oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials i Cochrane Database of Systematic Reviews.	Ocena skuteczności oraz ryzyka związanego ze stosowaniem leczenia biologicznego oraz immunomodulującego u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	Włączono 15 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Profil bezpieczeństwa: W ramach leczenia podtrzymującego nie odnotowano by stosowanie WED było związane z istotnie statystycznie większą częścią utraty chorych z badania (parametr RR wynosił 0,4 (95% CI: 0,2; 0,9)). Leki biologiczne nie były związane z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia niż PLC. Leki biologiczne stosowane w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wydają się mieć korzystny stosunek skuteczności do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.
<i>Shahidi 2016</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy).	Bazy: Medline (data przeszukania: 21 czerwca 2015), referencje odnalezionych przeglądów	Ocena roli WED w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	Włączono 3 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Skuteczność: W badaniu <i>GEMINI I</i> w populacji ogólnej wykazano w całym okresie trwania badania istotną statystycznie przewagę WED stosowanego co 8 tygodni w porównaniu z PLC w odniesieniu do remisji klinicznej, trwałej remisji klinicznej, trwałej

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMiT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMiT: IB	systematycznych i włączonych badań.			odpowiedzi klinicznej, wygojenia błony śluzowej i remisji klinicznej bez stosowania kortykosteroidów. Profil bezpieczeństwa: Przeprowadzone badania potwierdzają porównywalny profil bezpieczeństwa WED i PLC mierzony liczbą zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń. Nie zarejestrowano żadnego przypadku wystąpienia PML (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa) w badaniu <i>GEMINI I</i> oraz w badaniu <i>GEMINI LTS</i> (do 2 lat okresu obserwacji)
<i>Shahidi 2016a</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMiT: IB	Bazy: Medline (data przeszukania: 21 czerwca 2015), referencje odnalezionych przeglądów systematycznych, wytycznych klinicznych i włączonych badań.	Ocena roli WED w leczeniu chorych na WZJG.	Włączono 3 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Skuteczność: WED jest skuteczną terapią w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Istotną statystycznie przewagę WED stosowanego co 8 tygodni nad PLC wykazano w całym okresie trwania badania w przypadku remisji klinicznej, trwałej remisji klinicznej, trwałej odpowiedzi klinicznej, wygojenia błony śluzowej i remisji klinicznej bez stosowania kortykosteroidów. Profil bezpieczeństwa: Przeprowadzone badania potwierdzają porównywalny profil bezpieczeństwa WED i PLC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a PLC dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń. Nie zarejestrowano żadnego przypadku wystąpienia PML w badaniu <i>GEMINI I</i> oraz w badaniu <i>GEMINI LTS</i> (do 2 lat okresu obserwacji).
<i>Vickers 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska	Bazy: Medline, Embase oraz Cochrane library (data	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa	Włączono 7 badań RCT (21 publikacji), w tym badanie	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	przeszukania: 11 lutego 2014), oraz międzynarodowa platforma WHO rejestrująca badania kliniczne (ang. <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>), strona <i>clinicalTrials.gov</i> , materiały konferencyjne (European Crohn's and Colitis Organisation, 2009-2013; Digestive Disease Week, 2009-2013, referencje odnalezionych przeglądów systematycznych i metaanalizy.	zarejestrowanych terapii biologicznych (WED, ADA, INF, GOL) w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym u chorych na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim z uwzględnieniem uprzedniej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa na podstawie metaanalizy.	<i>GEMINI I</i> , spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Skuteczność: Zarówno w przypadku WED jak i GOL, stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego, wykazano iż częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej była większa niż w grupie PLC. W przypadku terapii stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego wykazano iż dla analizowanych leków biologicznych (wszystkich z wyjątkiem INF) częstość występowania remisji klinicznej była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC.</p> <p>W odniesieniu do częstości występowania wygojenia błony śluzowej wykazano, iż tylko WED był istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż PLC. U chorych stosujących WED istotnie statystycznie częściej w porównaniu z INF, GOL i ADA występowała trwała odpowiedź kliniczna. U chorych stosujących WED istotnie statystycznie częściej niż u chorych stosujących INF występowała też remisja kliniczna. Istotnie częściej w grupie WED niż u chorych leczonych ADA odnotowano wygojenie błony śluzowej. Wygojenie błony śluzowej jest kluczowym czynnikiem predykcyjnym dla długo- i krótko-terminowych wyników leczenia. Jest związane z remisją kliniczną, zmniejszoną częstością hospitalizacji i resekcji chirurgicznych oraz kosztami pośrednimi i bezpośrednimi, a także ze zwiększoną jakością życia chorych.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Istotną statystycznie przewagę WED nad ADA i GOL wykazano w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.</p>
<i>Bressler 2015</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności)	Bazy: Medline, Embase oraz Central (data przeszukania:	Opracowanie na podstawie wiarygodnych	Sposób opisu przeglądu nie umożliwia	<p>Skuteczność: W badaniu <i>GEMINI I</i> u chorych stosujących WED co 8 tygodni w ramach terapii podtrzymującej odnotowano istotnie</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	<p>badań włączonych do analizy).</p> <p>AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p> <p>AOTMIT: IB</p>	<p>luty 2014, dodatkowo przeszukanie ww. baz: czerwiec 2014).</p>	<p>doniesień naukowych wytycznych klinicznych dotyczących sposobów leczenia chorych na WZJG, którzy nie wymagają hospitalizacji.</p>	<p>identyfikacji liczby włączonych publikacji, niemniej jednak w przeglądzie uwzględniono m.in. badania RCT, kohortowe oraz kliniczno-kontrolne, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>statystycznie większą częstość występowania całkowitej remisji niż w grupie PLC.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W badaniu nie odnotowano różnic między grupami WED a PLC w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń.</p> <p>W oparciu o korzystne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, rekomendowane jest stosowanie WED w ramach terapii podtrzymującej u chorych odpowiadających na indukcję z zastosowaniem WED.</p>
<i>Bryant 2015</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy).</p> <p>AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p> <p>AOTMIT: IA</p>	<p>Bazy: Medline, Embase, PubMed oraz Cochrane Library (data przeszukania: 10 grudnia 2014).</p>	<p>Przegląd dotyczący bezpieczeństwa oraz skuteczności WED, którego celem było pozycjonowanie WED w ramach praktyki klinicznej oraz identyfikacja grup chorych, u których zastosowanie WED przyniesie największe korzyści terapeutyczne.</p>	<p>Włączono 8 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, 1 przegląd (<i>Bickston 2014</i>) i 2 metaanalizy sieciowe</p>	<p>Część wyników w przeglądzie została przedstawiona łącznie u chorych na WZJG oraz ChLC w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność:</p> <p><u>WED powinien być stosowany w ramach I linii leczenia podtrzymującego u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których wykazano niepowodzenie terapii konwencjonalnej. WED stanowi alternatywę dla terapii inhibitorami TNF-alfa w leczeniu chorych na WZJG (powinien być rozpatrywany w I linii). W 52. tygodniu badania <i>GEMINI I</i>, remisję kliniczną odnotowano u 41,8% chorych stosujących WED co 8 tygodni oraz u 15,9% chorych stosujących PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W populacji ogólnej WED jest dobrze tolerowany. Liczba zdarzeń niepożądanych w grupie WED i PLC jest porównywalna. Potwierdzają to dane dotyczące</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					<p>długoterminowego bezpieczeństwa stosowania. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u chorych na ChLC i WZJG biorących udział w długoterminowym badaniu bezpieczeństwa <i>GEMINI LTS</i> to: ból głowy (6%), zapalenie nosogardzieli (4%), nudności (4%), ból stawów (4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (3%) oraz zmęczenie (3%). Nie zarejestrowano żadnego przypadku wystąpienia PML.</p>
<i>Burger 2015</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy). AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IB</p>	<p>Bazy: PubMed (data przeszukania: brak, przeszukanie objęło lata 2008-2015).</p>	<p>Przegląd obejmuje sposoby leczenia WZJG o różnym stopniu nasilenia, szczególnie podkreślając wyzwania związane z leczeniem chorych, u których występuje steroidooporność.</p>	<p>Włączono sumarycznie 36 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy oraz 18 przeglądów i 8 metaanaliz.</p>	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>W dwóch badaniach RCT po roku u ponad 40% chorych kontynuujących terapię WED utrzymywał się stan remisji, w porównaniu z 16% chorych, którzy po uzyskaniu remisji w wyniku leczenia WED, w leczeniu podtrzymującym stosowali PLC. Znamienne większa była też liczba chorych, którzy utrzymywali stan remisji bez dodatkowego stosowania steroidów. W badaniu <i>GEMINI I</i> udowodniono skuteczność WED w leczeniu chorych na WZJG, którzy nie byli leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> częstość występowania zdarzeń niepożądanych (szczególnie zakażeń oraz reakcji w miejscu podania) była podobna między grupami WED oraz PLC. WED jest dobrze tolerowany nawet przez chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń.</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
Cohen 2014	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy). AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IB	Bazy: PubMed (data przeszukania: brak, przeszukanie objęło lata 2010-2013), dodatkowo: Google Scholar.	Przegląd na podstawie RCT, badań otwartych oraz praktyki klinicznej, stanowiący dyskusję dotyczącą farmakokinetyki oraz skuteczności 7 leków biologicznych, w tym WED, stosowanych w leczeniu chorób zapalnych jelit.	Włączono 43 badania: 32 badania RCT (w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy) oraz 21 badań otwartych.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Skuteczność: Na podstawie danych pochodzących z badań RCT stwierdzono większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z PLC u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG po uprzednim niepowodzeniu leczenia m.in. kortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi. W badaniu <i>GEMINI I</i> w 52. tyg.: remisję kliniczną uzyskano u 42% vs 16% chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Przeciwciała przeciw leкови co najmniej raz w czasie 52 tygodni wystąpiły u 3,7% chorych. U 1% chorych przeciwciała utrzymywały się długotrwale.
Cote-Daigneault 2015	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IB	Bazy: PubMed (data przeszukania: wrzesień 2014)	Analiza wyników badań randomizowanych oceniających skuteczność leków biologicznych w leczeniu chorób zapalnych jelit o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	Sposób opisu przeglądu nie umożliwia identyfikacji liczby włączonych publikacji, niemniej jednak w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Skuteczność: Na podstawie wyników otrzymanych w badaniu <i>GEMINI I</i> u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazano większą skuteczność WED stosowanego co 8 tygodni w porównaniu z PLC w odniesieniu do remisji klinicznej po 52 tyg. (41,8% vs 15,9% chorych) i trwałej odpowiedzi klinicznej (56,6% vs 23,8% chorych). Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano także dla wygojenia się błony śluzowej po 52 tyg., tj. 51,6% vs 19,8%.

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
Jin 2015	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: Medline, Embase, Cochrane oraz Google Scholar (data przeszukania: 31 lipca 2013).	Ocena efektywności oraz bezpieczeństwa WED w leczeniu WZJG.	Włączono 3 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność: W porównaniu z PLC leczenie WED było skuteczniejsze w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz remisji klinicznej. W badaniu <i>GEMINI I</i> parametr OR dla remisji klinicznej w porównaniu WED vs PLC wyniósł 2,60 (95% CI: 1,75; 3,86). Dla remisji klinicznej parametr OR wyniósł 3,56 (95% CI: 1,71; 7,44). Różnica między WED a PLC dla powyższych punktów końcowych była istotna statystycznie na korzyść WED.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie WED była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z PLC, parametr OR dla tego punktu końcowego wyniósł 0,33 (95%CI: 0,21; 0,52). W analizie wrażliwości nie odnotowano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>
LeBlanc 2015	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: PubMed, Medline, Embase oraz CENTRAL (Cochrane Library), dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne i referencje (data przeszukania: 9 września 2015).	Ocena wpływu terapii lekami biologicznymi na jakość życia u dorosłych chorych na WZJG.	Włączono 9 badań RCT (30 publikacji), w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność: Wśród chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim istotnie kliniczna poprawa jakości życia występowała znamienne statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC w 52. tyg. Stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia opisaną wskaźnikiem IBDQ (o co najmniej 16 pkt w porównaniu z wartością</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					<p>początkową) po 52 tyg. leczenia (64% vs 38% chorych odpowiednio w grupie WED i PLC). Odnotowano również istotnie statystycznie wyższe wyniki uzyskane w kwestionariuszu SF-36 przez chorych otrzymujących WED co 8 tygodni względem PLC (MD=3,40; 95% CI: 1,56; 5,24). Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść WED. Co więcej różnica ta zdaje się być klinicznie istotna – minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 wynosi 3 pkt. Ze względu na niewystarczającą liczbę chorych uwzględnionych w ocenie tego parametru lub ze względu na bazowanie na zmiennych rzadkich, jakość dowodów dla wskazanych punktów końcowych określono jako średnią.</p>
Lin 2015	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: Medline, Embase, Excerpta Medica dataBASE, CENTRAL (Cochrane Library) oraz Google Scholar (data przeszukania: 31 października 2013).	Ocena i porównanie bezpieczeństwa oraz skuteczności leków biologicznych tzw. antagonistów integraliny α4β7 w leczeniu chorób zapalnych jelit.	Ogólnie włączono 10 badań RCT (4 dotyczyły WZJG, 6 dotyczyło ChLC), w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> wykazano istotną statystycznie przewagę terapii WED w porównaniu z PLC w odniesieniu do uzyskania stanu remisji klinicznej (OR=3,56; 95% CI: 1,62; 7,86) oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie (OR=2,60, 95% CI 1,66; 4,09).</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> nie stwierdzono istotnej różnicy w występowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych w grupie WED w porównaniu z grupą PLC. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały: zaostrzenie objawów WZJG oraz ból głowy. Brak przypadków rozwoju PML jest niewątpliwą zaletą WED w porównaniu</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					z ryzykiem jakie niesie stosowanie np. natalizumabu. WED był dobrze tolerowany przez chorych na WZJG.
<i>Luthra 2015</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: Medline, Embase, Embase Classic, CENTRAL (Cochrane Library) oraz Cochrane IBD Group Specialised Trials Register (data przeszukania: grudzień 2014).	Ocena częstości występowania zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów złośliwych u dorosłych z zapalnymi chorobami jelit podczas leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko integrynie w badaniach kontrolowanych PLC.	Włączono 12 badań RCT, z czego 5 we wskazaniu WZJG, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Profil bezpieczeństwa: Leczenie zapalnych chorób jelit przeciwciałami skierowanymi przeciwko integrynom, których działanie jest ograniczone wyłącznie do jelita (WED) powodowało nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w szczególności, jeśli leczenie trwało długo (≥52 tyg.). Nie stwierdzono natomiast zwiększenia względnego ryzyka w odniesieniu do zachorowań na nowotwory złośliwe. W badaniu <i>GEMINI I</i> nie odnotowano zakażeń oportunistycznych w grupach WED i PLC. Nowotwór złośliwy rozpoznano u 1 chorego (0,4%) z grupy WED oraz 2 chorych z grupy PLC (1,6%).
<i>Mosli 2015</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: Pubmed, Medline, Embase, CENTRAL (Cochrane Library) oraz Cochrane IBD/FBD ²² Group Specialised Trials Register, abstrakty konferencyjne i inne	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym remisję u dorosłych chorych na WZJG.	Włączono 4 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Skuteczność: Stwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność WED w porównaniu z PLC w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego. Terapia WED skutkowała znamiennej

²² choroby zapalne jelit oraz zaburzenia czynności jelit

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		przeglądy (data przeszukania: 15 czerwca 2014).			<p>statystycznie poprawą jakości życia chorych. W badaniu <i>GEMINI 1</i> po 52 tyg. w stanie remisji pozostawało 43% chorych kontynuujących terapię podtrzymująca WED oraz 16% chorych, którym podawano PLC (różnica między grupami była istotna statystycznie). Ponadto 54% chorych w grupie WED oraz 20% chorych w grupie PLC pozostawało w remisji endoskopowej, co wskazywało na istotną statystycznie przewagę WED. W porównaniu z PLC odnotowano istotną statystycznie korzyść ze stosowania WED dotyczącą jakości życia chorych. Wyższy wynik w skali IBDQ odnotowano w 52. tyg. u statystycznie większej liczby chorych otrzymujących WED.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Profil bezpieczeństwa leczenia WED był porównywalny z podawaniem PLC. Wśród uczestników badania <i>GEMINI 1</i> najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in. zaostrzenie objawów WZJG, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych. Brak przypadków wystąpienia PML pozwala przypuszczać, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia jest znikome.</p>
<i>Bickston 2014</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: PubMed, Medline, Embase oraz Central Cochrane Library (data przeszukania: 15 czerwca 2014), dodatkowo przeszukane referencje, abstrakty	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania WED w ramach indukcji oraz leczenia podtrzymującego u chorych na WZJG (zestawienie RCT porównujących WED	Włączono 4 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Wykazano istotną statystycznie przewagę WED nad PLC u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przypadku indukcji remisji i odpowiedzi klinicznej oraz remisji w ocenie endoskopowej. Po 52 tyg. odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść WED w zapobieganiu</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		konferencyjne (American Gastroenterological Association, British Society of Gastroenterology, American College of Gastroenterology), kontakt z autorami trwających badań oraz ekspertami.	vs PLC lub WED vs inna terapia).		<p>nawrotom klinicznym choroby oraz nawrotom w ocenie endoskopowej. W badaniu <i>GEMINI 1</i> po 52 tyg. nawrót objawów choroby nastąpił u 57% chorych w grupie WED i 84% chorych w grupie PLC. Nawrót w ocenie endoskopowej po 52 tyg. odnotowano u 46% w grupie WED i 80% w grupie PLC.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między WED a PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Utrata chorych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych była niemal dwukrotnie wyższa w grupie PLC, co związane zapewne było z częściej występującym pogorszeniem się stanu zdrowia niż w grupie WED. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaostrzenie objawów choroby, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból stawów, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, kaszel, niedokrwistość, ból brzucha, zmęczenie i grypa.</p>
<i>Danese 2014</i>	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: Medline, Embase oraz Cochrane Library (data przeszukania: 31 grudnia 2013), a także strony EMA, FDA oraz ClinicalTrials.gov.	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w ramach indukcji oraz leczenia podtrzymującego u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie	Włączono 8 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki oceny bezpieczeństwa WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Nie wykonano metaanalizy do oceny skuteczności leczenia podtrzymującego ze względu na zróżnicowaną metodykę badań.</p> <p>Dla WED stosowanego co 8 tygodni wykazano większą skuteczność niż dla PLC w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi klinicznej (OR=5,19 [95% CI: 2,59; 10,42] oraz remisji klinicznej (OR=3,61 [95% CI: 1,74; 7,48]).</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
			stosowali wcześniej leczenia biologicznego.		<p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Porównywalne bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych wśród chorych na WZJG zostało potwierdzone podobną liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC. Przykładowo mediana dla ciężkich zdarzeń niepożądanych przyjęła wartość 107 przypadków na 1000 chorych dla leków biologicznych oraz 123 przypadki na 1000 chorych dla PLC. Profil bezpieczeństwa WED porównano z profilem bezpieczeństwa ADA, INF oraz GOL. Wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych leczonych WED wynosił 61,7% oraz 70,1%, 84,7% i 48,9% odpowiednio w grupach leczonych ADA, INF i GOL, natomiast wskaźnik występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił odpowiednio 5,5%, 8,8%, 16,1% i 6,4%. Wskaźnik występowania zakażeń wynosił 44,1%, 32,7%, 35,5% i 20,4% odpowiednio w grupach WED, ADA, INF oraz GOL, a ciężkich zakażeń 1,3%, 1,6%, 2,1% i 1,2%.</p>
Kawalec 2014	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: PubMed, Embase oraz Central (Cochrane Library) (data przeszukania: 27 grudnia 2013) Dodatkowo: Cochrane IBD/FBD Review Group Specialized Trials Register, strony organizacji British Society of Gastroenterology,	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych u dorosłych chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Włączono 8 badań RCT, w tym badanie GEMINI 1 spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>W badaniu GEMINI 1 stwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność leczenia WED w porównaniu z PLC w ramach całego okresu trwania badania w odniesieniu do remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej (RB odpowiednio równe 173% oraz 192%).</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W czasie całego okresu trwania badania zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością wśród chorych otrzymujących WED i PLC. Ciężkie zdarzenia</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		ECCO ²³ , strony ClinicalTrials.gov.			niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC ²⁴ .
<i>Nanau 2014</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IB	Bazy: Pubmed, dodatkowo Google Scholar (data przeszukania: rok 2014).	Przedstawienie aktualnych danych oraz ocena ryzyka występowania zakażeń w trakcie terapii lekami biologicznymi w leczeniu chorób zapalnych jelit.	Sposób opisu przeglądu nie umożliwia identyfikacji liczby włączonych publikacji. Włączono badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Profil bezpieczeństwa: Stosowanie leków biologicznych w leczeniu chorób zapalnych jelit wywołuje częste działania niepożądane w postaci zakażeń bakteryjnych i wirusowych. W badaniu <i>GEMINI I</i> nie odnotowano jednak wystąpienia ciężkich zakażeń, włącznie z PML u uczestniczących w badaniu chorych na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.
<i>Smith 2014</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Bazy: Embase, Medline, ClinicalTrials.gov (data przeszukania: czerwiec 2014), referencje odnalezionych publikacji.	Ocena własności farmakologicznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania WED w leczeniu chorych na WZJG oraz ChLC.	Włączono badania I, II i III fazy, w tym 3 badania RCT (III fazy) dotyczące skuteczności WED w porównaniu z PLC, m.in.: badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki oceny bezpieczeństwa WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego. Skuteczność: Na podstawie wyników otrzymanych w badaniu <i>GEMINI I</i> u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wykazano większą skuteczność WED stosowanego co 8 tygodni w porównaniu z PLC w odniesieniu do częstości występowania remisji klinicznej po 52 tyg. (tj. 41,8% vs 15,9% chorych).

²³ ECCO – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita

²⁴ wynik dla metaanalizy badania *GEMINI I* oraz badania oceniającego dawkę inną niż zalecana w ChPL

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	AOTMIT: IB				<p>Wskazuje to skuteczność WED w zakresie podtrzymywania remisji klinicznej u chorych na WZJG.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>WED jest lekiem dobrze tolerowanym i na podstawie dostępnych danych nie niesie ze sobą ryzyka wystąpienia PML. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami chorych otrzymującymi WED lub PLC.</p>
Wang 2014	Cook: 5/5 AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego AOTMIT: IA	Bazy: Medline, Embase, oraz Cochrane Library (data przeszukania: maj 2014.	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED w leczeniu zapalnych chorób jelit.	Włączono 6 badań RCT, w tym badanie GEMINI 1 spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki oceny WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Większą skuteczność w porównaniu z PLC wykazano dla WED stosowanego przez cały okres trwania badania w odniesieniu do częstości występowania remisji klinicznej i trwałej remisji klinicznej.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Metaanaliza badań klinicznych, w których oceniano WED w leczeniu chorych na WZJG wykazała brak istotniej statystycznie różnicy w odniesieniu do liczby i rodzaju występujących zdarzeń niepożądanych między grupami WED oraz PLC.</p>

7.7. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Tabela 47.

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

Domena*		Publikacja							
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE							
		<i>BSG 2019</i>	<i>Dignass 2019</i>	<i>Moćko 2017</i>	<i>Bonovas 2016</i>	<i>Moćko 2016</i>	<i>Shah 2016</i>	<i>Shahidi 2016</i>	<i>Shahidi 2016a</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

Domena*		Publikacja							
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE							
		<i>BSG 2019</i>	<i>Dignass 2019</i>	<i>Moćko 2017</i>	<i>Bonovas 2016</i>	<i>Moćko 2016</i>	<i>Shah 2016</i>	<i>Shahidi 2016</i>	<i>Shahidi 2016a</i>
	niezależnie przez 2 analityków?								
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były</u>	n/d	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	n/d	n/d

Domena*		Publikacja							
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE							
		<i>BSG 2019</i>	<i>Dignass 2019</i>	<i>Moćko 2017</i>	<i>Bonovas 2016</i>	<i>Moćko 2016</i>	<i>Shah 2016</i>	<i>Shahidi 2016</i>	<i>Shahidi 2016a</i>
	<u>odpowiednie?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)								
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)	n/d	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang.</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	n/d	n/d

Domena*		Publikacja							
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE							
		<i>BSG 2019</i>	<i>Dignass 2019</i>	<i>Moćko 2017</i>	<i>Bonovas 2016</i>	<i>Moćko 2016</i>	<i>Shah 2016</i>	<i>Shahidi 2016</i>	<i>Shahidi 2016a</i>
	<u>publication bias</u>) 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	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak
	Jakość przeglądu systematycznego	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

Tabela 48.

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

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Vickers 2016</i>	<i>Bressler 2015</i>	<i>Bryant 2015</i>	<i>Burger 2015</i>	<i>Cohen 2014</i>	<i>Cote-Daigneault 2015</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		Vickers 2016	Bressler 2015	Bryant 2015	Burger 2015	Cohen 2014	Cote-Daigneault 2015
	<u>opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>						
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		Vickers 2016	Bressler 2015	Bryant 2015	Burger 2015	Cohen 2014	Cote-Daigneault 2015
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	Nie	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak

Domena*	Publikacja					
	Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
	<i>Vickers 2016</i>	<i>Bressler 2015</i>	<i>Bryant 2015</i>	<i>Burger 2015</i>	<i>Cohen 2014</i>	<i>Cote-Daigneault 2015</i>
Jakość przeglądu systematycznego	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

Tabela 49.

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

1.	Domena*	Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Jin 2015</i>	<i>LeBlanc 2015</i>	<i>Lin 2015</i>	<i>Luthra 2015</i>	<i>Mosli 2015</i>	<i>Bickston 2014</i>
	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Jin 2015</i>	<i>LeBlanc 2015</i>	<i>Lin 2015</i>	<i>Luthra 2015</i>	<i>Mosli 2015</i>	<i>Bickston 2014</i>
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	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)	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono</u>	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Jin 2015</i>	<i>LeBlanc 2015</i>	<i>Lin 2015</i>	<i>Luthra 2015</i>	<i>Mosli 2015</i>	<i>Bickston 2014</i>
	<u>potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>						
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

Tabela 50.
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 4

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		<i>Danese 2014</i>	<i>Kawalec 2014</i>	<i>Nanau 2014</i>	<i>Smith 2014</i>	<i>Wang 2014</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
n3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		<i>Danese 2014</i>	<i>Kawalec 2014</i>	<i>Nanau 2014</i>	<i>Smith 2014</i>	<i>Wang 2014</i>
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	Tak	n/d	n/d	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	Nie	n/d	n/d	Nie
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz</u>	Nie	Nie	n/d	n/d	Nie

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		<i>Danese 2014</i>	<i>Kawalec 2014</i>	<i>Nanau 2014</i>	<i>Smith 2014</i>	<i>Wang 2014</i>
	<u>przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>					
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

Tabela 51.

Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 5

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Chateau 2019</i>	<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	<i>Bonovas 2018</i>	<i>Pachos 2018</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Trigo-Vicente 2018</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Chateau 2019</i>	<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	<i>Bonovas 2018</i>	<i>Pachos 2018</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Trigo-Vicente 2018</i>
	uwzględnianych podczas selekcji publikacji?						
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Chateau 2019</i>	<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	<i>Bonovas 2018</i>	<i>Pachos 2018</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Trigo-Vicente 2018</i>
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)	n/d	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	n/d	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

Tabela 52.
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 6

Domena*		Publikacja		
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE		
		<i>Vermeire 2018</i>	<i>Cholapranee 2017</i>	<i>Kokkinidis 2017</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS?	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Tak	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak

Domena*		Publikacja		
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE		
		<i>Vermeire 2018</i>	<i>Cholapranee 2017</i>	<i>Kokkinidis 2017</i>
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Nie	Tak	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	Tak	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	Nie	Nie
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Nie	Nie	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Nie	Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz</u>	n/d	Nie	Nie

Domena*		Publikacja		
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE		
		<i>Vermeire 2018</i>	<i>Cholapranee 2017</i>	<i>Kokkinidis 2017</i>
	<u>przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>			
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Nie
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

7.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.8.1. Badanie GEMINI I

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)

METODYKA

Badanie fazy III, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (kohorta 1). Dodatkowo, aby spełnić wymagania dotyczące wielkości próby w czasie fazy leczenia podtrzymującego, do badania zakwalifikowano dodatkowo chorych do kohorty 2. Chorzy stosowali wedolizumab w taki sam sposób, jak chorzy z kohorty 1., jednak leczenie nie było zaślepienie.

W związku z kryterium populacji, interwencji oraz komparatora, w analizie uwzględniono następujące dane:

- ⊗ w ocenie skuteczności – wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, umożliwiające ocenę chorych stosujących WED przez cały czas trwania badania względem chorych, którzy przerwali leczenie WED, a następnie otrzymywali PLC: grupa WED/WED oraz grupa WED/PLC dla 52 tyg. Wyniki przedstawiono jedynie dla analizowanych podgrup (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) leczonych wedolizumabem w dawce co 8 tyg. (nie uwzględniono wyników dla grup leczonych wedolizumabem w dawce co 4 tyg. oraz wyników dla fazy indukcji). Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji *Feagan 2017a* i *Feagan 2017b*;
- ⊗ w ocenie bezpieczeństwa – ze względu na brak wyników dot. oceny profilu bezpieczeństwa WED/WED względem WED/PLC w rozważanych podgrupach chorych, przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, umożliwiające ocenę chorych stosujących WED przez cały czas trwania badania względem chorych, którzy otrzymywali PLC: grupa WED/WED oraz grupa PLC/PLC dla 52 tyg. na podstawie publikacji *Feagan 2017b*. W publikacji *Feagan 2017b* wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa przedstawione dla wskazanych podgrup chorych odnoszą się do obu schematów dawkowania (tj. dla chorych otrzymujących wedolizumab co 4 i co 8 tyg. w ramach terapii podtrzymującej). W celu uzupełnienia danych dot. bezpieczeństwa WED stosowanego co 8 tygodni, w załączniku 7.1 uwzględniono wyniki dla populacji ogólnej na podstawie publikacji *Feagan 2013* i *EMA 2014*.

Publikacje *Feagan 2017a* i *Feagan 2017b* obejmowały wyniki z analizy *post-hoc*.

Opis metody randomizacji: tak, **indukcja:** randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji względem dwóch czynników: jednoczesnej terapii glikokortykosteroidami oraz jednoczesnej terapii lekami immunosupresyjnymi lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa, z zastrzeżeniem, iż liczba biorących udział w badaniu chorych leczonych w przeszłości inhibitorami TNF-alfa nie może przekroczyć 50%; **leczenie podtrzymujące:** randomizację prowadzono centralnie, z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji względem 3 czynników: wyjściowej kohorty, jednoczesnej terapii glikokortykosteroidami oraz jednoczesnej terapii lekami immunosupresyjnymi lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa.

Chorych przydzielono do leczenia w ramach indukcji zgodnie z poniższym schematem:

- ⊗ kohorta 1 – 374 chorych włączonych do badania w ramach leczenia indukcyjnego randomizowano w proporcji 3:2 do grup otrzymujących odpowiednio wedolizumab w dawce 300 mg lub placebo w tygodniu 0. oraz 2.
- ⊗ kohorta 2 – dodatkowo, aby spełnione zostały wymagania związane z wielkością próby dla fazy leczenia podtrzymującego do badania włączono dodatkowo 521 chorych, którym podawano wedolizumab w dawce 300 mg w tygodniu 0. oraz 2. w sposób niezaślepiony;

W ramach trwającego do 52 tygodnia leczenia podtrzymującego (czas liczony łącznie z leczeniem indukcyjnym) randomizowano chorych z kohort 1 i 2, u których w tygodniu 6. odnotowano odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem. Randomizację przeprowadzono w proporcji 1:1:1 do grup otrzymujących odpowiednio:

- ⊗ wedolizumab co 8 tygodni (placebo podawane między dawkami WED, dla zachowania zaślepienia);
- ⊗ wedolizumab co 4 tygodnie;
- ⊗ placebo.

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)
Zaślepienie:

- w ramach indukcji – zaślepienie podwójne dla kohorty 1 (zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel ośrodka, z wyjątkiem osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku), brak zaślepienia dla kohorty 2 leczonej wedolizumabem;
- w ramach leczenia podtrzymującego – zaślepienie grup WED co 4 tyg., WED co 8 tyg. i PLC (zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel ośrodka, z wyjątkiem osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku), dla chorych niewykazujących odpowiedzi po 6 tygodniach leczenia WED w ramach indukcji, ale w ramach leczenia podtrzymującego leczonych WED – brak zaślepienia;

Opis metody zaślepienia: wedolizumab i placebo podawano w zamaskowanych opakowaniach, podano także informację, że PLC podawano między dawkowaniem wedolizumabu w ramach leczenia podtrzymującego u chorych przydzielonych do leczenia wedolizumabem co 8 tygodni;

Opis utraty chorych z badania:

W publikacji *Feagan 2017b* wskazano, iż spośród 895 chorych włączonych do badania, u 74 (8,3%) chorych (po 15 (1,7%) chorych z grupy PLC i WED z kohorty 1 oraz 44 (4,9%) chorych z grupy WED z kohorty 2) odnotowano wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF-alfa, ale nie stwierdzono niepowodzenia tej terapii, przez co zostali oni wykluczeni z analizy.

Indukcja:
Kohorta 1:

Grupa WED: utracono 7 (3,1%) z 225 chorych, w tym 4 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,4%) w wyniku naruszenia protokołu.

Grupa PLC: utracono 14 (9,4%) z 149 chorych, w tym 5 (3,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,7%) w wyniku naruszenia protokołu.

Kohorta 2:

Grupa WED: utracono 36 (6,9%) z 521 chorych, w tym 14 (2,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, 8 (1,5%) chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (1,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (1,2%) w wyniku naruszenia protokołu oraz 1 (0,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji.

Leczenie podtrzymujące:

Grupa WED co 8 tyg.: utracono 45 (36,9%) ze 122 chorych, w tym 31 (25,4%) z powodu braku skuteczności, 7 (5,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji.

Grupa PLC: utracono 78 (61,9%) z 126 chorych, w tym 61 (48,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, 15 (11,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 2 (1,6%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 211 (w tym w 15, w których przerwano proces rekrutacji chorych do badania), 34 kraje (m.in. Australia, Kanada, Dania, Litwa, Polska, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania);

Okres obserwacji: 52 tygodnie;

Analiza statystyczna: $p \leq 0,05$ oraz analiza opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek 18-80 lat;
- aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania;
- wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2 w czasie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia;
- zmiany chorobowe występujące na odcinku wynoszącym co najmniej 15 cm od brzegu odbytu;
- udokumentowane wystąpienie w ciągu 5 lat poprzedzających kwalifikację do badania niepowodzenia (brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych) co najmniej jednej z terapii wskazanych poniżej;

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)

- glikokortykosteroidy*;
- leki immunosupresyjne (azatiopryna $\geq 1,5$ mg/kg, 6-merkaptopuryna $\geq 0,75$ mg/kg) (**);
- inhibitory TNF-alfa (infliksymab) (***)

W ośrodkach w Stanach Zjednoczonych włączano chorych, jeśli wystąpiło u nich niepowodzenie leczenia lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami TNF-alfa; chorzy po niepowodzeniu leczenia jedynie glikokortykosteroidami nie byli włączani.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie inhibitorów TNF-alfa w ciągu 60 dni poprzedzających włączenie do badania;
- stosowanie cyklosporyny, talidomidu lub leków będących w fazie badań w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania;
- wcześniejsza terapia wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem;
- toksyczne rozdęcie okrężnicy; ropień w jamie brzusznej, objawowe zwężenie okrężnicy, stomia, przebyte kolektomia;
- zwiększone ryzyko powikłań zakaźnych (np. w wyniku przebytego w ostatnim czasie zakażenia ropnego, obecności patogenów jelitowych w badaniu kału, aktywnej lub utajonej gruźlicy, niedoborów odporności, zapalenia wątroby typu B lub C lub przyjęcia żywej szczepionki);
- klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych;
- ciąża lub karmienie piersią;
- niestabilna lub niepoddająca się kontroli choroba;
- wysokie prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego;
- dysplazja lub gruczolak okrężnicy;
- nowotwór złośliwy;
- chorzy poddani wcześniej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa, u których nie odnotowano niepowodzenia tej terapii (dot. podgrup chorych przedstawionych w publikacji *Feagan 2017b*).

Dane demograficzne
Indukcja – populacja ogólna

Parametr	Kohorta 1		Kohorta 2
	WED	PLC/PLC	WED
Liczba chorych	225	149	521
Mężczyźni, n (%)	132 (58,7)	92 (61,7)	301 (57,8)
Rasa biała, n (%)	183 (81,3)	115 (77,2)	436 (83,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	40,1 (13,1)	41,2 (12,5)	40,1 (13,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	72,4 (17,1)	72,4 (17,6)	74,2 (19,3)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	12 (5,3)	11 (7,4)	32 (6,1)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	68 (30,2)	50 (33,6)	167 (32,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	6,1 (5,1)	7,1 (7,2)	7,2 (6,6)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)	8,5 (1,8)	8,6 (1,7)	8,6 (1,8)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD) [#]	6,0 (1,6)	6,1 (1,5)	6,0 (1,6)
Wynik IBDQ ^{##} , średnia (SD)	125 (35)	126 (34)	121 (32)
Stężenie kalprotektyny, mediana (IQR)/N [μ g/g]	1112 (449; 2931)/ 213	1006 (333; 2943)/ 139	782 (331; 1594)/505
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica		69 (13,2)
	Postać lewostronna		188 (36,1)
	Proksymalne do zagięcia śledzionowego okrężnicy		66 (12,7)
	Cała okrężnica		198 (38,0)
Leczenie	Jedynie glikokortykosteroidy		195 (37,4)

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)						
	Jedynie leki immunosupresyjne	28 (12,4)	18 (12,1)	113 (21,7)		
	Glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne	47 (20,9)	26 (17,4)	76 (14,6)		
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	71 (31,6)	47 (31,5)	137 (26,3)		
	Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (IQR) [mg]	20 (10,0; 25,0)	20 (10,0; 30,0)	20 (10,0; 30,0)		
	Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)	95 (42,2)	73 (49,0)	263 (50,5)		
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Ogółem	82 (36,4)/225	63 (42,3)/149	222 (42,6)/521		
	Niewystarczająca odpowiedź	44 (53,7)/82	29 (46,0)/63	103 (46,4)/222		
	Utrata odpowiedzi	32 (39,0)/82	26 (41,3)/63	83 (37,4)/222		
	Nietolerancja	6 (7,3)/82	8 (12,7)/63	36 (16,2)/222		
	Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]	125,2 (19,6)	123,7 (19,6)	124,9 (119,5)		
	Liczba białych krwinek, średnia (SD) $\times 10^9/l$	8,2 (3,1)	8,7 (3,3)	8,6 (3,2)		
Indukcja – podgrupy chorych wyodrębnione ze względu na uprzednią terapię inhibitorami TNF-alfa^{^^}						
Parametr	Kohorta 1				Kohorta 2	
	WED		PLC/PLC		WED	
	Niepowodzenie leczenia standardowego ²⁵	Niepowodzenie inh. TNF-alfa ²⁶	Niepowodzenie leczenia standardowego	Niepowodzenie inh. TNF-alfa	Niepowodzenie leczenia standardowego	Niepowodzenie inh. TNF-alfa
Liczba chorych	130	82	76	63	258	222
Mężczyźni, n (%)	69 (53,1)	50 (61,0)	47 (61,8)	35 (55,6)	151 (58,5)	122 (55,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,7 (13,1)	39,7 (12,5)	40,5 (11,7)	41,8 (13,1)	40,6 (13,6)	40,2 (13,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	69,2 (16,6)	74,9 (17,0)	70,0 (18,8)	74,2 (16,4)	72,7 (19,4)	75,3 (19,8)

²⁵ chorzy, którzy nie stosowali wcześniej leczenia inhibitorem TNF-alfa (chorzy zaklasyfikowani na podstawie danych zarejestrowanych w IVRS podczas badań przesiewowych i podczas włączenia do badania)

²⁶ chorzy, u których odnotowano niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa (chorzy zaklasyfikowani na podstawie danych odnotowanych w CRF w tygodniu 0. badania jako chorzy z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie, utratą odpowiedzi na leczenie lub nietolerancją na wcześniej stosowane inhibitory TNF-alfa (u 1 chorego mogła wystąpić więcej niż 1 przyczyna niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa); chorych, u których nie odnotowano wcześniejszej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa w IVRS, a dla których odnotowano niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa w CRF, uwzględniono w obu podgrupach – ostatecznie było to 10 chorych (5, 2 i 3 chorych odpowiednio z grupy PLC, WED kohorta 1 i WED kohorta 2)

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)							
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,1 (4,7)	25,6 (5,0)	24,3 (5,7)	25,0 (4,5)	25,1 (6,2)	25,5 (6,1)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		7 (5,4)	4 (4,9)	7 (9,2)	1 (1,6)	17 (6,6)	15 (6,8)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		5,8 (5,2)	6,4 (5,0)	6,1 (6,4)	8,0 (7,6)	6,4 (6,2)	8,0 (7,0)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,4 (1,8)	8,7 (1,8)	8,5 (1,5)	8,6 (1,9)	8,5 (1,7)	8,6 (1,8)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		2357 (3595)	3008 (4270)	2714 (3408)	2196 (3256)	1493 (1980)	1306 (1604)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica	14 (10,8)	10 (12,2)	10 (13,2)	8 (12,7)	43 (16,7)	23 (10,4)
	Postać lewostronna	66 (50,8)	19 (23,2)	35 (46,1)	20 (31,7)	99 (38,4)	76 (34,2)
	Rozległe zapalenie	14 (10,8)	10 (12,2)	7 (9,2)	9 (14,3)	33 (12,8)	24 (10,8)
	Cała okrężnica	36 (27,7)	43 (52,4)	24 (31,6)	26 (41,3)	83 (32,2)	99 (44,6)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	42 (32,3)	30 (36,6)	28 (36,8)	27 (42,9)	98 (38,0)	81 (36,5)
	Jedynie leki immunosupresyjne	24 (18,5)	5 (6,1)	10 (13,2)	6 (9,5)	68 (26,4)	37 (16,7)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	31 (23,8)	13 (15,9)	16 (21,1)	8 (12,7)	33 (12,8)	33 (14,9)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	33 (25,4)	34 (41,5)	22 (28,9)	22 (34,9)	59 (22,9)	71 (32,0)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]		20,0 (2,5; 40,0)	20,0 (5,0; 30,0)	20,0 (5,0; 40,0)	15,0 (5,0; 30,0)	20,0 (0,6; 80,0)	20,0 (1,0; 176,3)
Niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa ^s , n (%)	Niewystarczająca odpowiedź	n/d	44 (53,7)	n/d	29 (46,0)	n/d	103 (46,4)
	Utrata odpowiedzi	n/d	32 (39,0)	n/d	26 (41,3)	n/d	83 (37,4)
	Nietolerancja	n/d	6 (7,3)	n/d	8 (12,7)	n/d	36 (16,2)
Leczenie podtrzymujące – populacja ogólna ^{ss}							
Parametr	Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.			Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.			
	WED co 8 tyg.	WED co 4 tyg.	WED/PLC	WED co 4 tyg.			
Liczba chorych	122	125	126	373			
Mężczyźni, n (%)	70 (57,4)	68 (54,4)	69 (54,8)	226 (60,6)			
Rasa biała, n (%)	104 (85,2)	101 (80,8)	101 (80,2)	313 (83,9)			
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,0 (13)	38,6 (14)	40,3 (14)	40,3 (13)			
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	78,2 (19)	71,8 (17)	74,7 (20)	72,4 (18)			

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)					
BMI ²⁷ , średnia (SD) [kg/m ²] [^]		26,8 (6,3)	24,5 (4,7)	25,8 (6,1)	b/d
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		7 (5,7)	8 (6,4)	8 (6,3)	21 (5,6)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		33 (27,0)	35 (28,0)	31 (24,6)	136 (36,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,2 (4,6 [^])	7,6 (7,0 [^])	7,8 (6,9 [^])	6,5 (6)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,4 (1,8)	8,3 (1,7)	8,4 (1,8)	8,7 (1,8)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)		5,9 (1,7)	5,8 (1,5)	5,9 (1,6)	6,2 (1,6)
Ocena w podskali RBS, średnia (SD)/N [^]		1,6 (1,09)/119	1,5 (1,12)/125	1,6 (1,12)/126	b/d
Ocena w podskali SFS, średnia (SE)/N [^]		2,1 (1,09)/119	2,0 (1,12)/125	2,1 (1,12)/126	b/d
Wynik IBDQ ^{##} , średnia (SD)		125 (34)	124 (34)	122 (34)	120 (31)
Stężenie kalprotektyny, mediana (IQR)/N [µg/g]		864 (281; 1727)/117	793 (332; 1654)/117	1071 (331; 2553)/122	852 (385; 1790)/362
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		46 (37,7)	48 (38,4)	39 (31,0)	121 (32,4)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica	18 (14,8)	14 (11,2)	53 (14,2)	53 (14,2)
	Postać lewostronna	51 (41,8)	45 (36,0)	131 (35,1)	131 (35,1)
	Proksymalne do zagięcia śledzionowego okrężnicy	14 (11,5)	14 (11,2)	46 (12,3)	46 (12,3)
	Cała okrężnica	39 (32,0)	52 (41,6)	143 (38,3)	143 (38,3)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	48 (39,3)	48 (38,4)	130 (34,9)	130 (34,9)
	Jedynie leki immunosupresyjne	21 (17,2)	20 (16,0)	73 (19,6)	73 (19,6)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	22 (18,0)	25 (20,0)	52 (13,9)	52 (13,9)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	31 (25,4)	32 (25,6)	118 (31,6)	118 (31,6)
Leki stosowane na początku badania, n (%) [^]	Leki immunosupresyjne	43 (35,2)	45 (36,0)	b/d	b/d
	Glikokortykosteroidy	70 (57,4)	73 (58,4)	b/d	b/d
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (IQR) [mg]		20,0 (12,5; 25,0)	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 30,0)
Inhibitor TNF-alfa		51 (41,8)	46 (41,6)	b/d	b/d

²⁷ wskaźnik masy ciała

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)						
Wcześniejsze stosowane terapie, n (%) [^]	Leki immunosupresyjne	91 (74,6)	99 (79,2)	b/d	b/d	
	Jedynie glikokortykosteroidy	118 (96,7)	122 (97,6)	b/d	b/d	
Wcześniejsze niepowodzenie terapii, n (%) [^]	Inhibitory TNF-alfa	43 (35,2)	40 (32,0)	b/d	b/d	
	Leki immunosupresyjne	56 (45,9)	60 (48,0)	b/d	b/d	
	Jedynie glikokortykosteroidy	19 (15,6)	25 (20,0)	b/d	b/d	
Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		50 (41,0)	52 (41,6)	47 (37,3)	209 (56,0)	
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%) ^{/N}	Ogółem	43 (35,2)/122	40 (32,0)/125	183 (49,1)/373	183 (49,1)/373	
	Niewystarczająca odpowiedź	16 (37,2)/43	17 (42,5)/40	95 (51,9)/183	95 (51,9)/183	
	Utrata odpowiedzi	16 (37,2)/43	15 (37,5)/40	71 (38,8)/183	71 (38,8)/183	
	Nietolerancja	11 (25,6)/43	8 (20,0)/40	17 (9,3)/183	17 (9,3)/183	
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		124,6 (20,0)	124,8 (20,0)	126,5 (18,4)	124,6 (19,6)	
Liczba białych krwinek, średnia (SD) x10 ⁹ /l		8,6 (3,0)	8,5 (3,1)	8,6 (3,3)	8,5 (3,2)	
Leczenie podtrzymujące – podgrupy chorych wyodrębnione ze względu na uprzednią terapię inhibitorami TNF-alfa^{^^^}						
Parametr	WED co 8 tyg.		WED co 4 tyg.		WED/PLC	
	Niepowodzenie leczenia standardowego	Niepowodzenie inh. TNF-alfa	Niepowodzenie leczenia standardowego	Niepowodzenie inh. TNF-alfa	Niepowodzenie leczenia standardowego	Niepowodzenie inh. TNF-alfa
Liczba chorych	72	43	73	40	79	38
Mężczyźni, n (%)	39 (54,2)	24 (55,8)	39 (53,4)	21 (52,5)	45 (57,0)	21 (55,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,0 (13,8)	41,3 (10,9)	38,3 (12,6)	39,9 (18,1)	39,5 (14,2)	41,6 (13,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	76,1 (19,0)	79,1 (18,1)	70,3 (16,9)	72,7 (17,4)	71,3 (18,3)	81,2 (23,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	26,4 (6,3)	27,0 (6,3)	24,1 (4,9)	24,8 (4,6)	24,9 (5,5)	27,4 (7,0)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	4 (5,6)	2 (4,7)	5 (6,8)	3 (7,5)	5 (6,3)	3 (7,9)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	5,8 (4,8)	6,8 (4,5)	7,0 (6,2)	8,1 (7,4)	6,4 (5,6)	9,8 (8,4)

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)							
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,3 (1,8)	8,5 (1,9)	8,2 (1,8)	8,4 (1,6)	8,4 (1,7)	8,2 (1,7)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		1463 (2205)	2428 (3805)	1709 (2931)	1392 (2345)	2474 (3441)	1342 (1595)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytlica i esica	13 (18,1)	5 (11,6)	10 (13,7)	3 (7,5)	8 (10,1)	1 (2,6)
	Postać lewostronna	35 (48,6)	10 (23,3)	27 (37,0)	14 (35,0)	36 (45,6)	15 (39,5)
	Rozległe zapalenie	9 (12,5)	6 (14,0)	11 (15,1)	2 (5,0)	7 (8,9)	5 (13,2)
	Cała okrężnica	15 (20,8)	22 (51,2)	25 (34,2)	21 (52,5)	28 (35,4)	17 (44,7)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	27 (37,5)	21 (48,8)	29 (39,7)	11 (27,5)	28 (35,4)	16 (42,1)
	Jedynie leki immunosupresyjne	18 (25,0)	2 (4,7)	14 (19,2)	5 (12,5)	19 (24,1)	6 (15,8)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	12 (16,7)	5 (11,6)	15 (20,5)	8 (20,0)	15 (19,0)	7 (18,4)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	15 (20,8)	15 (34,9)	15 (20,5)	16 (40,0)	17 (21,5)	9 (23,7)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]		20,0 (2,5; 50,0)	20,0 (2,5; 156,3)	17,5 (0,6; 40,0)	15,0 (5,0; 30,0)	20,0 (2,5; 30,0)	15,0 (5,0; 30,0)
Niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa ^s , n (%)	Niewystarczająca odpowiedź	n/d	16 (37,2)	n/d	17 (42,5)	n/d	19 (50,0)
	Utrata odpowiedzi	n/d	16 (37,2)	n/d	15 (37,5)	n/d	13 (34,2)
	Nietolerancja	n/d	11 (25,6)	n/d	8 (20,0)	n/d	6 (15,8)
INTERWENCJA							

Indukcja remisji:

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

Interwencja kontrolna (kohorta 1): placebo i.v. w tygodniu 0. oraz 2. – ocena po 6 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące^{^^} (od 6. do 50. tygodnia):

Interwencja badana: wedolizumab w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni (placebo podawane co drugą dawkę WED., dla zachowania zaślepienia);

Interwencja kontrolna: placebo i.v. co 4 tygodnie;

Chorzy, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej na leczenie wedolizumabem w 6. tygodniu otrzymywali dalej wedolizumab (300 mg co 4 tygodnie), natomiast chorzy przyjmujący placebo z kohorty 1, kontynuowali terapię placebo przez cały okres obserwacji (52 tygodnie).

Leczenie wspomagające: podawane doustnie aminosalicylany, glikokortykosteroidy (w maksymalnej dawce 30 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) oraz leki immunosupresyjne. W czasie trwania badania dozwolona była także kontynuacja stałej dawki probiotyków, a także leków przeciwbiegunkowych. Mesalazynę lub glikokortykosteroidy w podaniu doodbytniczym odstawiano na 2 tygodnie przed kwalifikacją do badania. Dawkę aminosalicylanów oraz leków immunosupresyjnych utrzymywano na stałym poziomie w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego, dawki glikokortykosteroidów zmniejszono po 6. tygodniu zgodnie z zaplanowanym schematem u chorych wykazujących odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem. Chorzy, którzy nie

GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, EMA 2014, Sandborn 2019)

uzyskali odpowiedzi w 6. tygodniu, rozpoczęli redukcję dawek kortykosteroidów od kolejnej wizyty, od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Redukcja dawek była następująca:

- ⊗ prednizon > 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 5 mg/tydzień do uzyskania 10 mg/dzień;
- ⊗ prednizon ≤ 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) lub jeśli uzyskano dawkę 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 2,5 mg/tydzień aż do całkowitego odstawienia leczenia.

Jeśli chory nie tolerował redukcji dawki kortykosteroidów i występował u niego nawrót objawów klinicznych, dawka kortykosteroidów mogła zostać zwiększona do dawki początkowej stosowanej w czasie indukcji (nie przekraczano dawki początkowej). U takich chorych, w czasie 2 tygodni ponownie próbowano zmniejszyć dawkę. W ośrodkach zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych leki immunosupresyjne podawano jedynie w fazie indukcji (kohorta 1) lub zaniechano ich podawania w czasie kwalifikacji (kohorta 2).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Punkty końcowe oceniane w 52. tygodniu:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ jakość życia
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowane w populacji ogólnej, gdyż jest to niezgodne z zasadami ekstrakcji (w analizie, w załączniku 7.1 przedstawiono jedynie wyniki dot. bezpieczeństwa dla populacji ogólnej, w celu kompleksowej oceny profilu bezp. WED);
- ⊗ punkty końcowe oceniane w krótszym okresie obserwacji niż 52 tygodnie lub dla samego okresu indukcji;
- ⊗ punkty końcowe dot. skuteczności oceniane w grupie chorych otrzymujących WED co 4 tygodnie w ramach leczenia podtrzymującego (ze względu na nieliczne dane dot. oceny bezpieczeństwa uwzględniono wyniki dla obu dawek WED łącznie (co 4 i co 8 tyg.) na podstawie publikacji *Feagan 2017b*),
- ⊗ punkty końcowe przedstawione na nieczytelnych wykresach, których odczytanie wiąże się z wysokim ryzykiem błędu – wykres z fig. 1 z publikacji *Feagan 2013*.

*niepowodzenie leczenia kortykosteroidami definiowano jako 1) utrzymujące się objawy aktywnej choroby, mimo zastosowania co najmniej raz 4-tygodniowego leczenia indukcyjnego ekwiwalentem dawki prednizonu równym 30 mg/dobę przyjmowanym doustnie przez 2 tygodnie lub dożylnie przez 1 tydzień, 2) dwie nieudane próby zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów do dawki 10 mg ekwiwalentu prednizonu, 3) nietolerancja kortykosteroidów stwierdzona w wywiadzie (m.in. wystąpienie zespołu Cushinga, osteopenii, osteoporozy, hiperglikemii, bezsenności, zakażeń)

**niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi definiowano jako 1) utrzymujące się objawy aktywnej choroby, mimo zastosowania co najmniej raz 8-tygodniowej terapii doustną azatiopryną (≥1,5 mg/kg) albo 6-merkaptopuryną (≥0,75 mg/kg), 2) nietolerancja co najmniej jednego leku immunosupresyjnego stwierdzona w wywiadzie (m.in. wystąpienie nudności, wymiotów, bólu brzucha, zapalenie trzustki, nieprawidłowości w wynikach badania czynności wątroby, limfopenia, mutacje genu metylotransferazy tiopuryny, zakażenia)

***niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa definiowano jako 1) utrzymujące się objawy aktywnej choroby, mimo zastosowania co najmniej raz 4-tygodniowej terapii indukcyjnej infliksymabem w podawaniu dożylnym w dawce 5 mg/kg (2 podania w odstępie co najmniej 2 tygodni), 2) nawrót objawów choroby w czasie leczenia podtrzymującego, 3) nietolerancja leczenia infliksymabem stwierdzona w wywiadzie (m.in. wystąpienie reakcji związanych z infuzją, demielinizacji, zastoinowej niewydolności serca, zakażenia)

#podskala Mayo nie uwzględnia wyników badania endoskopowego, obejmuje zakres 0-9 punktów; wyższy wynik oznacza większą aktywność choroby

##kwestionariusz oceny jakości życia w WZJG, skala od 0-224, wyższy wynik świadczy o wyższej jakości życia

^dane demograficzne na podstawie publikacji *Sandborn 2019*

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

^^dane demograficzne na podstawie publikacji *Feagan 2017b*; łączna liczebność chorych w poszczególnych grupach może nie sumować się do wartości odpowiadającej liczbie chorych z poszczególnych grup z populacji ogółem, gdyż populacja ogółem obejmuje także chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF-alfa, u których nie zaobserwowano niepowodzenia terapii tą grupą leków

§dane dla każdego chorego liczono tylko raz, uwzględniając najgorszy uzyskany wynik; nieodpowiednią odpowiedź na leczenie uznano za odpowiedź gorszą niż utrata odpowiedzi na leczenie; utrata odpowiedzi na leczenie została uznana za odpowiedź gorszą niż nietolerancja leczenia

\$\$odstąpiono od przedstawienia charakterystyki chorych z grupy PLC/PLC w czasie leczenia podtrzymującego, gdyż ich charakterystyka odpowiada przedstawionej powyżej w tabeli dla grupy PLC/PLC w fazie indukcji

7.8.2. Badanie *GEMINI LTS*

GEMINI LTS (Loftus 2017, Feagan 2018, Ng 2018, Card 2020, ab konf. Loftus 2017, ab konf. Kaser 2017, ab konf. Vermeire 2019)

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III, międzynarodowe, wielośrodkowe

W analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące bezpieczeństwa*;

Badanie *GEMINI LTS* dotyczyło również chorych na ChLC, jednak z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, nie przedstawiono w niniejszym raporcie żadnych danych na temat tej kohorty;

Główną publikacją do badania jest *Loftus 2017* (wyniki śródkresowe), którą uzupełniono o nowsze dane kliniczne opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej (publikacja *Feagan 2018*** – analiza *post-hoc* częstości występowania zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, publikacja *Ng 2018*** – analiza częstości występowania zakażeń oportunistycznych oraz publikacja *Card 2020*, w której analizowano częstość występowania nowotworów złośliwych u chorych leczonych wedolizumabem ≥ 1 rok, u których nie występowały nowotwory w czasie 1 roku od rozpoczęcia leczenia) oraz o dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodzące z abstraktów konferencyjnych (ab konf. *Vermeire 2019*, ab konf. *Loftus 2017****, ab konf. *Kaser 2017****). Abstrakty konf. *Loftus 2017* i *Kaser 2017* obejmowały wyłącznie chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* (154 chorych);

Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z badania *GEMINI I* (badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w którym chorzy w fazie indukcji otrzymywali WED w dawce 300 mg w tygodniu 0., oraz 2. lub PLC oraz – jako leczenie podtrzymujące – PLC lub WED w dawce 300 mg co 4 lub co 8 tyg.), *C13004* (długoterminowe badanie oceniające bezpieczeństwo WED w dawce 2 lub 6 mg/kg) oraz chorych na WZJG wcześniej nieleczonych WED (w tym chorych z badania *GEMINI I*) spełniających kryteria włączenia do badania;

Opis utraty chorych z badania:

- publikacja *Loftus 2017*: z 894 chorych włączonych do badania i poddanych analizie bezpieczeństwa utracono 343 (38,4%) chorych, w tym 178 (20,0%) chorych w wyniku braku skuteczności oraz 10% chorych z powodów zdarzeń niepożądanych;
- publikacja *Feagan 2018*: b/d;
- publikacja *Ng 2018*: z 894 chorych leczenie przerwało 4 (0,4%) chorych w wyniku zakażeń oportunistycznych, w tym 3 (0,3%) chorych w wyniku ciężkich zakażeń oportunistycznych;
- ab konf. *Loftus 2017* i *Kaser 2017*: do badania włączono 154 (62,3%) z 247 chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie WED w ramach indukcji (6 tyg.), a następnie otrzymywali WED w ramach leczenia podtrzymującego. Leczenie przerwało 54 (35,1%) chorych, w tym 19 (12,3%) chorych z powodu braku utrzymujących się korzyści terapeutycznych oraz 17 (11,0%)[^] chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (w tym 8 (5,2%) chorych z powodu ciężkich działań niepożądanych); 37 (24,0%) chorych w momencie odcięcia danych nie ukończyło 248 tygodni terapii;
- ab konf. *Vermeire 2019*: z 894 chorych utracono 137 (15,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym w wyniku zaostrzenia WZJG 9% chorych;

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;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals Inc. działający pod nazwą handlową Takeda Development Center Americas Inc.;

GEMINI LTS (Loftus 2017, Feagan 2018, Ng 2018, Card 2020, ab konf. Loftus 2017, ab konf. Kaser 2017, ab konf. Vermeire 2019)

Liczba ośrodków: 292 ośrodki (Stany Zjednoczone, Kanada, Austria, Belgia, Bułgaria, Polska, Czechy, Słowacja, Ukraina, Estonia, Łotwa, Holandia, Turcja, Węgry, Rumunia, Rosja, Serbia, Francja, Niemcy, Grecja, Hiszpania, Włochy, Irlandia, Wielka Brytania, Norwegia, Szwecja, Islandia, Szwajcaria, Indie, Izrael, Korea Południowa, Chiny, Tajwan, Singapur, Australia, Nowa Zelandia, Malezja, Afryka Południowa);

Okres obserwacji:

- publikacja *Loftus 2017*: około 100 tygodni w ramach badania *GEMINI LTS* + 52 tyg. w ramach badania *GEMINI I* (łącznie około 2,92 roku). Dane dla analizy śródkresowej pozyskiwano od 22 maja 2009 r., do 27 czerwca 2013 r. (około 49 mies.). Po zakończeniu terapii chorzy podlegali 16-tygodniowemu okresowi obserwacji. Ponadto, bezpieczeństwo oceniano telefonicznie, co 6 mies. w ciągu 2 lat od otrzymania ostatniej dawki leku. Do 27 czerwca 2016 w badaniu nadal uczestniczyło 532 chorych, przy czym 278 chorych jest leczonych WED \geq 100 tyg. (planowana data zakończenia badania: marzec (w państwach, gdzie WED jest dostępny w sprzedaży) lub grudzień 2016 r.);
- publikacja *Feagan 2018*: data odcięcia: 19.05.2015 r. (mediana ekspozycji na WED u chorych na WZJG: 1046 (SD: 688) dni, (około 2,87 lat);
- publikacja *Ng 2018*: data odcięcia: 21.05.2015 r. (b/d na temat mediany ekspozycji na WED);
- publikacja *Card 2020*: 9 lat (od maja 2009 do maja 2018, ostateczne wyniki badania);
- ab konf. *Loftus 2017* i *Kaser 2017*: 5 lat (248 tyg. skumulowanej ekspozycji na WED); data odcięcia: 21.05.2015 r.;
- ab konf. *Vermeire 2019*: 9 lat (ostateczne wyniki badania);

Analiza statystyczna: statystyka opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- aktywna postać WZJG 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 zostali z niego wykluczeni;
 - chorzy z badania *GEMINI I*:
 - chorzy, którzy zakończyli fazę leczenia podtrzymującego;
 - chorzy wykluczeni z badania między 6. a 14. tyg. z powodu pogorszenia objawów choroby (stwierdzony podczas 2 kolejnych wizyt wzrost \geq 3 punktów w częściowej skali Mayo w stosunku do wartości uzyskanych w 6. tyg. badania (lub wzrost do 9 punktów stwierdzony podczas 2 kolejnych wizyt, gdy w 6. tyg. uzyskano wynik $>$ 6 punktów) oraz wynik \geq 5 punktów w częściowej skali Mayo);
 - chorzy wycofani z badania po 14. tyg. z powodu utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie (brak uzyskania odpowiedzi klinicznej (wzrost w częściowej skali Mayo \geq 2 punkty i \geq 25% od wartości wyjściowej do 14. tyg.) oraz wynik \geq 5 punktów w częściowej skali Mayo), pogorszenia objawów choroby lub w przypadku, gdy chorzy wymagali leczenia doraźnego, jednak nie stwierdzono u nich pogorszenia objawów choroby;
 - chorzy na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (od 3 do 9 punktów w częściowej skali Mayo stwierdzone w ciągu 7 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku), nieleczeni wcześniej WED oraz natalizumabem, efalizumabem, rytuksymabem lub niestosujący w ciągu ostatnich 30 dni adalimumabu lub innych badanych leków niebiologicznych stosowanych w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit, albo niestosujący w ciągu ostatnich 60 dni infliksymabu, certolizumabu pegol lub innych zatwierdzonych lub badanych leków biologicznych;

Kryteria wykluczenia:

- stwierdzona w wywiadzie nowa, niestabilna lub niekontrolowana choroba.

Dane demograficzne (publikacja *Loftus 2017*)

Parametr	WED (Chorzy włączeni do analizy skuteczności ^{^^}) – WZJG	
Liczba chorych	865	
Mężczyźni, n (%)	507 (58,6)	
Rasa, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	38 (4,4)
	Inna	812 (93,9)

GEMINI LTS (Loftus 2017, Feagan 2018, Ng 2018, Card 2020, ab konf. Loftus 2017, ab konf. Kaser 2017, ab konf. Vermeire 2019)		
	Nieznana	15 (1,7)
Rejon geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	342 (39,5)
	Europa Zachodnia/Północna	141 (16,3)
	Europa Środkowa	138 (16,0)
	Europa Wschodnia	74 (8,6)
	Azja / Australia / Afryka	170 (19,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,1 (13,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		75,1 (18,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,4 (5,4)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		43 (5,0)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		8,1 (7,0)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)		4,4 (2,9)
Aktywność choroby (ocena w częściowej skali Mayo), n (%)	≥6	362 (41,8)
	≤5 oraz ≥3	238 (27,5)
	≤2	265 (30,6)
Wynik badania endoskopowego – podskala Mayo, n (%)	0	119 (13,8)
	1	153 (17,7)
	2	199 (23,0)
	3	204 (23,6)
	Nieznane	190 (22,0)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica	103 (11,9)
	Postać lewostronna	350 (40,5)
	Postać rozległa (cała okrężnica)	412 (47,6)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		1777 (2657)
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		299 (34,6)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	324 (37,5)
	Jedynie leki immunosupresyjne	206 (23,8)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	63 (7,3)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	398 (46,0)
Dane demograficzne (publikacja Feagan 2018)		
Parametr		WED (WZJG)
Liczba chorych		894
Wiek, średnia (SD) [lata] ^{^^^}		41,2 (13,6)
Mężczyźni, n (%)		522 (58,4)

GEMINI LTS (Loftus 2017, Feagan 2018, Ng 2018, Card 2020, ab konf. Loftus 2017, ab konf. Kaser 2017, ab konf. Vermeire 2019)		
Rasa biała, n (%)		762 (85,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		75,2 (18,1)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%) / N		43 (5,0) / 865
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%) / N		272 (31,4) / 865
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] ^^^		8,0 (6,9)
Czas trwania choroby >7 lat, n (%)		372 (41,6)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)		5,8 (1,8)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa, n (%)	Ogółem	415 (46,4)
	Brak skuteczności	380 (42,5)
Leczenie wspomagające, n (%)	Glikokortykosteroidy	452 (50,6)
	Leki immunosupresyjne	237 (26,5)
	Leki narkotyczne	247 (27,6)
Dane demograficzne (publikacja Card 2020)		
Parametr	Chorzy na WZJG leczenia WED ≥1 rok	Chorzy na WZJG leczenia WED ≥1 rok, u których wystąpił nowotwór złośliwy w okresie obserwacji
Liczba chorych	751	14
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,3 (13,2)	50,5 (12,82)
Mężczyźni, n (%)	420 (55,9)	9 (64,3)
Rasa	Biała	632 (84,2)
	Azjatycka	95 (12,6)
	Inna	24 (3,2)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	8,0 (6,79)	10,5 (9,78)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)	3,8 (2,91)	3,9 (3,34)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	39 (5,2)	0 (0,0)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	218 (29,0)	5 (35,7)
Niepalący (nigdy), n (%)	466 (62,1)	9 (64,3)
Nieznany status dot. palenia/brak danych, n (%)	28 (3,7)	n/d
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa, n (%)	321 (42,7)	8 (57,1)
Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa z jakiegokolwiek powodu, n (%)	290 (38,6)	7 (50,0)
Leczenie wspomagające, n (%)	Leczenie immunomodulujące	204 (27,2)
	Kortykosteroidy	314 (41,8)
		8 (57,1)

GEMINI LTS (Loftus 2017, Feagan 2018, Ng 2018, Card 2020, ab konf. Loftus 2017, ab konf. Kaser 2017, ab konf. Vermeire 2019)		
Dane demograficzne (ab konf. Vermeire 2019)		
Parametr	WED (WZJG)	
Liczba chorych	894	
Wiek, średnia (SD) [lata]^^^	41,2 (13,6)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	8,1 (7,0)	
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)	6,0 (1,5)	
Leczenie wspomagające, n (%)	Glikokortykosteroidy	862 (96,4)
	Leki immunosupresyjne	666 (74,5)
	Inhibitory TNF-alfa	415 (46,4)
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>Mediana ekspozycji na lek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ publikacja <i>Loftus 2017</i>: wśród chorych uprzednio leczonych w ramach badania <i>GEMINI I</i> mediana ekspozycji na WED wynosiła 232 tyg. (4,46 roku). Ogółem w badaniu <i>GEMINI LTS</i> mediana ekspozycji na lek wynosiła w ramach analizy bezpieczeństwa ok. 108 tyg.; ⊗ publikacja <i>Feagan 2018</i>: mediana ekspozycji na WED u chorych na WZJG: 1046 (SD: 688) dni, (około 2,87 lat); ⊗ ab konf. <i>Vermeire 2019</i>: mediana ekspozycji na WED wynosiła 43,0 mies. (zakres: 1 dzień; 113,7 mies.). <p>Pierwszą dawkę badanego leku należało podać nie później niż 9 tyg. od ostatniej dawki PLC lub WED przyjętego w ramach poprzedniego badania (<i>C13004</i> lub <i>GEMINI I</i>)</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 zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych, u chorych z odpowiedzią kliniczną na lub u których badacz stwierdził wystarczającą poprawę objawów klinicznych, dawka doustnych glikokortykosteroidów była redukowana według następującego schematu (schemat ustalony przez FDA):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ prednizon >10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 5 mg/tydzień do uzyskania 10 mg/dzień; ⊗ prednizon ≤10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 2,5 mg/tydzień aż do całkowitego odstawienia leczenia; ⊗ budezonid – redukcja o 3 mg co 3 tygodnie. <p>Chorzy, którzy nie ukończyli redukcji dawki glikokortykosteroidów w ciągu 6 mies. musieli przerwać leczenie WED i zostali wykluczeni z badania</p> <p>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.</p> <p>We wszystkich ośrodkach dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa oceniany w populacji chorych na WZJG. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dot. skuteczności – ze względu na fakt, że chorzy otrzymywali WED co 4 tyg., a więc częściej niż w zalecanym schemacie dawkowania, przedstawienie oceny skuteczności na podstawie tego badania nie stanowiłoby podejścia konserwatywnego. Ponadto wyniki te nie zostały przedstawione dla rozważanych podgrup chorych; ⊗ punkty końcowe oceniane w populacji chorych na ChLC lub w populacji łącznej; 		

GEMINI LTS (Loftus 2017, Feagan 2018, Ng 2018, Card 2020, ab konf. Loftus 2017, ab konf. Kaser 2017, ab konf. Vermeire 2019)

⊕ punkty końcowe wyrażone jako wartość oczekiwana, wyznaczone metodą pośredniej standaryzacji.

*dane przedstawiono zbiorczo zarówno dla chorych z badania *GEMINI I*, którzy wcześniej stosowali WED co 4 tyg. (chorzy, którzy ukończyli badanie: N=80 (populacja ITT) oraz N=124 (populacja nie-ITT); chorzy, którzy wcześniej wycofali się z badania: N=32 (populacja ITT) oraz N=106 (populacja nie-ITT)), jak i tych, którzy przyjmowali WED co 8 tyg. (chorzy, którzy ukończyli badanie: N=74; chorzy, którzy wcześniej wycofali się z badania: N=34) oraz dla chorych przyjmujących PLC (chorzy, którzy ukończyli badanie: N=45 (populacja ITT) oraz N=25 (populacja nie-ITT); chorzy, którzy wcześniej wycofali się z badania: N=68 (populacja ITT) oraz N=87 (populacja nie-ITT); do analizy bezpieczeństwa włączono także chorych z badania C13004 (N=29) oraz chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem (N=190)

**w publikacjach *Feagan 2018* i *Ng 2018* analizowano dane z badania *GEMINI I*, *GEMINI II* oraz *GEMINI LTS*, zarówno dla chorych na WZJG oraz ChLC; w publikacji *Ng 2018* analizowano również chorych z rejestru, niemniej jednak nie podano informacji na temat czasu trwania leczenia, a wyniki przedstawiano łącznie dla chorych ma WZJG i ChLC

***w abstraktach konf. *Loftus 2017* i *Kaser 2017* oceniano wyłącznie podgrupę chorych z badania *GEMINI LTS*, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* (stwierdzono odpowiedź na leczenie WED w 6. tyg. oraz otrzymywali WED w ramach leczenia podtrzymującego) – populacja ściśle odpowiadająca populacji docelowej

^w ab konf. *Kaser 2017* podano, iż przerwanie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych dotyczyło 16 (10,4%) chorych; nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

^^charakterystyka dla populacji, w której oceniano bezpieczeństwo jest niedostępna (publikacja *Loftus 2017*)

^^^wiek i czas trwania choroby definiowany jako = (1+pierwsza data oceny w badaniu *GEMINI LTS* – data urodzenia)/365,25

7.8.3. Badanie *OBSERV-IBD*

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)

METODYKA

Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, kohortowe, otwarte

Z uwagi na kryteria włączenia do analizy w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych na WZJG, które zostały przedstawione dla 54 i 162 tygodni obserwacji (odpowiednio z publikacji *Amiot 2017* i *Amiot 2019*). Do analizy nie włączono wyników z publikacji *Amiot 2016*, z uwagi na krótki okres obserwacji (14 tygodni), jednakże posłużyła ona jako podstawa do charakterystyki badania;

Przydział chorych do grupy: chorzy włączani kolejno między czerwcem a wrześniem 2014 roku (rekrutację chorych przedłużono do grudnia 2014 roku) z grupy osób biorących udział w narodowym programie wczesnego dostępu do WED (fr. *Autorisation Temporaire d'Utilisation*);

Opis utraty chorych z badania:

Publikacja *Amiot 2016* (do 14 tygodni obserwacji):

z badania utracono łącznie 57 (19,4%) z 294 chorych (WZJG oraz ChLC)*, w tym:

- ⊕ 14 (4,8%) z 294 chorych utracono przed 6. tygodniem badania – 11 (3,7%) chorych z powodu kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego wynikającego z nasilenia objawów lub powikłań, 2 (0,7%) chorych z powodu reakcji w miejscu infuzji oraz 1 (0,3%) chorego w wyniku rozpoznania gruźlicy, pomimo negatywnego wyniku w wywiadzie;
- ⊕ 4 (1,4%) z 280 chorych utracono w 6. tygodniu badania – u 3 (1,1%) chorych stwierdzono nawrót aktywności choroby, a 1 (0,4%) chorego utracono w wyniku przeprowadzenia się do innego kraju;
- ⊕ 4 (1,4%) z 276 chorych utracono przed ukończeniem 14. tygodnia badania – 3 (1,1%) chorych z powodu kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego wynikającego z nasilenia objawów lub powikłań oraz 1 (0,4%) chorego z powodu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego;
- ⊕ 35 (12,9%) z 272 chorych utracono w 14. tygodniu badania z powodu nieskuteczności terapii;

Publikacja *Amiot 2017* (od 14. do 54. tygodnia obserwacji):

Do 54. tygodnia z badania utracono łącznie 128 (43,5%) z 294 chorych, w tym:

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)

- ⊗ 49 (40,5%) ze 121 włączonych chorych na WZJG (w tym 28 (23,1%) chorych zmieniło terapię na inną, 13 (10,7%) chorych skierowano na zabieg chirurgiczny a u 1 (0,8%) chorego wystąpiła gruźlica);
- ⊗ 79 (45,7%) ze 173 chorych na ChLC (w tym 49 (28,3%) chorych zmieniło terapię na inną, 15 (8,7%) chorych skierowano na zabieg chirurgiczny, 3 (1,7%) chore zaszły w ciążę, u 2 (1,2%) chorych wystąpiła reakcja związana z wlewem, u 1 (0,6%) chorego wystąpiła cholestaza, 1 (0,6%) chory wyjechał za granicę i 1 (0,6%) chorego utracono z okresu obserwacji);

Publikacja *Amiot 2019* (od 54. do 162. tygodnia obserwacji):

Do 162. tygodnia z badania utracono łącznie 212 (72,1%) z 294 chorych, w tym:

- ⊗ 73 (60,3%) ze 121 włączonych chorych na WZJG (w tym 44 (36,4%) chorych zmieniło terapię na inną, 16 (13,2%) chorych skierowano na zabieg chirurgiczny, u 3 (2,5%) chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, 1 (0,8%) chory przerwał udział w remisji klinicznej, 1 (0,8%) chora zaszła w ciążę, u 1 (0,8%) chorego wystąpiła gruźlica i u 1 (0,8%) chorego wystąpiła parestezja);
- ⊗ 139 (80,3%) ze 173 chorych na ChLC (w tym u 95 (54,9%) chorych zmieniło terapię na inną, 25 (14,5%) chorych skierowano na zabieg chirurgiczny, u 7 (4,0%) chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 6 (3,5%) chorych wystąpiły różne przyczyny, 3 (1,7%) chorych przerwało udział w badaniu w remisji klinicznej, u 2 (1,2%) chorych wystąpiła reakcja związana z wlewem i 1 (0,6%) chora zaszła w ciążę);

Skala NICE: 8/8;

Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do określenia na podstawie klasyfikacji AOTMiT;

Sponsor: badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych;

Liczba ośrodków: 41 (Francja);

Okres obserwacji: do 14 tygodni (publikacja *Amiot 2016*), do 54 tygodni (publikacja *Amiot 2017*) oraz do 162 tygodni (publikacja *Amiot 2019*);

Analiza statystyczna: $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- ⊗ aktywna postać WZJG lub ChLC;
- ⊗ wynik w częściowej skali Mayo > 4 (albo w przypadku ChLC wynik w skali Harvey-Bradshaw ≥ 6);
- ⊗ niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi na leczenie standardowe/terapię co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa lub nietolerancja tych terapii.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ rozpoznane nieokreślone zapalenie jelita grubego;
- ⊗ pozajelitowe objawy choroby bez stwierdzenia znaczącej aktywności zapalnej choroby jelit jako wskazanie do rozpoczęcia leczenia WED;
- ⊗ profilaktyka nawrotu pooperacyjnego u chorych na ChLC;
- ⊗ stomia;
- ⊗ ciąża lub karmienie piersią.

Dane demograficzne (ocena w 0. tygodniu) – publikacja *Amiot 2016*

Parametr	WED	
	WZJG	ChLC
Liczba chorych	121	173
Mężczyźni, n (%)	67 (55,4)	64 (37,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	42,8 (16,1)	37,3 (11,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	23,3 (4,6)	20,9 (3,9)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	5 (4,1)	44 (25,4)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	37 (30,6)	85 (49,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	8,8 (7,1)	12,1 (7,6)
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD)	24,6 (11,1)	34,2 (16,4)

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)			
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	≤16 r.ż.	10 (8,3)	40 (23,1)
	17-40 r.ż.	73 (60,3)	119 (68,8)
	>40 r.ż.	38 (31,4)	14 (8,1)
Występowanie nieswoistego zapalenia jelit w rodzinie, n (%)		9 (7,4)	19 (11,0)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,3 (2,4)	n/d
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)		6,1 (1,7)	n/d
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		19,5 (21,2)	29,8 (29,7)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		11,9 (3,2)	12,2 (2,4)
Liczba białych krwinek, średnia (SD) [x10 ⁹ /l]**		7,73 (4,393)	9,33 (3,83)
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [10 ⁹ /l]		353 (120)	349 (128)
Występowanie objawów pozajelitowych w wywiadzie, n (%)	Ogółem	18 (14,9)	37 (21,4)
	Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	8 (6,6)	4 (2,3)
	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	6 (5,0)	17 (9,8)
Wcześniejsze stosowanie leczenia immunosupresyjnego, n (%)	Ogółem	115 (95,0)	169 (97,7)
	Analogi puryn	114 (94,2)	169 (97,7)
	Metotreksat	39 (32,2)	87 (50,3)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	Inhibitor TNF-alfa nie był stosowany	3 (2,5)	1 (0,6)
	1 inhibitor TNF-alfa	118 (97,5)	172 (99,4)
	≥ 1 inhibitor TNF-alfa	83 (68,6)	157 (90,8)
Umiejscowienie zmian chorobowych WZJG, n (%)	Odbytnica, E1	9 (7,4)	n/d
	Postać lewostronna, E2	29 (24,0)	n/d
	Postać rozległa, E3	83 (68,6)	n/d
Umiejscowienie zmian chorobowych ChLC, n (%)	Jelito kręte	n/d	33 (19,1)
	Okrężnica	n/d	40 (23,1)
	Jelito kręte i okrężnica	n/d	100 (57,8)
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	n/d	10 (5,8)
Fenotyp choroby, n (%)	Bez zwężeń, niepenetrujący	n/d	77 (44,5)
	Obecne zwężenia	n/d	64 (37,0)
	Penetrujący	n/d	32 (18,5)
Choroba około odbytnicza, n (%)		n/d	77 (44,5)
Wskaźnik Harvey-Bradshaw, średnia (SD)		n/d	10,2 (4,2)
Leczenie wspomagające, n (%)	Wyłącznie kortykosteroidy	41 (33,9)	59 (34,1)
	Wyłącznie leki immunomodulujące	14 (11,6)	26 (15,0)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	12 (9,9)	18 (10,4)

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)			
	Brak	54 (44,6)	71 (41,0)
Dane demograficzne (ocena w 14. tygodniu) – publikacja Amiot 2017			
Parametr		WZJG	ChLC
Liczba chorych		111	161
Mężczyźni, n (%)		61 (55,0)	60 (37,3)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		41,8 (30,2; 54,8)	35,6 (29,4; 46,8)
BMI, mediana (IQR) [kg/m ²]		22,4 (20,1; 25,2)	20,3 (18,4; 22,3)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		4 (4,1) / N=98	40 (27,8) / N=144
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		29 (29,6) / N=98	39 (27,1) / N=144
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]		8,4 (4,7; 13,2)	10,7 (7,3; 16,8)
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD)		34,3 (16,6)	24,8 (10,7)
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	≤16 r.ż.	10 (9,0)	36 (22,4)
	17-40 r.ż.	66 (59,5)	113 (70,2)
	>40 r.ż.	35 (31,5)	12 (7,5)
Umiejscowienie zmian chorobowych ChLC, n (%)	Jelito kręte	n/d	30 (18,6)
	Okrężnica	n/d	37 (23,0)
	Jelito kręte i okrężnica	n/d	94 (58,4)
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	n/d	10 (6,2)
Fenotyp choroby, n (%)	Bez zwężeń, niepenetrujący	n/d	72 (44,7)
	Obecne zwężenia	n/d	61 (37,9)
	Penetrujący	n/d	28 (17,4)
Choroba okołodbytnicza, n (%)		n/d	73 (45,3)
Wskaźnik Harvey-Bradshaw, mediana (IQR)		n/d	6,0 (3,0; 9,0)
Umiejscowienie zmian chorobowych WZJG, n (%)	Zapalenie odbytnicy	8 (7,2)	n/d
	Zapalenie jelita grubego – postać lewostronna	26 (23,4)	n/d
	Zapalenie jelita grubego – postać rozległa	77 (69,4)	n/d
Ocena w częściowej skali Mayo, mediana (IQR)		3,0 (1,0; 5,0)	n/d

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)			
Wcześniejsze stosowane leczenie, n (%)	Leki immunosupresyjne	106 (95,5)	157 (97,5)
	Analogi puryn	105 (94,6)	157 (97,5)
	Metotreksat	37 (33,3)	80 (49,7)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	1 inhibitor TNF-alfa	109 (98,2)	160 (99,4)
	≥ 2 inhibitory TNF-alfa	79 (71,2)	146 (90,7)
Leczenie wspomagające, n (%)	Wyłącznie kortykosteroidy	17 (15,3)	25 (15,5)
	Wyłącznie leki immunomodulujące	20 (18,0)	30 (18,6)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	3 (2,7)	11 (6,8)
	Brak	71 (64,0)	95 (59,0)
Stężenie hemoglobiny, mediana (IQR) [g/l]		12,9 (11,8; 14,0)	12,9 (11,9; 13,7)
Liczba białych krwinek, mediana (IQR) [$\times 10^9/l$]		8 050 (5 605; 10 025)	8 200 (6 380; 11 000)
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [$10^9/l$]		310 (249; 405)	311 (248; 405)
Stężenie hsCRP ²⁸ , mediana (IQR) [mg/l]		6,1 (2,3; 17,0)	13,0 (4,6; 34,0)
Dane demograficzne (ocena w 54. tygodniu) – publikacja Amiot 2019			
Parametr		WZJG	ChLC
Liczba chorych		71	78
Mężczyźni, n (%)		35 (49,3)	30 (38,5)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		42,5 (31,0; 54,4)	39,2 (32,7; 49,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		22,9 (3,6)	21,7 (4,4)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		3 (4,8) / N=62	17 (26,2) / N=65
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		19 (30,6) / N=62	36 (55,4) / N=65
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]		7,9 (5,0; 12,4)	11,2 (8,2; 18,0)
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	≤16 r.ż.	7 (9,9)	10 (12,8)
	17-40 r.ż.	42 (59,2)	62 (79,5)
	>40 r.ż.	22 (31,0)	6 (7,7)
Umiejscowienie zmian chorobowych ChLC, n (%)	Jelito kręte	n/d	17 (21,8)
	Okrężnica	n/d	19 (24,4)
	Jelito kręte i okrężnica	n/d	42 (53,8)

²⁸ białko C-reaktywne oznaczone metodą ultraczułą

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)			
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	n/d	6 (7,7)
Fenotyp choroby, n (%)	Bez zwężeń, niepenetrujący	n/d	35 (44,9)
	Obecne zwężenia	n/d	32 (41,0)
	Penetrujący	n/d	11 (14,1)
Choroba około odbytowa, n (%)		n/d	26 (33,3)
Wskaźnik Harvey-Bradshaw, średnia (SD)		n/d	3,6 (3,3)
Umiejscowienie zmian chorobowych WZJG, n (%)	Zapalenie odbytnicy	6 (8,5)	n/d
	Zapalenie jelita grubego – postać lewostronna	17 (23,9)	n/d
	Zapalenie jelita grubego – postać rozległa	48 (67,6)	n/d
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)		1,5 (1,8)	n/d
Wcześniejsze stosowanie leków przed 0. tyg., n (%)	Leczenie immunosupresyjne	67 (94,4)	76 (97,4)
	Analogi puryn	67 (94,4)	76 (97,4)
	Metotreksat	21 (29,6)	36 (46,2)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	1 inhibitor TNF-alfa	69 (97,2)	77 (98,7)
	≥ 2 inhibitory TNF-alfa	51 (71,8)	70 (89,7)
Leczenie wspomagające, n (%)	Wyłącznie kortykosteroidy	13 (18,3)	10 (12,8)
	Wyłącznie leki immunomodulujące	2 (2,8)	17 (21,8)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	1 (1,4)	1 (1,3)
	Brak	55 (77,5)	50 (64,1)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		13,6 (1,4)	13,4 (1,5)
Liczba białych krwinek, średnia (SD) [$\times 10^9/l$]		7 574 (2 853)	8 132 (3 081)
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$10^9/l$]		302 (81)	311 (153)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		5,8 (7,0)	14,4 (25,1)
Stężenie albumin w surowicy, średnia (SD) [g/l]		39,6 (4,2)	39,0 (3,1)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. tygodniu, następnie w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni. W przypadku braku odpowiedzi na WED stwierdzonej w 10. lub 14. tygodniu, lekarz prowadzący mógł zoptymalizować dawkę WED do 300 mg co 4 tygodnie. Chory mógł powrócić do standardowego schematu dawkowania w przypadku uzyskania po optymalizacji remisji klinicznej bez konieczności zastosowania kortykosteroidów (publikacja <i>Amiot 2019</i>).</p>			

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)

Optymalizację dawki WED u chorych na WZJG przeprowadzono u 12 (9,9%), 36 (29,8%), 52 (43,0%), 57 (47,1%), 57 (47,1%), 62 (51,2%), 61 (50,4%), 62 (51,7%) i 63 (52,9%) chorych odpowiednio w tygodniu 6., 14., 22., 30., 54., 81., 108., 135. i 162.

Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leków steroidowych i/lub leków immunomodulujących (azatiopryna w dawce ≥ 2 mg/kg/dobę, 6-merkaptopuryna w dawce $\geq 1,5$ mg/kg/dobę lub metotreksat i.v. lub s.c. w dawce 25 mg/tydzień). Regulowanie dawek leczenia wspomagającego nie było standaryzowane protokołem.

PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów
- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ wynik w skali UCEIS;
- ⊗ utrzymywanie się chorych na terapii WED;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe ocenione w grupie chorych na ChLC;
- ⊗ wyniki przedstawione łącznie dla chorych na WZJG i ChLC;
- ⊗ punkty końcowe przedstawione dla okresu obserwacji krótszego niż 54. tyg. (w publikacji *Amiot 2017*) i 162 tyg. (publikacji *Amiot 2019*) – punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego dostępnego czasu raportowania wyników;
- ⊗ wyniki przedstawione w podgrupach chorych innych niż wymienionych w kryteriach włączenia badań, np. podział na podgrupy chorych ze względu na występowanie danego czynnika ryzyka w analizie czynników predykcyjnych – uwzględniono jedynie dane dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, tj. chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w analizowanym wskazaniu.

*w publikacji nie podano utraty chorych w podziale na wskazanie (WZJG lub ChLC)

**w publikacji podano, iż średnia liczba białych krwinek wynosiła 7730 (SD=4393) $\times 10^9/l$ w grupie WZJG oraz 9326 (SD=3828) $\times 10^9/l$ w grupie ChLC, uznano, iż jest to błąd publikacji i średnie wartości parametru powinny wynosić jak w tabeli

7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 53.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Akiho 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii biologicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Akiho H., Yokoyama A., Abe S. i in., <i>Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature</i> , World J Gastrointest Pathophysiol. 2015 Nov 15;6(4):219-27
<i>Barre 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący porównania skuteczności terapii wedolizumabem i ustekinumabem w leczeniu zapalenia jelita.	Barre A., Colombel J.F., Ungaro R. <i>Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease</i> . Alimentary. Pharmacology and Therapeutics 2018, 47(7): 896-905

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Battat 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wedolizumabu.	Battat R., Ma C., Jairath V. i in. <i>Benefit-Risk Assessment of Vedolizumab in the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis</i> . Drug Safety 2019, 42(5): 617-632
<i>Ben-Horin 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii biologicznych w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit	Ben-Horin S., Mao R., Chen M., <i>Optimizing biologic treatment in IBD: Objective measures, but when, how and how often?</i> , BMC Gastroenterology. 2015. 15 (1), Article Number: 178
<i>Blonski 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii biologicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Blonski W., Mudireddy P., Buchner A., Lichtenstein G., <i>Therapeutic options in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis</i> . Journal of Clinical Outcomes Management, 2012, 19 (11) (pp 501-517)
<i>Bonovas 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne będące przeglądem systematycznym metaanaliz dotyczących porównania leków biologicznych stosowanych w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita.	Bonovas S., Pantavou K., Evripidou D. i in. <i>Safety of biological therapies in ulcerative colitis: An umbrella review of meta-analyses</i> . Best Pract Res Clin Gastroenterol .2018, (32-33): 43-47
<i>Borman 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Aktualizacja wytycznych dotyczących unikania infekcji oportunistycznych w trakcie stosowania leków immunosupresyjnych w leczeniu zapalenia jelit.	Borman Z.A., Cote-Daigneault J., Colombel J.F., <i>The risk for opportunistic infections in inflammatory bowel disease with biologics: an update</i> . Expert Review of Gastroenterology and Hepatology 2018, 12(11): 1101-1108
<i>Bye 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu zapalenia jelit.	Bye W., Jairath V., Travis S. <i>Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease</i> . Aliment Pharmacol Ther 2017, 46: 3-15
<i>Hagan 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny oceniający profil bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych na nieswoiste zapalenie jelit	Hagan M., Cross R., <i>Safety of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis</i> , Expert Opinion on Drug Safety. 2015, 14 (9) (pp 1473-1479)
<i>Khan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, do którego nie włączono badań, na podstawie których możliwe jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa WED w populacji docelowej (wyniki przedstawiono, na podstawie badań pierwotnych niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy).	Khan S., Rupniewska E., Neighbors M. i in., <i>Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review</i> , J Clin Pharm Ther. 2019, 44 (4): 495-507
<i>Lee 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny oceniający stosowanie inhibitorów TNF-alfa u chorych na nieswoiste zapalenie jelit i czerniaka	Lee J., Clarke K., <i>Anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease and malignant melanoma-challenges in management</i> , International Journal of Colorectal Disease, 2015, 30 (12) (pp 1595-1602)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Leiman 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii nieswoistego zapalenia jelit	Leiman D., Lichtenstein G., <i>Therapy of inflammatory bowel disease: What to expect in the next decade</i> , Current Opinion in Gastroenterology, 2014, 30 (4) (pp 385-390)
Lobaton 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii nieswoistego zapalenia jelit	Lobaton T., Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P., <i>Review article: Anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease</i> , Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2014, 39 (6) (pp 579-594)
Mao 2017	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla wedolizumabu u chorych na WZJG.	Mao E., Hazlewood G., Kaplan G. i in., <i>Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis</i> , Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 45 (1) (pp 3-13), 2017
Mehta 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Mehta S., Silver A., Lindsay J., <i>Review article: strategies for the management of chronic unremitting ulcerative colitis</i> , Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013, 38 (2) (pp 77-97)
Ng 2008	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący nowych metod leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Ng S., Kamm M., <i>Review article: New drug formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis</i> , Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2008, 28 (7) (pp 815-829)
Singh 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji u chorych z IBD stosujących terapię biologiczną i/lub leczenie immunosupresyjne. W publikacji nie przedstawiono wyników dla rozpatrywanej populacji chorych na WZJG stosujących WED.	Singh S., Facciorusso A., Dulai P.S. i in., <i>Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2020, 18(1): 69-81
Wheat 2017	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny oceniający ryzyko ciężkich infekcji u chorych na zapalenie jelit. W pracy analizowano badania dotyczące wedolizumabu w terapii osób chorych na ChLC.	Wheat C., Ko C., Clark-Snustad K. i in. <i>Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis</i> . BMC Gastroenterology 2017, 17:52
Wilson 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza ekonomiczna na podstawie danych z badania GEMINI I.	Wilson M., Azzabi Z., Chevrou-Severac H. i in. <i>Cost-effectiveness of vedolizumab compared with conventional therapy for ulcerative colitis patients in the UK</i> . Clinico Economics and Outcomes Research, 2017, 9 (pp 641-652)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Publikacje pierwotne			
<i>ab konf Amiot 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>OBSERV-IBD</i> . Nie przedstawiono nowych wyników względem opublikowanych w pełnym tekście (publikacja <i>Amiot 2019</i>).	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>The real-life experience of vedolizumab therapy in the OBSERV-IBD cohort: a 3-year prospective observational multi-centre cohort study</i> , Journal of Crohn's and Colitis 13 (Supplement 1): S476-S477
<i>ab konf Caldera 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym porównano częstości zakażeń wirusem półpaśca u chorych leczonych wedolizumabem i tofacytynibem. Dane dla WED pochodziły z badania <i>GEMINI I</i> , jednakże nie przedstawiono poszczególnych wyników umożliwiających ocenę tego punktu końcowego dla analizowanej populacji docelowej.	Caldera F., Lasch K., Lissos T. i in. <i>Lower incidence of herpes zoster in vedolizumab-treated vs. tofacitinib-treated patients with ulcerative colitis</i> . Journal of crohn's & colitis 2018, 12: S117-S118
<i>ab konf Card 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <i>GEMINI-LTS</i> i wyników uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu. Jedynym wynikiem z badania <i>GEMINI LTS</i> przedstawionym dla chorych na WZJG była częstość występowania nowotworów złośliwych (n=14). Pozostałe dane przedstawiono łącznie dla chorych na WZJG czy ChLC. Autorzy abstraktu nie przedstawili także danych dot. okresu obserwacji czy daty odcięcia wyników, a także liczebności chorych na WZJG. Wyniki uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu nie zawierają danych dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiono w publikacji pełnotekstowej <i>Card 2020</i> .	Card T., Ungaro R., Bhayat F. I in., <i>Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data</i> , Journal of Crohn's and Colitis 13 (Supplement 1):S483-S484
<i>ab konf Chan 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności chorych uczestniczących uprzednio w badaniu <i>GEMINI LTS</i> , którzy po zakończeniu badania zmienili częstotliwość przyjmowania leku z podania co 4 tygodnie na podanie co 8 tygodni.	Chan W., Collins G., Hetzel D. i in. <i>Entyvio lengthen dose interval study (ELDIS): An audit of dose frequency versus remission</i> ; <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . Conference: Asian Pacific Digestive Week, APDW 2017. Hong Kong. 32 (Supplement 3) (pp 35), 2017

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab konf Cohen 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> w populacji chorych na WZJG i ChLC oraz danych po wprowadzeniu leku do obrotu. W badaniu uczestniczyli chorzy na ChLC oraz na WZJG. Chorzy na WZJG stanowili mniej niż 70%. Nie przedstawiono wyników odrębnie dla tej populacji chorych.	Cohen R., Bhayat F., Hantsbarger G. i in. <i>Safety of vedolizumab in patients naive to treatment with TNF antagonists compared with patients with prior use of TNF antagonists</i> . Journal of Crohn's and Colitis. Conference: 13 th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2018. Austria. 12 (Supplement 1) (pp S32-S34), 2018
<i>ab konf Feagan 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> . W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	Feagan B., Bhayat F., Khalid J. i in. <i>Incidence of pneumonia and other respiratory tract infections with vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease: Clinical trial experience</i> . Gastroenterology. Conference: Digestive Disease Week 2017, DDW 2017. United States. 152 (5 Supplement 1) (pp S580-S581)
<i>ab konf Feagan 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> w populacji chorych na WZJG i ChLC, w którym analizowano wyniki łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	Feagan B., Bhayat F., Khalid J. i in. <i>Incidence of pneumonia and other respiratory tract infections with vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease: Clinical trial experience</i> . Gut 2017, 66 (Suppl 2): A1-A288
<i>ab konf Feagan 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy <i>post-hoc</i> do badań <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> , <i>GEMINI LTS</i> , w którym oceniano wskaźnik występowania zabiegów chirurgicznych i czas do ich wykonania.	Feagan B., Sands B., Richard A. in., <i>Effect of vedolizumab on surgical rates in IBD: post hoc analysis from the GEMINI trials</i> , Journal of Crohn's and colitis 2019, 156(6), 1104
<i>ab konf Law 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do opracowania wtórnego.	Law C., Narula A., Lightner A. i in. <i>Pre-operative vedolizumab treatment and postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis</i> . Journal of Crohn's and Colitis. Conference: 13 th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2018. Austria. 12 (Supplement 1) (pp S333-S334), 2018
<i>ab konf Loftus 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI LTS</i> , w którym oceniano wyniki u chorych włączonych <i>de novo</i> do badania (chorzy nie byli uprzednio leczeni w ramach badania <i>GEMINI I WED</i> w ramach leczenia podtrzymującego co 8 tygodni).	Loftus E., Vermeire S., Javaria M. i in., <i>Vedolizumab Treatment Persistence Up to 3 Years: Post HOC Analysis in Vedolizumab-Naïve Patients from the Gemini Long-Term Safety Study</i> , Gastroenterology 2018, 154(6), 387
<i>ab konf Motoya 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny analizujący grupę chorych o pochodzeniu etnicznym innym niż rasa kaukaska (Japonia).	Motoya S., Watanabe K., Ogata H. i in. <i>A phase 3 study of vedolizumab in japanese patients with ulcerative colitis: effects on time to disease worsening and treatment failure</i> , United European Gastroenterology Journal 2018, 6(8): A77

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab konf Ng 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny m.in. do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI I</i> i <i>II</i> przedstawiono łącznie, natomiast dane do przedłużenia badania nie obejmują dodatkowych danych dla dłuższego okresu obserwacji względem opublikowanych w pełnym tekście (publikacja Ng 2018).	Ng S.C., Palo W., Blake A. i in. <i>Vedolizumab clinical and post-marketing safety experience of opportunistic infections</i> . Gastroenterology. Conference: Digestive Disease Week 2017, DDW 2017. United States. 152 (5 Supplement 1) (pp S575-S576), 2017
ab konf Rubin 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI I</i> , nie przedstawiający dodatkowych danych dla dłuższego okresu obserwacji niż 52 tygodnie.	Rubin D., Tudor D., Khalid J.M. i in. <i>Improvements in subcomponents of the inflammatory bowel disease questionnaire in patients treated with vedolizumab: Results from GEMINI trial data</i> . Journal of Crohn's and Colitis. Conference: 13 th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2018. Austria. 12 (Supplement 1) (pp S395), 2018
ab konf Sandborn 2018	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI I</i> dla okresu 52 tygodni (nie przedstawiająca dodatkowych danych dla dłuższego okresu obserwacji niż 52 tygodnie).	Sandborn W., Colombel J.F., Panaccione R. i in. <i>Relationship between vedolizumab concentrations and deep remission in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: a GEMINI 1 post hoc analysis</i> . American journal of gastroenterology 2018, 113: S2
ab konf Vermeire 2018	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI LTS</i> , w którym wyniki oceniano u chorych włączonych <i>de novo</i> do badania (chorzy nie byli uprzednio leczeni w ramach badania <i>GEMINI I</i> WED w ramach leczenia podtrzymującego co 8 tygodni).	Vermeire S., Loftus E.V., Khalid J.M. i in. <i>Vedolizumab treatment persistence up to 3 years: Post hoc analysis in vedolizumab-naive patients from the GEMINI LTS study</i> . Journal of Crohn's and Colitis. Conference: 13 th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2018. Austria. 12 (Supplement 1) (pp S30-S31), 2018
ab konf Wyant 2019	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny, w którym oceniano immunogenność WED u chorych uczestniczących w badaniach <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> , <i>GEMINI LTS</i> .	Wyant T., Yang L., Lirio R. i in., <i>Long-term immunogenicity of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease (GEMINI Programme)</i> , Journal of Crohn's and colitis 2019, 13 (Supplement 1): S331-S331
ab konf Zeroncio 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> . W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	Zeroncio M., Blake A., Rana-Khan Q. i in. <i>Tuberculosis in patients treated with vedolizumab: Clinical trial and postmarketing case series</i> . Gut. Conference: British Society of Gastroenterology Annual General Meeting 2017, BSG 2017. United Kingdom. 66 (Supplement 2) (pp A240), 2017

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Adar 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, o okresie obserwacji wynoszącym mniej niż 54 tyg. oraz w którym nie przedstawiono podziału na podgrupy w zależności od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. Badanie obejmowało szczególną populację – chorych >60. r.ż.	Adar T., Faleck D., Sasidharan S. i in., <i>Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor α antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2019, 49(7):873-879
<i>Allegretti 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. Wyniki przedstawione dla maksymalnie 54 tygodni terapii wedolizumabem.	Allegretti J.R., Barnes E.L., Stevens B. i in. <i>Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab</i> . <i>Digestive diseases and sciences</i> 2017, 1-7
<i>Arijs 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.	Arijs I., De Hertogh G., Lemmens B. i in.; <i>Effect of vedolizumab (anti-α4s7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC</i> ; <i>Gut.</i> (no pagination), 2016
<i>Baumgart 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni.	Baumgart D., Bokemeyer B., Drabik A. i in., <i>Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study</i> , <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics.</i> 43 (10) (pp 1090-1102), 2016
<i>Biemans 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym mogli uczestniczyć chorzy na WZJG będący w remisji choroby, co wskazuje, iż nie wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu spełniali kryteria włączenia do niniejsze analizy.	Biemans V.B.C, van der Woude C.J., Dijkstra G. i in, <i>Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry – Vedolizumab</i> , <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019, 1-11
<i>Buer 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 mies. dla wszystkich chorych, niemniej jednak wyniki dla chorych na WZJG były dostępne dla maksymalnie 15 miesięcy i dotyczyły niewielkiej grupy chorych (N=7). Ponadto, 7 spośród 17 chorych otrzymywało od początku leczenia podtrzymującego WED co 4 tygodnie.	Buer L., Moum B., Cvancarova M. i in. <i>Real world data on effectiveness, safety and therapeutic drug monitoring of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. A single center cohort</i> . <i>Scand. J. Gastroenterol.</i> 2019, 54(1): 41-48
<i>Chan 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym brak wyników dla rozważanych podgrup u chorych na WZJG. W publikacji przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej.	Chan W., Lynch N., Bampton P. i in. <i>Entyvio lengthen dose-interval study: lengthening vedolizumab dose interval and the risk of clinical relapse in inflammatory bowel disease</i> . <i>European Journal of Gastroenterology & Hepatology</i> 2018, 30 (7): 735-740

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Cohen 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu raportowane do bazy VDZ GSDB. Publikacja odnosi się do danych przedstawionych w raporcie PSUR, który został opisany w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.	Cohen R.D., Bhayat F., Blake A. i in., <i>The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 1-13
<i>Colombel 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników badań rejestracyjnych dla WED, zarówno dla WZJG jak i ChLC.	Colombel J.F., Sands B., Rutgeerts B. i in. <i>The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease</i> . Gut 2017, 66(5): 839-851
<i>Colombel 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza badań prospektywnych, w której oceniano wyniki badań, w których uczestniczyli chorzy na WZJG i ChLC, niebędąca jednocześnie przeglądem systematycznym.	Colombel J., Sands B., Rutgeerts P. i in., <i>The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease</i> , Gut. 2016 Feb 18
<i>Cross 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie analizujące chorych na WZJG o początkowej aktywności choroby łagodnej do umiarkowanej.	Cross R., <i>Safety Considerations with the Use of Corticosteroids and Biologic Therapies in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis</i> . Inflamm. Bowel Dis. 2017, 23(10): 1689-1701
<i>Eriksson 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym wyniki odnoszące się do skuteczności nie zostały przedstawione z uwzględnieniem podziału na rozważane podgrupy chorych (29% chorych nie stosowało wcześniej inhibitorów TNF-alfa lub zakończyło ich stosowanie z innej przyczyny niż nieskuteczność lub nietolerancja leczenia, a w publikacji wyniki przedstawiono dla wszystkich grup łącznie tj. niezależnie od uprzednio stosowanego leczenia) oraz nie przedstawiono wyników do oceny bezpieczeństwa.	Eriksson C., Marsal J. Bergemalm D. i in., <i>Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG)</i> , Scandinavian Journal of Gastroenterology 2017, 52 (6-7): 722-729
<i>Essat 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Rekomendacja wydana przez NICE dla WED.	Essat M., Tappenden P., Ren S. i in., <i>Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal</i> , Pharmacoeconomics, 2016, 34 (3) (pp 245-257)
<i>Feagan 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> (badanie <i>GEMINI III</i> dot. chorych na ChLC) dotycząca skuteczności wedolizumabu w fazie indukcji.	Feagan B., Lasch K., Lisssoos T. i in. <i>Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel disease</i> . Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019, 17(1): 130-138.e7

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Feagan 2018b</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI I</i> przedstawiająca ocenę skuteczności WED w rozważanych podgrupach chorych, jednak wyniki zaprezentowane są łącznie dla obu schematów dawkowania (WED co 4 tyg. lub co 8 tyg.). W publikacji nie oceniano bezpieczeństwa.	Feagan B., Schreiber S., Wolf D. i in., <i>Sustained Clinical Remission With Vedolizumab in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis</i> , <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2019, 25(6):1028-1035
<i>Feagan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> . Wyniki nie zostały przedstawione z uwzględnieniem podziału na rozważane podgrupy chorych, a dla populacji ogólnej chorych na WZJG nie zaprezentowano wyników bezpieczeństwa z uwzględnieniem podziału na schemat dawkowania (wyniki dla populacji ogółem na podstawie badania <i>GEMINI</i> dla dawki WED stosowanej co 8 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego zostały odnalezione w innych publikacjach i zamieszczone w Załączniku niniejszej analizy).	Feagan B., Sandborn W., Colombel J.F. i in. <i>Incidence of arthritis/arthralgia in inflammatory bowel disease with long-term vedolizumab treatment: post hoc analyses of the GEMINI trials</i> . <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019, 50-57
<i>Khan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki 2 badań retrospektywnych, z których w jednym porównywano częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca u chorych na WZJG i ChLC leczonych mesalazyną, bądź mesalazyną w skojarzeniu z tiopurynami, inhibitorami TNF-alfa lub wedolizumabem lub kombinacją wymienionych substancji, natomiast drugie dotyczyło porównania osób chorych na zapalenie jelita leczonych mesalazyną oraz osób zdrowych.	Khan N., Patel D., Trivedi C. i in. <i>Overall and Comparative Risk of Herpes Zoster With Pharmacotherapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Cohort Study</i> . <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2018, 16(12): 1919-1927.e3
<i>Kopylov 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni.	Kopylov U., Ron Y, Avni-Biron I. i in.; <i>Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience</i> ; <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2017 Mar;23(3):404-408
<i>Kopylov 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.	Kopylov U., Avni-Biron I., Ron Y. i in., <i>Effectiveness and safety of vedolizumab for maintenance treatment in inflammatory bowel disease-The Israeli real world experience</i> , <i>Dig Liver Dis.</i> 2019, 51(1):68-74

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lam 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe opisująca wyniki badania <i>GEMINI I</i> .	Lam M., Bressler B., <i>Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: Results and implications of GEMINI studies</i> , Immunotherapy, 2014, 6 (9) (pp 963-971)
<i>Lightner 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu oceniano wpływ WED na zabiegi chirurgiczne. Nie jest znany status wcześniejszego leczenia chorych. Dodatkowo w chorzy na WZJG stanowili mniej niż 70% – nie przedstawiono wyników odrębnie dla tej grupy. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni.	Lightner A., Raffals L., Mathis K. i in., <i>Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Inflammatory Bowel Disease</i> , J Crohns Colitis. 2017 Feb;11(2):185-190
<i>Meserve 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa WED. W publikacji nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem podgrup chorych rozważanych w niniejszej analizie, natomiast dla populacji ogólnej wyniki zaprezentowane zostały w postaci pacyjntolat lub opisów pojedynczych przypadków, co uniemożliwia wnioskowanie na temat ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa wedolizumabu.	Meserve J., Aniwan S., Koliiani-Pace L. i in., <i>Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jul;17(8):1533-1540
<i>Motoya 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem chorych o pochodzeniu etnicznym innym niż rasa kaukaska (Japonia).	Motoya S., Watanabe K., Ogata H. i in. <i>Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> . PLoS ONE 2019, 14(2): e0212989
<i>Motoya 2019_errata</i>	Niewłaściwa populacja	Errata do badania <i>Motoya 2019</i> .	Motoya S., Watanabe K., Ogata H. i in. <i>Correction: Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> . PLoS ONE 2019, 14(4): e0215491
<i>Noman 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> , w której przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie skuteczności leczenia w grupie chorych z 1 ośrodka. W analizie nie oceniano skuteczności z badania <i>GEMINI LTS</i> z powodu nieodpowiedniego schematu dawkowania WED (co 4 tygodnie).	Noman M., Ferrante M., Bisschops R. i in. <i>Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis</i> . Journal of Crohn's and Colitis 2017, 1085-1089

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Papamichael 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. W badaniu oceniano czynniki predykcyjne kolektomii u chorych nieodpowiadających na leczenie infliksymabem. Nie było możliwe wykorzystanie wyników przedstawionych dla wedolizumabu. Ponadto nie wskazano jaką punktację w skali Mayo przyznano chorym na początku badania.	Papamichael K., Rivals-Lerebours O., Billiet T. i in., <i>Long-term outcome of patients with ulcerative colitis and primary non-response to infliximab</i> , Journal of Crohn's and Colitis. 10 (9) (pp 1015-1023), 2016
Reinisch 2019	Niewłaściwa metodyka	Publikacja <i>post-hoc</i> do badania GEMINI I analizująca wyniki wyłącznie dla okresu indukcji.	Reinisch W., Bressler B., Curtis R. i in., <i>Fecal Calprotectin Responses Following Induction Therapy With Vedolizumab in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Post Hoc Analysis of GEMINI 1</i> . Inflamm. Bowel Dis. 2019, 25(4): 803-810
Rosario 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania GEMINI I analizująca wyniki wyłącznie dla okresu indukcji.	Rosario M., French J., Dirks N. i in., <i>Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease</i> . J Crohns Colitis 2017, 11(8): 921-929
Shelton 2015	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni. Jedynie 35,5% chorych spełniało kryteria włączenia do badania GEMINI I, co oznacza, że większość chorych nie spełniała kryteriów włączenia do analizy. Nie określono precyzyjnie jakich chorych włączano do badania (tj. aktywność w skali Mayo).	Shelton E., Allegretti J., Stevens B. i in., <i>Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort</i> , Inflammatory Bowel Diseases. 2015, 21 (12) (pp 2879-2885)
Shen 2019	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania GEMINI I i GEMINI II oraz dane pochodzące z globalnej bazy dot. bezpieczeństwa WED. W badaniu przedstawiono wyniki odnoszące się do szczególnej populacji chorych, tj. u których przeprowadzono kolektomię lub zabieg operacyjny/resekcję jelit. Do programu lekowego B.55 nie kwalifikują się chorzy z powikłaniami wymagającymi innego postępowania, w tym leczenia operacyjnego. Jest zatem prawdopodobnym, iż populacja wyodrębniona w publikacji Shen 2019 nie spełnia wymogów stawianym w ramach niniejszej analizy.	Shen B., Blake A., Lasch K. i in., <i>Vedolizumab use in patients with inflammatory bowel diseases undergoing surgery: clinical trials and post-marketing experience</i> , Gastroenterology Report, 7(5): 2019, 322–330

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Stallmach 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.	Stallmach A., Langbein C., Atreya R. i in.; <i>Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study</i> ; <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 44 (11-12) (pp 1199-1212), 2016
<i>Stevens 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. W badaniu uczestniczyli chorzy na ChLC oraz na WZJG. Chorzy na WZJG stanowili mniej niż 70%. Nie przedstawiono wyników odrębnie dla tej populacji docelowej.	Stevens B.W.; Borren N.Z.; Velonias G. i in.; <i>Vedolizumab Therapy Is Associated with an Improvement in Sleep Quality and Mood in Inflammatory Bowel Diseases</i> , <i>Digestive Diseases and Sciences</i> . 62 (1) (pp 197-206), 2017
<i>Reinglas 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne, w którym ocenę skuteczności WED przedstawiono dla okresu obserwacji krótszego niż 54 tygodnie. Wyniki dla oceny bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	Reinglas J., Gonczi L., Verdon C. i in.; <i>Low Rate of Drug Discontinuation, Frequent Need for Dose Adjustment, and No Association with Development of New Arthralgia in Patients Treated with Vedolizumab: Results from a Tertiary Referral IBD Center</i> , <i>Dig Dis Sci</i> . 2019, 1-8
<i>Tursi 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Populację stanowili chorzy na WZJG o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, a więc niezgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego w Polsce. Ponadto nie przedstawiono wyników dla skuteczności z uwzględnieniem podgrup oraz nie przedstawiono wyników dla oceny bezpieczeństwa.	Tursi A., Mocchi G., Faggiani R. i in.; <i>Vedolizumab is effective and safe in real-life treatment of inflammatory bowel diseases outpatients: A multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers</i> , <i>Eur J Intern Med</i> . 2019, 66:85-91
<i>Van den Berghe 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym udział wzięło mniej niż 10 chorych na WZJG.	Van den Berghe N., Verstockt B., Tops S. i in.; <i>Immunogenicity is not the driving force of treatment failure in vedolizumab-treated inflammatory bowel disease patients</i> , <i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2019, 34(7):1175-1181
<i>Vivio 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni. Wyniki nie zostały przedstawione dla podgrup rozważanych w niniejszej analizie.	Vivio E., Kanuri N., Gilbertsen J. i in.; <i>Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice</i> <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> ; 10 (4) (pp 402-409), 2016
<i>Wentworth 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca oceniająca stopień stosowania się do zaleceń lekarskich chorych na zapalenie jelita, leczonych różnymi lekami biologicznymi, w tym wedolizumabem.	Wentworth B., Buerlein R., Tuskey A. i in. <i>Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease</i> . <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2018, 24(9): 2053-2061

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Williet 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. W badaniu oceniano zależność stężenia wedolizumabu w surowicy a koniecznością podania dodatkowej dawki leku w czasie 6 miesięcy. Większość wyników przedstawiono w populacji chorych na ChLC oraz WZJG, natomiast wyniki podane odrębnie dla chorych na WZJG należy wykluczyć ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia.	Williet N., Boschetti G., Fovet M. i in., <i>Association Between Low Trough Levels of Vedolizumab During Induction Therapy for Inflammatory Bowel Diseases and Need for Additional Doses Within 6 Months</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov 24. pii: S1542-3565(16)31121-1
<i>Yajnik 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacje do badania <i>GEMINI I</i> , zawierająca wyłącznie wyniki w podziale na podgrupy ze względu na wiek chorych.	Yajnik V.; Khan N.; Dubinsky M. i in., <i>Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age</i> , Advances in Therapy. (pp 1-18), 2017

7.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 54.
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 55.
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)		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	charakterystykę badań włączonych?				
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 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. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 56.
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 57.
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 58.
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>)		
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>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wysokie ryzyko błędu ⊗ Niskie ryzyko błędu ⊗ Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 59.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomized 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

7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 62.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział: 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział: 3.11, 3.13, 7.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział: 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdział: 7.4 i 7.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdział: 3.6 i 7.9
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	

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)
7.1	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: 7.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział: 7.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział: 7.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział: 7.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział: 7.8
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział: 7.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział: 7.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział: 7.8
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: 3.11; 3.12; 3.13; 3.14; 7.1; 7.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (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: 3.15

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	29
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	39
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	46
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>GEMINI I</i> wg zaleceń Cochrane ..	56
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	58
Tabela 6. Częstość występowania remisji klinicznej	61
Tabela 7. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej	62
Tabela 8. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	62
Tabela 9. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej	63
Tabela 10. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej	64
Tabela 11. Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ	64
Tabela 12. Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D	65
Tabela 13. Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza SF-36	66
Tabela 14. Częstość występowania remisji klinicznej	68
Tabela 15. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	69
Tabela 16. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	70
Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej	70

Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	71
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	72
Tabela 20. Zmiana stężenia CRP	72
Tabela 21. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej	73
Tabela 22. Częstość występowania określonego wyniku w skali UCEIS	73
Tabela 23. Częstość utrzymywania się chorych na terapii WED	74
Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	76
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	78
Tabela 26. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	82
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	83
Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®	91
Tabela 29. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem	96
Tabela 30. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Entyvio®	97
Tabela 31. Częstość występowania zgonów	115
Tabela 32. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	115
Tabela 33. Częstość występowania działań niepożądanych	116
Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	117
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	119
Tabela 36. Częstość występowania zgonów	123

Tabela 37. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	124
Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych	124
Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	125
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	127
Tabela 41 Częstość występowania nowotworów złośliwych z uwzględnieniem charakterystyki chorych	132
Tabela 42 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu w populacji docelowej*	133
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	135
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	135
Tabela 45. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	136
Tabela 46. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania wedolizumabu u chorych na WZJG	137
Tabela 47. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 1	162
Tabela 48. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 2	165
Tabela 49. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 3	168
Tabela 50. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 4	171
Tabela 51. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 5	173

Tabela 52. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 6.....	176
Tabela 53. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	199
Tabela 54. Kryteria Cook.....	212
Tabela 55. Skala AMSTAR 2.....	212
Tabela 56. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	214
Tabela 57. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	214
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	215
Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	216
Tabela 60. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	218
Tabela 61. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	218
Tabela 62. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	219

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie33

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab konf. Raluy 2016	Raluy M., Fraeman K., Donaldson R. i in., <i>Real-world treatment persistence with vedolizumab in Crohn's disease and ulcerative colitis patients</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2016, 10 (suppl. 1), 173-174
ACG 2019	American College of Gastroenterology, <i>ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults</i> , Am J Gastroenterol 2019; 114: 384-413
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2019
AMSTAR 2	Skala oceny przeglądów systematycznych, https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf (data dostępu: 28.01.2020 r.)
Chong 2006	Chong C., Tomlinson G., Chodirker L. i in., <i>An adjusted NNT was a moderately good predictor of health benefit</i> , Journal of Clinical Epidemiology 2006, 59: 224-233
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-380
CTCAE 2017	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> , Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 08.10.2019 r.)
Dai 2014	Dai C., Liu W-X., Jinag M., Sun M-J., <i>Mucosal Healing Did Not Predict Sustained Clinical Remission in Patients with IBD after Discontinuation of One-Year Infliximab Therapy</i> , PLoS ONE 2014, 9 (10): e110797
Farkas 2013	Farkas K., Lakatos P. L., Nagy F. i in., <i>Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy</i> , Scandinavian Journal of Gastroenterology 2013, 48: 1394-1398
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 10.10.2019 r.)
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0</i> , Cochrane 2019, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu 29.10.2019 r.)
Ikeya 2016	Ikeya K., Hanai H., Sugimoto K. i in., <i>The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2016, 286-295
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
Kakkar 2001	Kakkar A., Wasan S., Farraye F., <i>Targeting Mucosal Healing in Crohn's Disease</i> , Gastroenterology & Hepatology 2001, 7 (6): 374-380
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., <i>Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis</i> , Inflammatory Bowel Diseases 2008, 14 (12), 1660-1666
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 24.10.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Inducing remission in people with ulcerative colitis, NICE Pathways</i> , 2016, 1-20
Permpoon 2016	Permpoon V., Pongpirul K., Anuras S., <i>Ethnic variations in ulcerative colitis: Experience of an international hospital in Thailand</i> , <i>World J Gastrointest Pharmacol Ther</i> 2016, 7 (3): 428-433
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 24.10.2019 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	<i>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</i>
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systemic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , <i>BMJ</i> 2017, 358: j4008: 1-8
Steenholdt 2012	Steenholdt C., Molazahi A., Ainsworth M. A. i in., <i>Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study</i> , <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> 2012, 47: 518-527
Tibble 2000	Tibble J., Sigthorsson G., Bridger S., i in., <i>Surrogate Markers of Intestinal Inflammation Are Predictive of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease</i> , <i>Gastroenterology</i> 2000, 119: 15-22
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 24.05.2019 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania pierwotne włączone do analizy	
ab konf. Kaser 2017	Kaser A., James A., <i>Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study</i> , <i>Gut</i> 2017, 66 (Suppl 2): 1-288
ab konf. Loftus 2017	Loftus E., Feagan B., Colombel F. i in., <i>P209 Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study</i> . <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2017, 11 (supl_1): 182-183
ab konf. Vermeire 2019	Vermeire S., Colombel J.-F., Feagan B. i in., <i>OP26 Long-term safety of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: final results from the GEMINI LTS study</i> . Abstracts of the 14 th Congress of ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation, 2019, 018-020
Amiot 2016	Amiot A., Grimaud J., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease</i> , <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2016, 14 (11): 1593-1601
Amiot 2017	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>One year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicenter cohort study</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2017, 1-12
Amiot 2019	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2019, 1-14
Card 2020	Card T., Ungaro R., Bhayat F. i in., <i>Vedolizumab use is not associated with increased malignancy</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2020, 51: 149-157

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EMA 2014	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Entyvio®</i> , EMA/CHMP/676643/2013, 2014, 1-166
Feagan 2013	Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i in., <i>Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med 2013, 369 (8): 699-710
Feagan 2017a	Feagan B.G., Rubin D.T., Danes S. i in., <i>Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2017, 45(2):264-275
Feagan 2017b	Feagan B., Rubin D., Danese S. i in. <i>Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017, 15(2): 229-239.e5
Feagan 2018	Feagan B., Bhayat F., Khalid M. i in., <i>Respiratory tract infections in patients with inflammatory bowel disease: safety analyses from vedolizumab clinical trials</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2018, 905-919
Loftus 2017	Loftus E., Colombel J.-F., Feagan B. i in., <i>Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2017, 400-411
Ng 2018	Ng C., Hilmi I. N., Blake A. i in., <i>Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting</i> , Inflamm Bowel Dis 2018, 24 (2), 2431-2441
Sandborn 2019	W., Colombel J.-F., Panaccione R. i in., <i>Deep Remission with vedolizumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a GEMINI 1 post hoc analysis</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 172-181
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Bickston 2014	Bickston S.J., Behm B.W. Tsoulis D.J. i in., <i>Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, 8: 1-29
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , Gut 2019, 68: s1-s106
Bonovas 2016	Bonovas S., Fiorino G., Allocca M. i in., <i>Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016, 14: 1385-1397
Bonovas 2018	Bonovas S., Lytras T., Nikolopoulos G. i in., <i>Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , Aliment Pharmacol Ther 2018, 47: 454-465
Bressler 2015	Bressler B., Marshall J.K., Bernstein C.N. i in., <i>Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus</i> , Gastroenterology 2015, 148 (5): 1035-1058
Bryant 2015	Bryant R.V., Sandborn W.J., Travis S.P.L., <i>Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how?</i> , Journal of Crohn's & Colitis 2015, 9 (4): 356-366
Burger 2015	Burger M., Schmidt C., Teich N., Stallmach A., <i>Medical therapy of active ulcerative colitis</i> , Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery 2015, 31: 236-245
Chateau 2019	Chateau T., Bonovas S., Le Berre C. i in., <i>Vedolizumab treatment in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review</i> , J Crohns Colitis 2019, 1-28
Cholapranee 2017	Cholapranee A., Hazlewood G., Kaplan G. i in., <i>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</i> , Aliment Pharmacol Ther 2017, 45 (10): 1291-1302

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cohen 2014	Cohen L., Nanau R., Delzor F. Neuman M., <i>Biologic therapies in inflammatory bowel disease</i> , Translational Research 2014, 1-24
Cote-Daigneault 2015	Cote-Daigneault J., Bouin M., Lahaie R. i in., <i>Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data?</i> , United European Gastroenterology Journal 2015, 3 (5): 419-428
Danese 2014	Danese S., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis</i> , Annals of Internal Medicine 2014, 160: 704-711
Dignass 2019	Dignass A., Siegmund B., Goertz R. i in., <i>Indirect comparison of vedolizumab and adalimumab for biologic-naive patients with ulcerative colitis</i> , Scand J Gastroenterol. 2019, 54(2):178-187
Jin 2015	Jin Y., Lin Y., Lin L.-J., Zheng C.-Q., <i>Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis</i> , World Journal of Gastroenterology 2015, 21 (20): 6352-6360
Kawalec 2014	Kawalec P., Mikrut A., Łopuch S., <i>Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis</i> , Journal of Gastroenterology and Hepatology 2014, 29: 1159-1170
Kokkinidis 2017	Kokkinidis D., Bosdelekidou E., Lliopoulou S. i in., <i>Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review</i> , Scandinavian Journal of Gastroenterology 2017, 52 (9): 923-932
LeBlanc 2015	LeBlanc K., Mosli M.H., Parker C.E., MacDonald J.K., <i>The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 9, 1-61
Lin 2015	Lin L., Liu X., Wang D., Zheng C., <i>Efficacy and safety of antiintegrin antibody for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis</i> , Medicine 2015, 94 (10): 1-9
Luthra 2015	Luthra P., Peyrin-Biroulet L., Ford A., <i>Systematic review and meta-analysis: Opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease</i> , Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2015, 41 (12): 1227-1236
Moćko 2016	Moćko P., Kawalec P., Pilc A., <i>Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis</i> , Pharmacotherapy 2016, 36 (8): 870-879
Moćko 2017	Moćko P., Kawalec P. Pilc A., <i>Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials</i> , Clinical Drug Investigation 2017, 37 (1): 25-37
Mosli 2015	Mosli M., MacDonald J., Bickston S. i in., <i>Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A cochrane systematic review and meta-analysis</i> , Inflammatory Bowel Diseases 2015, 21 (5): 1151-1159
Nanau 2014	Nanau R., Cohen L., Neuman M., <i>Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease</i> , Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2014, 17 (4): 485-531
Pachos 2018	Pachos P., Katsoula A., Salanti G. i in., <i>Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life</i> , Aliment Pharmacol Ther 2018, 1-12
Pantavou 2019	Pantavou K., Yiallourou A. I., Piovani D. i in., <i>Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses</i> , United European Gastroenterology Journal 2019, 7 (10): 1285-1303
Peyrin-Biroulet 2019	Peyrin-Biroulet L., Danese S., Argollo M. i in., <i>Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019, 17: 838-836

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Shah 2016	Shah E., Siegel C., Chong K., Melmed G., <i>Evaluating Study Withdrawal Among Biologics and Immunomodulators in Treating Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials</i> , <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2016, 22 (4): 933-939
Shahidi 2016	Shahidi N., Bressler B., Panaccione R., <i>Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis</i> , <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 2016, 16 (1): 129-135
Shahidi 2016a	Shahidi N., Bressler B., Panaccione R., <i>The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis</i> , <i>Therap Adv Gastroenterol</i> 2016, 9 (3): 330-338
Singh 2018	Singh S., Fumery M. Sandborn W. i in., <i>Systemic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2018, 47: 162-175
Smith 2014	Smith M., Mohammad R., <i>Vedolizumab: an alpha4beta7 integrin inhibitor for inflammatory bowel diseases</i> , <i>The Annals of pharmacotherapy</i> 2014, 48 (12): 1629-1635
Trigo-Vicente 2018	Trigo-Vicente C., Gimeno-Ballester V., Garcia-Lopez S. i in., <i>Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> 2018, 40 (6): 1411-19
Vermeire 2018	Vermeire S., Gils A., Accossato P. i in., <i>Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease</i> , <i>Ther Adv Gastroenterol</i> 2018, 11: 1-13
Vickers 2016	Vickers A.D., Ainsworth C., Mody R. i in., <i>Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis</i> , <i>PLoS ONE</i> 2016, 11 (10): 1-21
Wang 2014	Wang M., Zhang L., Han W. i in., <i>PRISMA--efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i> , <i>Medicine</i> 2014, 93 (28): 1-8
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2019	European database of suspected adverse drug reaction reports, <i>Entyvio®</i> , http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 06.06.2019 r.)
ChPL Entyvio	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®</i> https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2019 r.)
FDA 2019	Food and Drug Administration, <i>Entyvio® (vedolizumab)</i> , 05/2019, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125476s024lbl.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)
PRAC 2018	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee <i>Minutes of the meeting on 11-14 June 2018</i> , <i>EMA/PRAC/400242/2018</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)
PRAC 2017	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the meeting on 27-30 November 2017</i> , <i>EMA/PRAC/64990/2018</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)
PRAC 2016	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>PRAC recommendations on signals, Adopted at the PRAC meeting of 10-13 May 2016</i> , <i>EMA/PRAC/313187/2016</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-10-13-may-2016_en.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)
PRAC 2016a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the PRAC meeting on 6-9 June 2016</i> , <i>EMA/PRAC/460046/2016</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-06-09-june-2016_en.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PRAC 2015	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the meeting on 08-11 June 2015</i> , EMA/PRAC/443961/2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-june-2015_en.pdf (data dostępu: 06.11.2019 r.)
PSUR 2018	[REDACTED]
WHO UMC 2019	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, <i>Entyvio®</i> , 2019, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 06.11.2019 r.)