



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

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

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

Warszawa, 28.04.2020 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]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny	19
3.1. Źródła danych	19
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
3.3. Ocena jakości badań.....	20
3.4. Strategia wyszukiwania	20
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	22
3.6. Badania włączone	25
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje	46
3.7. Ocena homogeniczności.....	47
3.8. Ekstrakcja danych.....	51
3.9. Ocena jakości informacji	53
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	56
3.11. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badań RCT.....	60
3.11.1. <i>GEMINI II</i>	60

3.11.2. Watanabe 2020.....	63
3.12. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego	67
3.12.1. <i>OBSERV-IBD</i>	67
3.13. Długookresowa ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie przedłużenia badania RCT	74
3.13.1. <i>GEMINI LTS</i>	74
3.14. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania RCT	78
3.14.1. <i>GEMINI II</i>	78
3.15. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego	89
3.15.1. <i>OBSERV-IBD</i>	89
3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	91
3.16.1. Ocena na podstawie dokumentu PBRER	91
3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	93
3.17.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	94
3.17.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	101
3.17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	103
3.17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	105
3.17.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	107
4. Ograniczenia.....	109
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	112

6. Dyskusja	120
7. Załączniki	125
7.1. Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania RCT	125
7.1.1. <i>GEMINI II</i>	125
7.1.2. <i>Watanabe 2020</i>	131
7.2. Długookresowa ocena bezpieczeństwa na podstawie przedłużenia badania RCT	135
7.2.1. <i>GEMINI LTS</i>	135
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie przedłużenia badania jednoramiennego	145
7.3.1. <i>XAP-PK</i>	145
7.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	149
7.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	153
7.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	154
7.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	155
7.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	175
7.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	187
7.9.1. <i>GEMINI II</i>	187
7.9.2. <i>Watanabe 2020</i>	194
7.9.3. <i>OBSERV-IBD</i>	201
7.9.4. <i>GEMINI LTS</i>	207
7.9.5. <i>XAP-PK</i>	213
7.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	215

7.11. Skale oceny jakości badań.....	232
7.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	238
7.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	239
8. Spis tabel	241
9. Spis rysunków	244
10. Bibliografia.....	245

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab
CRF	ang. <i>case report form</i> – karta obserwacji klinicznej
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
DAW	dawkowanie
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełna populacja
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HB	ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i> – wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IRR	ang. <i>infusion-related reactions</i> – reakcje związane z wlewem
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IVRS	ang. <i>interactive voice response system</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej

Skrót	Rozwinięcie
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LTS	ang. <i>long-term safety</i> – długookresowe bezpieczeństwo
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
mFAS	ang. <i>modified full analysis set</i> – zmodyfikowana pełna populacja
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
Q4W	ang. <i>every 4 week</i> – co 4 tygodnie
Q8W	ang. <i>every 8 week</i> – co 8 tygodni
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> - podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe

Skrót	Rozwinięcie
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
WED	Wedolizumab
WHO ICTRP	ang. <i>World Health Organization Clinical Trials Registry</i> -Platforma międzynarodowa platforma rejestru badań klinicznych Światowej Organizacji Zdrowia
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Entyvio® (wedolizumab) stosowanego w leczeniu chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

<p>POPULACJA</p>	<p>Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna, skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego Programu lekowego B.32. (przez 2 lata).</p> <p>Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa; • po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym jako kontynuacja terapii, zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Entyvio®.</p>
<p>KOMPARATOR¹</p>	<p>Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • ocena aktywności choroby na podstawie wyniku w skali CDAI; • ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika aktywności HB; • stosowanie kortykosteroidów; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa.

¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).²
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), w których wedolizumab stosowano przez 2 lata a następnie zaprzestawano skutecznej terapii.³
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie).⁴
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie) oraz badanie jednoramienne będące fazą przedłużoną badania randomizowanego, w których łączny czas ekspozycji na lek wynosił co najmniej 2 lata.⁵
- Publikacje pełnotekstowe.⁶
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

BADANIA

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 27 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. Nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego, którego celem byłaby ocena kontynuacji skutecznego leczenia wedolizumabem względem przerwania tej terapii. Publikacje, w których oceniano skuteczności WED z podziałem na rozważane podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i/lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa dotyczyły tylko okresu indukcji (6 i 10 tyg.), a więc okresu obserwacji nieanalizowanego w ramach niniejszego raportu (np. *BSG 2019, Kowalec 2017, Kowalec 2016 i Moćko 2016*).

Badania pierwotne włączone do analizy:

2 badania eksperymentalne z grupą kontrolną (RCT) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową:

- *GEMINI II* (publikacja *Sandborn 2013*, dokument *EMA 2014* i publikacja *Sands 2017*);
- *Watanabe 2020*.

W ww. badaniach 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

² mając na uwadze możliwość odnalezienia nielicznych opracowań wtórnych dot. analizowanych podgrup chorych, zdecydowano o uwzględnieniu badań przeprowadzonych w populacji ogółem, niezależnie od statusu względem leczenia inhibitorami TNF-alfa (niestosujący wcześniej/po niepowodzeniu).

³ 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.

⁴ uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32.

⁵ uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32.

⁶ do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji, względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca analiza długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa).

SKUTECZNOŚĆ

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.

2 badania eksperymentalne, jednoramienne oceniające skuteczność praktyczną i/lub bezpieczeństwo wedolizumabu:

- *GEMINI LTS* (publikacje *Vermeire 2017*, *Feagan 2018*, *Ng 2018*, *Card 2020* oraz abstrakt konferencyjny *Vermeire 2019*) – faza przedłużona m.in. badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*;
- *XAP-PK* (publikacja *Vermeire 2020*) – przedłużenie badania *GEMINI LTS*.

1 badanie obserwacyjne, jednoramienne oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo wedolizumabu:

- **OBSERV-IBD** (publikacja *Amiot 2019*).

Badanie przeprowadzone w ramach narodowego dostępu leku we Francji, finansowanego przez francuskiego płatnika. W analizie uwzględniono publikację *Amiot 2019*, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii w okresach obserwacji wynoszących odpowiednio 108 i 162 tygodnie. Uznano, iż badanie to może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych WED w ramach aktualnego Programu lekowego B.32. przez okres maksymalnie 2 lat (104 tygodni), stąd decyzja o przedstawieniu wyników dla okresu najbliższego zakończeniu udziału w programie lekowym (tj. 108 tyg.) oraz wyników skuteczności leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata).

Analiza skuteczności kontynuacji terapii wedolizumabem względem przerwania skutecznego leczenia (utożsamianym z leczeniem standardowym) wykazała przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych zarówno w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Ocena remisji klinicznej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *GEMINI II*. W 52 tygodniu leczenia podtrzymującego remisję kliniczną obserwowano częściej w grupie badanej (51,5%) w porównaniu z grupą kontrolną (26,8%) w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Natomiast w podgrupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną odnotowano u 28,0% i 12,8% chorych odpowiednio w grupie kontrolnej i badanej. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji w przypadku obu analizowanych podgrup, a niskie wartości parametru NNT (tj. 4 i 7 świadczą o dużej sile badanej interwencji. Przewagę kontynuacji leczenia wedolizumabem nad terapią standardową zaobserwowano także dla punktów końcowych: długotrwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz odpowiedź kliniczna. Różnica między grupami była istotna statystycznie dla podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w przypadku odpowiedzi klinicznej, natomiast dla podgrupy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w przypadku długotrwałej remisji klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Analiza długoterminowej skuteczności wedolizumabu wskazuje na korzyść terapii dla kluczowych efektów zdrowotnych zarówno w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Długookresowa ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie badania *GEMINI LTS* wykazała, iż remisja kliniczna u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa po 2 latach terapii WED wystąpiła u ok. 68%, natomiast w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł odpowiednio ok. 69% (2 lata terapii) i 62% (3 lata terapii).

W przypadku odpowiedzi klinicznej dla 2 lat obserwacji odsetek ten wyniósł ok. 75% w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Natomiast w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł ok. 77% (2 lata ekspozycji na WED) i 58% (3 lata ekspozycji na WED). W badaniu przedstawiono także zmianę wskaźnika HB w 2. oraz 3. roku ekspozycji na WED w stosunku do wartości początkowych (w przeliczeniu na chorych, dla których były dostępne dane). Raportowano redukcję wyniku względem wartości początkowych o 8,5 i 8,6 pkt. Odpowiednio po 2 i 3 latach terapii w podgrupie niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz o 8,5 i 9,6 pkt. kolejno po 2 i 3 latach terapii w podgrupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Analiza skuteczności leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania *OBSERV-IBD* wskazuje na utrzymującą się korzyść kliniczną w trakcie kontynuacji leczenia wedolizumabem u znacznego odsetka chorych, którzy odpowiadają na leczenie po 2 latach terapii - czyli populacji chorych, która potencjalnie mogłaby kontynuować leczenie w ramach Programu Lekowego B.32. po 2 latach.


Na podstawie badania *OBSERV-IBD* ekstrahowano wyniki dla:

- 108 i 162 tyg. w przeliczeniu na wszystkich chorych włączonych do badania oraz
- 162 tyg. w przeliczeniu na chorych kontynuujących leczenie przez cały okres obserwacji oraz
- wyniki dla 162 tyg. w populacji chorych z odpowiedzią na leczenie w 108. tyg.

W badaniu *OBSERV-IBD* w 162. tygodniu obserwacji w populacji zawężonej dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 104 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tyg. remisję kliniczną i remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów stwierdzono u ok. 67%. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, odpowiedzi klinicznej i odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 162 tyg. w populacji chorych którzy odpowiedzieli na leczenie w 108. wyniosła odpowiednio: 47,1%, 70,6% i 70,6%.

BEZPIECZEŃSTWO

Analiza profilu bezpieczeństwa, w badaniu *GEMINI II* nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic między grupą stosującą wedolizumab i leczenie standardowe w zakresie częstości występowania zgonu oraz zdarzeń niepożądanych ogółem - zarówno w podgrupie niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, ale tylko w grupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w rozważanych podgrupach chorych było zaostrzenie ChLC. Zdarzenie to wystąpiło u 14% i 23% chorych stosujących wedolizumab przez cały okres badania odpowiednio w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Ból

	<p>stawów, zapalenie nosogardzieli, nudności, gorączka i bóle głowy wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych stosujących w obu podgrupach stosujących WED przez cały okres badania.</p> <p>Długookresowa analiza bezpieczeństwa WED przeprowadzona na podstawie jednoramiennego badania <i>GEMINI LTS</i> wykazała, iż</p> <ul style="list-style-type: none"> • w 3-letnim okresie obserwacji ciężkie działania niepożądane odnotowano u 5,2% chorych. Działania niepożądane wystąpiły u 42,3% chorych. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych wyniosła odpowiednio 31,1% i 92,4%. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano: zaostrzenie ChLC (26,4%), zapalenie nosogardzieli (21,3%), ból stawów (19,8%) i ból głowy (19,2%); • w 9-letnim okresie obserwacji ciężkie działania niepożądane odnotowano u 5,9% chorych. Działania niepożądane wystąpiły u 46,0% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 40,6% chorych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stanowiły: zaostrzenie ChLC (35,0%), zapalenie nosogardzieli (25,0%), ból stawów (24%) i ból brzucha (23,0%). <p><u>W czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku PML.</u> Ocena profilu bezpieczeństwa dla 3 i 9 lat stosowania wedolizumabu jest zbliżona, zatem wydłużenie leczenia o kolejne 6 lat nie wiąże się z pogorszeniem jego bezpieczeństwa. Wyniki te potwierdzają dobrą tolerancję terapii wedolizumabem.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Na podstawie dokumentów wydanych przez EMA i FDA można stwierdzić, iż podczas terapii WED należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości, zakażeń, nowotworów złośliwych, PML, czy uszkodzenia wątroby.</p> <p>Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń w bazach ADRReports i WHO UMC wyróżnić można: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Analiza skuteczności wedolizumabu wykazała, iż długotrwała terapia WED wskazuje na utrzymującą się skuteczność leczenia m.in. w ocenie remisji klinicznej (w tym bez konieczności stosowania kortykosteroidów) oraz odpowiedzi klinicznej w obu wskazanych podgrupach chorych: niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Profil bezpieczeństwa wedolizumabu jest 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.</p> <p>Wedolizumab jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.32. przez maksymalnie 104 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 należeć do lekarza prowadzącego</p>

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 104 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 104 tygodnie) stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej jako skutecznej terapii u dorosłych chorych z ChLC.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Entyvio® (wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) 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.32. (*Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50)*) w ww. wskazaniu, nie dłużej niż przez 104 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:

- wśród chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa;
- wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Za komparator w niniejszej analizie uznano stosowanie leczenia standardowego.

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

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 Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (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 wedolizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁷ (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

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,

⁷ informacje na tej stronie internetowej 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

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], natomiast badania jednoramienne w skali NICE [Skala NICE].

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

W załączniku 7.11 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz interwencji badanej (wedolizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego, w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym 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: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji

zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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 nazwa substancji czynnej interwencji badanej w leczeniu populacja, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.6.

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 z chorobą Leśniowskiego-Crohna, skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego Programu lekowego B.32. (przez 2 lata).</p> <p>Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa; • 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 wynosił co najmniej 2 lata (104 tygodnie) gwarantowane zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego.</p> <p>Komentarz (2): mając na uwadze możliwość odnalezienia nielicznych opracowań wtórnych dot. analizowanych podgrup chorych, zdecydowano o uwzględnieniu badań przeprowadzonych w populacji ogółem, niezależnie od statusu względem leczenia inhibitorami TNF-alfa (niestosujący wcześniej/po niepowodzeniu).</p>	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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>	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	<p>Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • ocena aktywności choroby na podstawie wyniku w skali CDAI; • ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i>); • stosowanie kortykosteroidów; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa. <p>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>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), w których wedolizumab stosowano przez 2 lata 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>	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie).</p> <p>Komentarz (1): Uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32.</p>	
	<p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁸) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie) oraz badanie jednoramienne będące fazą przedłużoną badania randomizowanego, w których łączny czas ekspozycji na lek wynosił co najmniej 2 lata.</p> <p>Komentarz (1): Uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32.</p>	
	<p>Publikacje pełnotekstowe.</p> <p>Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji, względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca analiza długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa).</p>	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, uzupełniające w stosunku do publikacji pełnotekstowych m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

⁸ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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 1 245 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 189 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 23 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę National Institutes of Health, na której odnaleziono 47 rekordów;
- stronę EU Clinical Trials Register, na której odnaleziono 39 rekordów.

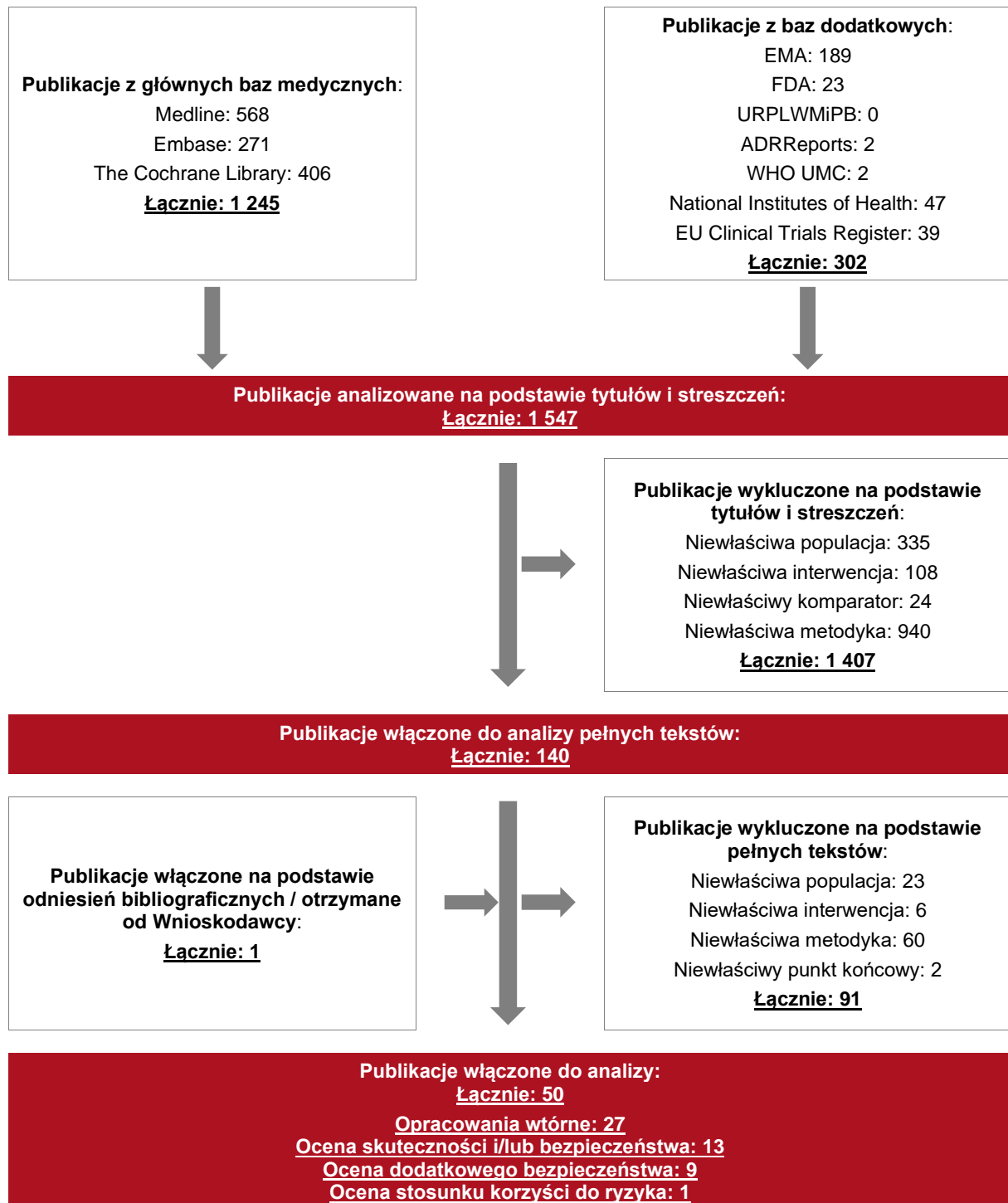
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 51 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁹ (

⁹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.10.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 27 przeglądów systematycznych (*BSG 2019, Chateau 2019, Khan 2019, Peyrin-Biroulet 2019, Singh 2019, Varu 2019, Engel 2018, Pagnini 2018, Schreiber 2018, Singh 2018, Vermeire 2018, Kawalec 2017, Mao 2017, Moćko 2017, Wheat 2017, Bonovas 2016, CADTH 2016, Kawalec 2016, Moćko 2016a, Moćko 2016b, Chandar 2015, Ge 2015, Hazelwood 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Singh 2014, Wang 2014*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Pełna charakterystyka przeglądów i ich ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 7.7 i 7.8.

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;
- 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.

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

Spośród badań włączonych do powyżej wymienionych przeglądów systematycznych badanie *GEMINI II* i *GEMINI LTS* spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy. Tam, gdzie było to możliwe, analitycy przedstawiali wnioski autorów dla tych badań. Niektóre wnioski z badania

GEMINI II mogą dotyczyć metaanalizy wyników również 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. Publikacje, w których analizowano skuteczność WED w podziale na rozważane podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i/lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa dotyczyło tylko okresu indukcji (6 i 10 tyg.), a więc okresu obserwacji nie analizowanego w ramach niniejszego raportu (np. *BSG 2019*, *Kowalec 2017*, *Kowalec 2016* i *Moćko 2016*).

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.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 5 badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo wedolizumabu, w tym:

- 2 badania randomizowane: *GEMINI II* oraz *Watanabe 2020* (populacja japońska) umożliwiające porównanie terapii wedolizumabem względem leczenia standardowego z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa;
- 3 badania jednoramienne: *OBSERV-IBD* przeprowadzone w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, *GEMINI LTS* będące przedłużeniem randomizowanego badania *GEMINI II* oraz badanie *XAP-PK* z udziałem chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI LTS*.

W randomizowanych badaniach *GEMINI II* i *Watanabe 2020* wyodrębniono rozważane podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Należy zauważyć, iż w publikacji *Watanabe 2020* zaprezentowano wyniki dla odmiennie nazwanych podgrup – chorzy stosujący wcześniej inhibitory TNF-alfa (ang. *with prior anti-TNF α use*) oraz chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa (ang. *without prior anti-TNF α use*). Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania w grupie WED/WED i WED/PLC liczba chorych uprzednio stosujących inhibitory TNF-alfa wyniosła odpowiednio 8 i 7, natomiast liczba chorych którzy odnotowali niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa odpowiednio – 8 i 7. Wynika stąd, że wszyscy chorzy których uprzednio

leczono inhibitorami TNF-alfa odnotowali niepowodzenie tej terapii, dlatego w celu zachowania spójnej nomenklatury podgrupa „chorzy stosujący wcześniej inhibitory TNF-alfa” nazwana jest jako chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

W badaniach *GEMINI II* i *Watanabe 2020* 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). Taki schemat badania w dużej mierze odzwierciedla warunki praktyki klinicznej, tj. kontynuacja skutecznej terapii WED vs zaprzestanie skutecznej terapii i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa WED w analizowanych podgrupach chorych, które porównywałyby WED/WED vs WED/PLC (kontynuacja skutecznej terapii vs przerwanie skutecznej terapii). W publikacji *Watanabe 2020* ocenę profilu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej, natomiast w publikacji *Sands 2017* (badanie *GEMINI II*) ocena bezpieczeństwa w analizowanych podgrupach została przedstawiona w grupie WED łącznie dla: obu dawek (co 4 tyg. i co 8 tyg.) oraz chorych, którzy odpowiedzieli/nie odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg. (populacja ITT/non-ITT). Natomiast grupa kontrolna dotyczyła chorych otrzymujących placebo przez cały okres trwania badania (PLC/PLC).. Należy podkreślić, że w ocenie bezpieczeństwa przedstawienie wyników dla obu dawek łącznie (co 4 tyg. i co 8 tyg.) jest dawkowaniem sumarycznie wyższym od zalecanego jako podstawowe, co należy uznać za podejście konserwatywne.

W ramach przeprowadzonego przeglądu włączono również obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, kohortowe badanie *OBSERV-IBD (Amiot 2019)*, które przeprowadzono z udziałem chorych ChLC oraz WZJG 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 chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W analizie uwzględniono publikację *Amiot 2019*, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leku w okresach obserwacji wynoszących odpowiednio 108 i 162 tygodnie. Uznano, iż badanie to może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych WED w ramach aktualnego Programu lekowego B.32. przez okres maksymalnie 2 lat (104 tygodni), stąd decyzja o przedstawieniu wyników dla okresu najbliższego zakończeniu udziału w programie (tj. 108 tyg.) oraz wyników skuteczności leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata). Publikacje *Amiot 2016*, *Amiot 2017* posłużyły wyłącznie do przedstawienia charakterystyki badania *OBSERV-IBD*.

Na podstawie badania *GEMINI LTS* (fazy przedłużonej m.in. badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*) możliwe było przeprowadzenie długookresowej oceny skuteczności wedolizumabu w rozważanych podgrupach chorych. Wszyscy chorzy w ramach badania otrzymywali dawkę WED co 4 tygodnie, a więc niezgodną z podstawowym dawkowaniem dla WED wskazanym w ChPL Entyvio®. Do analizy skuteczności włączono jedynie wyniki dla grupy chorych, którzy ukończyli pełny okres leczenia w badaniu *GEMINI II* stosując w ramach tego badania WED w terapii podtrzymującej w schemacie co 8 tygodni (podgrupy WED Q8W → Q4W) – publikacja *Vermeire 2017*.

Mając jednak na uwadze dostępność nielicznych wyników dotyczących 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 wyniki dla populacji ogólnej. Wyniki uzupełniającej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w załącznikach 7.1, 7.2 oraz 7.3, a analizy dokonano na podstawie następujących badań:

- randomizowanego badania klinicznego *GEMINI II*, które zostało opisane powyżej. Uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa w populacji ogólnej przedstawiono na podstawie publikacji *Sandborn 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);
- randomizowanego badania klinicznego *Watanabe 2020*, które zostało opisane powyżej. Wszyscy chorzy w czasie leczenia podtrzymującego przyjmowali WED w schemacie dawkowania co 8 tyg., a więc zgodną ze standardowym leczeniem;
- jednoramiennego badania eksperymentalnego *GEMINI LTS* (publikacje *Vermeire 2017*, *Feagan 2018*, *Ng 2018*, *Card 2020* oraz abstrakt konferencyjny *Vermeire 2019*), które opisano powyżej. Profil bezpieczeństwa w badaniu *GEMINI LTS* oceniano u chorych, którzy byli leczeni w ramach badania *GEMINI II* 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;

- jednoramiennego badania eksperymentalne *XAP-PK*, w którym analizowano wyniki dla chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI LTS* (przedłużenie badania *GEMINI II*). Wszyscy chorzy podczas badania *XAP-PK* otrzymywali dawkę WED co 8 tygodni. Wyjątek stanowiło 4,5% chorych, którzy w opinii badacza wymagali eskalacji dawki wedolizumabu. Należy również zauważyć, iż chorzy byli uprzednio poddani ekspozycji na WED w dawce co 4 tyg. w ramach badania *GEMINI LTS* oraz badania je poprzedzającego - *GEMINI II* w dawce WED co 4 lub 8 tyg. Populacja z badania *XAP-PK* dotyczy zatem chorych, którzy stosowali WED w dawce sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu (co 8 tyg.) oraz odmiennych wariantach leczenia. Schematy leczenia chorych różnią się od siebie, gdyż chorzy mogli zostawić włączeni do badania *GEMINI LTS* (jak wspomniano wyżej jest to badanie poprzedzające badanie *XAP-PK*) jeśli:
 - ukończyli badanie *GEMINI II*;
 - przerwali udział w badaniu *GEMINI II* z powodu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności zastosowania leków ratunkowych;
 - ukończyli fazę indukcji podczas badania *GEMINI III*;
 - wcześniej nie stosowali wedolizumabu (chorzy włączeni *de novo*).

Podobnie jak w badaniu *GEMINI LTS* ocenę profilu bezpieczeństwa dla dawki sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu można uznać za podejście konserwatywne.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę wszystkich badań pierwotnych włączonych do analizy. Szczegółowa ocena krytyczna badań została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.9

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹⁰	Interwencja WED	Komparator PLC
Badania eksperymentalne							
GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)*	Badanie fazy III, randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione (kohorta 1) i niezaślepione (kohorta 2); klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tygodnie (6 tyg. indukcja + 46 tyg. leczenie podtrzymujące)	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-450)	<p>Populacja ogółem:</p> <p>Indukcja</p> <p>Kohorta 1: WED: N=220 PLC: N=148</p> <p>Kohorta 2: WED: N=747</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>WED co 4 tyg.: N=154 WED co 8 tyg.: N=154 PLC: N=153</p> <p>WED co 4 tyg. (grupa niezaślepiona): N=506</p> <p>Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa:</p> <p>Indukcja</p> <p>Kohorta 1: WED: N=109 PLC: N=76</p> <p>Kohorta 2: WED: N=241</p>	<p>Indukcja</p> <p>WED 300 mg i.v. w tyg. 0. i 2. – ocena po 6 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 1. (faza zaślepiona); • kohorta 2. (faza niezaślepiona). <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>odpowiedź na WED w 6. tyg.:</u> WED co 4 tyg. lub co 8 tyg.¹¹ do 52. tyg. (faza zaślepiona); • <u>brak odpowiedzi na WED w 6. tyg.:</u> WED co 4 tyg. do 52. tyg. (faza niezaślepiona). <p>Leczenie wspomagające: dozwolone stosowanie stałych dawek prednizonu lub budezonidu, leków immunosupresyjnych, mesalazyny lub antybiotyków. Dawkę glikokortykosteroidów zmniejszono, zgodnie z założonym schematem dawkowania, u chorych, którzy w 6. tyg. uzyskali odpowiedź</p>	<p>Indukcja</p> <p>PLC i.v. w 0. i 2. tyg.</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>PLC i.v. co 4 tyg., do 52. tyg.</p>

¹⁰ N=liczba chorych w grupie

¹¹ kolejno w 4. tyg. leczenia PLC, a w 8. tyg. leczenia WED

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹⁰	Interwencja WED	Komparator PLC
					<p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> WED co 8 tyg.: N=66 WED co 4 tyg.: N=71 PLC: N=71 WED co 4 tyg. (cały okres badania): N=142</p> <p><u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa:</u> <u>Indukcja</u> Kohorta 1: WED: N=105 PLC: N=70 Kohorta 2: WED: N=470</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u> WED co 8 tyg.: N=82 WED co 4 tyg.: N=77 PLC: N=78 WED co 4 tyg. (cały okres badania): N=338</p>	<p>kliniczną. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 6. tyg., rozpoczęli redukcję dawek kortykosteroidów od kolejnej wizyty (od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie). Regulacji dawki kortykosteroidów dokonywano w zależności od odpowiedzi na leczenie (nie przekraczano dawki początkowej).</p> <p>W ośrodkach znajdujących się w Stanach Zjednoczonych przerywano stosowanie leków immunosupresyjnych max. po 6 tyg. Stosowanie innych leków towarzyszących nie ulegało zmianie.</p>	
<i>Watanabe 2020*</i>	<p>Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, fazy III</p> <p>klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej</p>	Jadad: 5/5	60 tygodnie (14 tyg. indukcja + 46 tyg. leczenie podtrzymujące)	<p>Dorośli chorzy (populacja japońska) z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-450)</p>	<p><u>Populacja ogółem:</u> <u>Indukcja</u> WED: N=79 PLC: N=78</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące**:</u> WED co 4 tyg.: N=12 PLC: N=12</p> <p><u>Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa:</u></p>	<p><u>Indukcja</u> WED 300 mg i.v. w tyg. 0., 2. i 6. tyg. – ocena w 10 tyg.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> WED 300 mg i.v. co 8 tyg. do 60. tyg. (wszyscy chorzy, niezależnie czy odnotowano odpowiedź na leczenie w 10 tyg.). Kohorta chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie</p>	<p><u>Indukcja</u> PLC i.v. w tyg. 0., 2. i 6. tyg. – ocena w 10. tyg.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> PLC i.v. co 8 tyg., do 60. tyg.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹⁰	Interwencja WED	Komparator PLC
	hipotezy: <i>superiority</i>				<u>Indukcja</u> WED: N=18 PLC: N=16 <u>Leczenie podtrzymujące**:</u> WED: N=4 PLC: N=5 <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa:</u> <u>Indukcja</u> WED: N=60 PLC: N=61 <u>Leczenie podtrzymujące**:</u> WED: N=8 PLC: N=7	mogła stosować WED do 94 tyg. badania. Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie doustnego kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), probiotyków, antybiotyków w leczeniu ChLC, doustnych glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, żywienia dojelitowego (900kcal/dobę). Niedozwolone było stosowanie ww. leków, jeśli ich przyjmowanie rozpoczęto 13 dni przed podaniem pierwszej dawki interwencji lub jeśli chory stosował ww. wymienione leki ponad 14 dni przed rozpoczęciem badania, ale zmienił ich dawkę lub zaprzestał ich stosowania w czasie 13 tygodni przed podaniem pierwszej dawki interwencji.	
Badanie jednoramienne							
GEMINI LTS*** (Vermeire 2017, Feagan 2018, Ng 2018, ab. konf. Vermeire 2019, Card 2020)**	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, III fazy, faza przedłużona badań <i>GEMINI II</i> ; klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	<ul style="list-style-type: none"> 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 	Chorzy z ChLC biorący wcześniej udział w badaniu <i>GEMINI II</i> , <i>GEMINI III</i> lub C13004, lub chorzy nieleczeni wcześniej WED (<i>de novo</i>).	<u>Ocena długookresowej skuteczności^Δ:</u> Chorzy, którzy ukończyli badanie <i>GEMINI II</i> , stosujący w ramach pierwszego roku leczenia podtrzymującego WED w dawkowaniu co 8 tyg.: <u>Populacja ogółem:</u> N=69 <u>Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa:</u> N=40 <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa:</u> N=26 <u>Ocena długookresowego bezpieczeństwa (populacja ogółem)^Δ:</u>	Wedolizumab 300 mg i.v. co 4 tyg. 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 leczenie lub u których badacz stwierdził wystarczającą poprawę objawów klinicznych, dawka doustnych glikokortykosteroidów była redukowana według schematu ustalonego przez FDA. Chorzy, którzy nie ukończyli redukcji dawki glikokortykosteroidów w ciągu 6 mies. musieli przerwać leczenie WED i zostali wykluczeni z badania. W ośrodkach położonych poza Stanami Zjednoczonymi, redukcja dawki	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹⁰	Interwencja WED	Komparator PLC
			<ul style="list-style-type: none"> mediany ekspozycji na WED); publikacja <i>Card 2020</i> i ab konf. <i>Vermeire 2019</i>: 9 lat. 		<p>WED: N=1349 (w tym z badania <i>GEMINI II</i> – N=726; <i>GEMINI III</i> – N=384) oraz chorzy stosujący WED ≥1 rok (publikacja <i>Card 2020</i>): N=1034</p>	<p>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>	
OBSERV-IBD (<i>Amiot 2016</i> , <i>Amiot 2017</i> , <i>Amiot 2019</i>) ^{^^}	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, kohortowe, otwarte;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o¹²;</p> <p>Podjęcie do testowanej hipotezy: n/d</p>	Skala NICE: 8/8	<ul style="list-style-type: none"> publikacja <i>Amiot 2016</i>: do 14 tygodni; publikacja <i>Amiot 2017</i>: do 54 tygodni; publikacja <i>Amiot 2019</i>: do 162 tygodni. 	Dorośli chorzy na ChLC lub WZJG (aktywna postać choroby).	<p>Grupa badana (ChLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> publikacja <i>Amiot 2016</i>: N=173; publikacja <i>Amiot 2017</i>: N=161; publikacja <i>Amiot 2019</i>: N=78^{^^} <p>Grupa WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> publikacja <i>Amiot 2016</i>: N=121; publikacja <i>Amiot 2017</i>: N=111; publikacja <i>Amiot 2019</i>: N=71. 	<p>Wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. tygodniu, następnie w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni.</p>	n/d
						<p>Uwagi:</p> <p>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.</p>	
						<p>Uwagi:</p> <p>w czasie rozpoczęcia leczenia WED chorzy stosowali równocześnie także leki immunomodulujące, takie jak tiopuryny (azatioprynę, 6-merkaptopurynę, tioguaninę) lub</p>	

¹² w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego obserwacyjnego

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹⁰	Interwencja WED	Komparator PLC
						metotreksat. Na początku badania chorzy stosowali także kortykosteroidy.	
XAP-PK (Vermeire 2019)	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, IIIb/IV fazy, faza przedłużona badań GEMINI LTS, międzynarodowe, otwarte klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);	56 tyg.	Chorzy z badania GEMINI LTS skutecznie leczeni WED.	Grupa badana (ChLC): N=88 Grupa WZJG: N=79	WED 300 mg i.v. co 8 tyg. do 56 tyg.	n/d
						Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie doustnych glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych	

*w związku z kryterium populacji, interwencji oraz komparatora, w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, umożliwiającego ocenę chorych stosujących WED w dawce co 8 tyg. przez cały czas trwania badania względem chorych, którzy przerwali leczenie WED w dawce co 8 tyg., a następnie otrzymywali PLC: grupa WED/WED oraz grupa WED/PLC dla 52 tyg.;

** chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 10 tyg. fazy indukcji;

***Badanie GEMINI LTS dotyczyło również chorych na WZJG, jednak z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, nie przedstawiono w niniejszym raporcie danych na temat tej kohorty; Główną publikacją do badania jest publikacja Vermeire 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 oraz publikacja Ng 2018 – analiza częstości występowania zakażeń oportunistycznych, publikacja Card 2020 – analiza częstości występowania nowotworów oraz o dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodzące z abstraktu konferencyjnego (ab konf. Vermeire 2019);

^przedstawiono wyłącznie grupy rozważane w ramach niniejszego raportu;

^^z uwagi na kryteria włączenia do analizy w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych na ChLC, które zostały przedstawione dla 108. i 162 tygodni obserwacji (publikacja Amiot 2019). Do analizy nie włączono wyników z publikacji Amiot 2016, Amiot 2017 z uwagi na krótki okres obserwacji niespełniający kryteriów włączenia do niniejszej analizy (publikacje te posłużyły jako podstawa do charakterystyki badania).

^^^wyniki dla 162 tyg. przeliczono również na chorych kontynuujących leczenie przez cały okres obserwacji (wyniki dla 76 chorych przedstawione przez autorów badania w suplemencie do publikacji Amiot 2019) oraz wyniki dla 162 tygodni w przeliczeniu na chorych z uzyskaną odpowiedzią w 108. tygodniu badania, kontynuujących leczenie po 54. tygodniu (zgodnie z informacją podaną przez autorów w suplemencie do publikacji Amiot 2019 odpowiedź kliniczną stwierdzono u 51 chorych kontynuujących leczenie)

#czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji chorych na WED mógł wynieść do 10 lat (średni czas leczenia WED w momencie włączenia do badania wyniósł u chorych z ChLC 6,2 roku);

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.9. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

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

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *GEMINI II*, *GEMINI LTS*, *OBSERV-IBD*, *Watanabe 2020*, *XAP-PK*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	<i>GEMINI II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów. Oceny dokonywano odpowiednio w 52 tyg. (badanie <i>GEMINI II</i>) i 60 tyg. (badanie <i>Watanabe 2020</i>).</p> <p>Skala CDAI składa się z 30 pytań, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku 0-600 punktów.</p> <p>W badaniu oceniano także częstość występowania długotrwałej remisji klinicznej, którą zdefiniowano jako remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty (w 52 tyg. – <i>GEMINI II</i>, w 60 tyg. <i>Watanabe 2020</i>).</p>	Im niższy wynik według skali CDAI lub wskaźnika HB, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów lub wyniku według wskaźnika HB < 5 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].</p> <p>Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAI, a oba wskaźniki uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Abramowitz 2016, Vermeire 2010].</p>
	<i>Watanabe 2020</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów. Oceny dokonywano odpowiednio w 52 tyg. (badanie <i>GEMINI II</i>) i 60 tyg. (badanie <i>Watanabe 2020</i>).</p> <p>Skala CDAI składa się z 30 pytań, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku 0-600 punktów.</p> <p>W badaniu oceniano także częstość występowania długotrwałej remisji klinicznej, którą zdefiniowano jako remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty (w 52 tyg. – <i>GEMINI II</i>, w 60 tyg. <i>Watanabe 2020</i>).</p>		
	<i>GEMINI LTS</i>	<p>Wskaźnik HB</p> <p>Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku HB ≤ 4 punkty.</p> <p>Wskaźnik HB składa się z 5 części, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku od 0 do > 16 punktów. W zależności od wartości HB wyróżnia się następujące stopnie nasilenia choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 pkt. – remisję kliniczną; • 5-7 pkt. – łagodny stopień nasilenia choroby; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>OBSERV-IBD</i>	<ul style="list-style-type: none"> 8 – 16 pkt. – umiarkowany stopień nasilenia choroby; >16 pkt. – ciężki stopień nasilenia choroby [AHS 2016]. <p>W badaniu <i>GEMINI LTS</i> remisja kliniczna stanowiła eksploracyjny punkt końcowy, który został uprzednio określony w protokole badania.</p> <p>W badaniu <i>OBSERV-IBD</i> remisja kliniczna stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>GEMINI II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów.</p>	Im niższy wynik w skali CDAI przy równoczesnym przerwaniu stosowania kortykosteroidów, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Należy jednak zauważyć, iż jest to remisja kliniczna (jeden z kluczowych punktów do oceny skuteczności leczenia), dlatego punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
	<i>Watanabe 2020</i>	<p>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52 tyg. (badanie <i>GEMINI II</i>).</p> <p>W publikacji <i>Watanabe 2020</i> remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów określono jako remisję kliniczną w 60 tyg. u chorych, którzy na początku badania przyjmowali kortykosteroidy.</p>		
	<i>OBSERV-IBD</i>	<p>Wskaźnik HB</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy (w 162 tyg.). Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję kliniczną (HB ≤ 4 punkty) osiągniętą bez stosowania kortykosteroidów (brak stosowania jakiegokolwiek dawki jakiegokolwiek steroidu podawanego doustnie: prednizonu, prednizolonu i/lub budezonidu, a także odbytniczego użycia betametazonu).</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>OBSERV-IBD</i>	<p>Wskaźnik HB</p> <p>Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oznaczała remisję kliniczną utrzymującą się od 54. do 162. tygodnia badania.</p>	Im niższy wynik w skali CDAI przy równoczesnym przerwaniu stosowania kortykosteroidów, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Należy jednak zauważyć, iż jest to remisja kliniczna (jeden z kluczowych punktów do oceny skuteczności leczenia), dlatego punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Odpowiedź kliniczna	<i>GEMINI II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy (badanie <i>GEMINI II</i>, <i>Watanabe 2020</i>). Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów.</p>	Im niższy wynik według skali CDAI lub wskaźnika HB, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów lub wyniku wskaźnika HB o ≥ 3 punkty stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].</p> <p>Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAI, a oba wskaźniki uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Abramowitz 2016, Vermeire 2010].</p>
	<i>Watanabe 2020</i>	W badaniu <i>GEMINI II</i> oceniano także odpowiedź kliniczną w 6 tyg. a w badaniu <i>Watanabe 2020</i> w 10 tyg. (faza indukcji), definiowaną jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 70 punktów (na tej podstawie przeprowadzono podział chorych do grup randomizowanych i otwartych).		
	<i>GEMINI LTS</i>	<p>Wskaźnik HB</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie o co najmniej 3 punkty wg wskaźnika HB.</p> <p>W badaniu <i>GEMINI LTS</i> odpowiedź kliniczna stanowiła eksploracyjny punkt końcowy, który został uprzednio określony w protokole badania</p>		
	<i>OBSERV-IBD</i>	W badaniu <i>OBSERV-IBD</i> odpowiedź kliniczna stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.		
Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>OBSERV-IBD</i>	<p>Wskaźnik HB</p> <p>Odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako odpowiedź kliniczną (obniżenie o co najmniej 3 punkty wg wskaźnika HB) osiągniętą bez stosowania kortykosteroidów (brak</p>	Im niższy wynik w skali CDAI przy równoczesnym przerwaniu stosowania	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Należy jednak

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		stosowania jakiegokolwiek dawki jakiegokolwiek steroidu podawanego doustnie: prednizonu, prednizolonu i/lub budezonidu, a także odbytniczego użycia betametazonu).	kortykosteroidów, tym skuteczniejsze leczenie.	zauważyć, iż jest to odpowiedź kliniczna (jeden z kluczowych punktów do oceny skuteczności leczenia), dlatego punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Ocena wskaźnika HB	GEMINI LTS	W badaniu oceniano zmianę wskaźnika HB z w porównaniu z wartością początkową (eksploracyjny punkt końcowy).	Im niższy wynik wskaźnika HB, tym skuteczniejsze leczenie.	Obniżenie wyniku według wskaźnika wskaźnika HB o ≥ 3 punkty stanowi zmianę istotną klinicznie [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]. Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAL, i uznaje się go jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Abramowitz 2016, Vermeire 2010].
Wygojenie błony śluzowej	OBSERV-IBD	Wygojenie się błony śluzowej oceniano u chorych, którzy kontynuowali leczenie WED po 54 tyg. badania. Punkt ten zdefiniowano jako brak wrzodów przewodu pokarmowego.	Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Istnieją silne dowody wskazujące na pozytywną korelację między wygojeniem błony śluzowej a zmniejszeniem stosowania kortykosteroidów, liczbą zaostrzeń, hospitalizacji i operacji, dlatego w opinii analityków punkt ten należy uznać za istotny klinicznie [Klenske 2019].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa		<p>Profil bezpieczeństwa oceniano w badaniach <i>GEMINI II, GEMINI LTS, OBSERV-IBD, Watanabe 2020, XAP-PK</i>.</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem służącym do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów (MedDRA, ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>).</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 (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p style="text-align: center;">Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p style="text-align: center;">Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [Higgins 2019]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); umiarkowane; łagodne.</p> <p>W badaniu <i>GEMINI II</i> zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie ze słownikiem MedDRA 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 wielogniskowej (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. W publikacji <i>Feagan 2018</i> analizowano zdarzenia i działania niepożądane związane z zakażeniem dolnych i górnych dróg oddechowych.</p> <p>W publikacji <i>Ng 2018</i> do badania <i>GEMINI LTS</i> oceniano częstość występowania zakażeń oportunistycznych. W analizie nie uwzględniano chorych: ze współistniejącym lub stwierdzonym w wywiadzie zapaleniem wątroby typu A, chorych u których wykonano szczepienie przeciwko zapaleniu wątroby typu B lub nieokreślonym zapaleniem wątroby.</p> <p>W publikacji <i>Card 2020</i> do badania <i>GEMINI LTS</i> w ramach profilu bezpieczeństwa analizowano częstość występowania nowotworów złośliwych u chorych, którzy byli leczeni WED co najmniej 1 rok oraz u których nie odnotowano nowotworu w czasie 1 roku od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>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.</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- 5 komunikatów PRAC¹³ [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 2020];
- dane z bazy WHO UMC [WHO UMC 2020].

Od Wnioskodawcy otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa PBRER [PBRER 2019], który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wedolizumabu.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 9 rekordów, w tym 5 rekordów (4 badania obserwacyjne i 1 badanie eksperymentalne z grupą kontrolną) opisujących badania w fazie rekrutacji chorych, 2 rekordy opisujące badania trwające z zakończoną rekrutacją chorych (1 badanie RCT i 1 badanie obserwacyjne) oraz 2 badania zakończone nieopublikowane (2 RCT). Badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.4

¹³ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

3.7. Ocena homogeniczności

Ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane tj. randomizowane badania *GEMINI III* i *Watanbe 2020*.

Homogeniczność badań *GEMINI II* oraz *Watanabe 2020* oceniono jako średnią. Oba analizowane badania były randomizowane i podwójnie zaślepione, a definicje punktów końcowych spójne. Jednakże w większości domen dotyczących danych demograficznych odnotowano niską homogeniczność. Rozbieżności między badaniami wykazano między innymi w odniesieniu do rasy, umiejscowieniu zmian chorobowych, leczeniu towarzyszącemu, obecności przetok w wywiadzie oraz odsetka chorych palących tytoń (jeden z czynników rozwoju ChLC).

Ze względu na rozbieżności w charakterystyce chorych włączonych do badania uznano, że ogólna homogeniczność rozpatrywanych badań jest średnia i w związku z tym nie powinny one być metaanalizowane. Ponadto nie dysponowano charakterystyką wyjściową dla analizowanych podgrup chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z badania *GEMINI II* i *Watanabe 2020*. W związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie oceny homogeniczności dla rozważanych podgrup chorych.

W ramach analizy potencjalnie metaanalizowane mogłyby być także wyniki z badań jednoramiennych *OBSERV-IBD*, *GEMINI LTS* dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Uznano jednak, iż wykonywanie metaanalizy wyników z tych badań dla wspólnych punktów końcowych byłoby obarczone zbyt dużym ryzykiem błędu. Wskazane badania różnią się bowiem między sobą m.in. pod względem metodyki, czasu trwania badania, charakterystyki chorych.

Szczegółowe dane dotyczące oceny homogeniczności dla badań randomizowanych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań GEMINI II i Watanabe 2020

Cecha		Porównywane badania				Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne	
		GEMINI II		Watanabe 2020				
		Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)			
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych		154	153	79	78	niska	niska
	Liczba mężczyzn, n (%)		68 (44,2)	72 (47,1)	51 (64,6)	52 (66,7)	średnia	średnia
	Rasa biała, n (%)		136 (88,3)	140 (91,5)	0*	0*	niska	niska
	Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jelito kręte	29 (18,8)	19 (12,4)	13 (16,5)	9 (11,5)	wysoka	wysoka
		Okreźnica	27 (17,5)	43 (28,1)	11 (13,9)	19 (24,4)	wysoka	wysoka
	Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	GKS	59 (38,3)	56 (36,6)	13 (16,5)	7 (9,0)	niska	niska
		Leki immunosupresyjne	27 (17,5)	23 (15,0)	64 (81,0)**	59 (75,6)**	niska	niska
	Przetoki w wywiadzie, n (%)		47 (30,5)	57 (37,3)	7 (8,9)	12 (15,4)	niska	niska
	Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		48 (31,2)	48 (31,4)	13 (16,5)	11 (14,1)	niska	niska
Interwencja		WED 300 mg i.v. co 8 tygodni	PLC i.v. co 4 tygodnie [^]	WED 300 mg i.v. co 8 tygodni	PLC i.v. co 8 tygodnie [^]	wysoka	niska	
Wspólne punkty końcowe, definicja		Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów. Ocena w <u>52</u> tyg. badania.		Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów. Ocena w <u>60</u> tyg. badania.		wysoka		

Cecha		Porównywane badania				Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		GEMINI II		Watanabe 2020			
		Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)		
		Długotrwałej remisji klinicznej , którą zdefiniowano jako definiowaną jako remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty (w <u>52 tyg.</u>).		Długotrwałej remisji klinicznej , którą zdefiniowano jako definiowaną jako remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty (w <u>60 tyg.</u>).		wysoka	
		Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów , oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52 tyg. (CDAI ≤ 150 pkt.)		Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów określona jako remisja kliniczna w 60 tyg. u chorych, którzy na początku badania przyjmowali kortykosteroidy.		wysoka	
		Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów. Ocena w <u>52 tyg.</u> badania.		Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów. Ocena w <u>60 tyg.</u> badania.		wysoka	
		Bezpieczeństwo – ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, zakażenie górnych dróg oddechowych, zaostrzenie ChLC, ból głowy, przetoka odbytu Ocena w <u>52 tyg.</u> badania.		Bezpieczeństwo – ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, zakażenie górnych dróg oddechowych, zaostrzenie ChLC, ból głowy, przetoka odbytu Ocena w <u>52 tyg.</u> badania.		wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa do fazy indukcji w stosunku 3: 2, ze stratyfikacją przeprowadzoną w zależności od towarzyszącego leczenia GKS oraz w zależności od stosowania leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa		TAK, randomizacja komputerowa do fazy indukcji w stosunku 1: 1, ze stratyfikacją przeprowadzoną w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa, glikokortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi oraz ze względu na ośrodek badawczy		wysoka	
	Zaślepienie	TAK, podwójne		TAK, podwójne		wysoka	

Cecha	Porównywane badania				Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
	GEMINI II		Watanabe 2020			
	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (WED)	Grupa kontrolna (PLC)		
Liczba ośrodków	285		77		wysoka	
Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		wysoka	

*badanie przeprowadzone w populacji japońskiej;

**dotyczy stosowania 5-ASA, brak informacji czy chorzy stosowali inne leki immunosupresyjne;

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) 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 7.12);
- 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 II* dotyczących wyłącznie okresu indukcji, ponieważ celem analizy 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 niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, co było możliwe w ocenie skuteczności. Mając jednak na uwadze dostępność nielicznych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa WED w rozważanych 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.). Odstąpiono od tej zasady w przypadku badania *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 (do 9 lat), wynikające z celu badania, jakim była głównie ocena bezpieczeństwa WED. Ponadto analizowanie oceny bezpieczeństwa dla obu dawek WED łącznie (co 4 i co 8 tyg.) jest podejściem konserwatywnym, gdyż jest to dawkowanie sumarycznie wyższe niż zalecane. Zdecydowano również o uzupełnieniu oceny skuteczności dla rozważanych podgrup

o wyniki dotyczące chorych, którzy ukończyli pełny okres leczenia w badaniu *GEMINI II*, stosując w ramach tego badania WED w terapii podtrzymującej w schemacie co 8 tygodni (podgrupy WED Q8W → Q4W).

Ze względu na brak dostępnych wyników dotyczących bezpieczeństwa dla WED dawkowanego co 8 tyg. dla analizowanych podgrup chorych zdecydowane się włączyć do analizy publikację *Sands 2017* (badanie *GEMINI II*), w której wyniki przedstawiono dla obu dawek łącznie (co 4 i co 8 tyg.) z podziałem na rozważane podgrupy chorych. Biorąc pod uwagę, iż jest to dawkowanie sumarycznie wyższe niż wg standardowego schematu dawkowania, tym samym podejście to można uznać za konserwatywne;

- w ocenie skuteczności dla badań randomizowanych ekstrahowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (dla badania *GEMINI II* i *Watanabe 2020* wynosił on odpowiednio 54 i 60 tygodni), natomiast dla badań jednoramiennych, długookresowych przedstawiono wyniki dla 104 tygodni ekspozycji na WED – maksymalny czas uczestnictwa w Programie lekowym B.32. oraz dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. W przypadku badania *OBSERV-IBD* nie dysponowano danymi dla okresu obserwacji wynoszącego 104 tyg., jednakże przedstawiono wyniki dla 108 tyg., czyli dla okresu najbliższego w stosunku do momentu zakończenia udziału chorych w Programie lekowym B.32. W ocenie bezpieczeństwa analizowano wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji, a dla badania *GEMINI LTS* przedstawiono wyniki dla 3- i 9- letniego horyzontu czasowego;
- 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. ChLC + WZJG w badaniu *GEMINI LTS*, czy badaniu *OBSERV-IBD* lub dla innej populacji niż ChLC, np. WZJG w badaniu *OBSERV-IBD*;
- z badania *OBSERV-IBD* ekstrahowano wyniki dla 108 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 76 chorych przedstawione przez autorów badania w suplemencie do publikacji *Amiot 2019*) oraz wyniki dla 162 tygodni w przeliczeniu na chorych z uzyskaną odpowiedzią w 108. tygodniu badania, kontynuujących leczenie po 54. tygodniu (zgodnie z informacją podaną przez autorów w suplemencie do publikacji *Amiot 2019* odpowiedź kliniczną stwierdzono u 51 chorych kontynuujących leczenie).

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.11.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *GEMINI II* i *Watanabe 2020* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych również oceniano jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań GEMINI II i Watanabe 2020 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena	Badanie	Ocena
	GEMINI II		Watanabe 2020	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Indukcja: randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji;</p> <p>Leczenie podtrzymujące: randomizację prowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.</p>	Niskie ryzyko błędu	<p>Indukcja: dynamiczna randomizacja ze stratyfikacją</p> <p>Leczenie podtrzymujące: dynamiczna randomizacja ze stratyfikacją</p>	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację prowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu	Harmonogram randomizacji został utworzony przez specjalnie powołany przez sponsora personel. Przydział chorych do grup nie został ujawniony do momentu otwarcia tabeli alokacji badanych interwencji.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało farmaceutów	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena	Badanie	Ocena
	GEMINI II		Watanabe 2020	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało farmaceutów.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT. Liczba chorych utraconych z badania w fazie indukcji z kohorty 1. wynosiła 21 (9,5%) dla grupy WED oraz 11 (7,4%) dla grupy PLC. W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy stosującej WED co 8 tyg. 81 (52,6%) chorych, z grupy otrzymującej WED co 4 tyg. 72 (46,8%) chorych, a grupy PLC 106 (71,6%) chorych.	Niskie ryzyko błędu	Analizie poddano populację FAS, czyli wszystkich chorych, których poddano randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji (WED/PLC) zarówno w fazie indukcji jak i leczenia podtrzymującego. Liczba chorych utraconych w fazie indukcji z grupy stosującej WED wynosiła 6 (7,6%), z grupy otrzymującej PLC 12 (15,4%). W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy stosującej WED/WED 5 (41,7%) chorych, z grupy WED/PLC 8 (66,7%) chorych.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

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*).

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).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
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
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa 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

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.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że

prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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 badań RCT

W analizie porównano skuteczność terapii wedolizumabem względem leczenia standardowego z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie wyników badania *GEMINI II* (publikacja *Sands 2017*) oraz uzupełniono ją o wyniki badania *Watanabe 2020*. Jako kluczowe do wnioskowania o skuteczności wedolizumabu uznano badanie *GEMINI II*. Badanie *Watanabe 2020* uwzględniono jako dodatkowe źródło danych i analizowano niezależnie ponieważ posiada ono ograniczenia związane z populacją, której dotyczyło (populacja japońska) a wyniki w podziale na odpowiednie do niniejszej analizy podgrupy są dostępne dla bardzo małej liczby chorych.

3.11.1. *GEMINI II*

W badaniu *GEMINI II* 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.

W ramach oceny skuteczności przeprowadzono analizę następujących punktów końcowych:

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

3.11.1.1. Remisja kliniczna

Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *GEMINI II* pierwszorzędowy punkt końcowy. W podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa remisja kliniczna wystąpiła u 51,5% chorych z grupy

WED/WED oraz u 26,8% chorych z grupy WED/PLC. W podgrupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną odnotowano u 28,0% i 12,8% 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 i 7 odpowiednio dla grupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF), świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED/WED a WED/PLC w odniesieniu do częstości występowania długotrwałej remisji klinicznej w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, natomiast w drugiej grupie wynik ten był istotny statycznie na korzyść WED a wysoka wartość NNT wyniosła 9 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 7.
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 (CDAI ≤150)											
GEMINI II (Sandborn 2013, Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	52 tyg.	34 (51,5)	66	19 (26,8)	71	2,91 (1,42; 5,94)	0,25 (0,09; 0,41)	4 (3; 12)	TAK	
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	23 (28,0)	82	10 (12,8)	78	2,65 (1,17; 6,02)	0,15 (0,03; 0,27)	7 (4; 34)	TAK	
	Długotrwała remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)*										
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	52 tyg.	16 (24,2)	66	14 (19,7)	71	1,30 (0,58; 2,93)	0,05 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE	
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	15 (18,3)	82	5 (6,4)	78	3,27 (1,13; 9,48)	0,12 (0,02; 0,22)	9 (5; 50)	TAK	

*definiowana jako remisja kliniczna podczas ≥80% wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty (52 tydz.)

3.11.1.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W badaniu *GEMINI II* w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów – drugorzędowy punkt końcowy – obserwowano częściej (39,5% chorych) w grupie WED/WED niż w grupie WED/PLC (27,5% chorych). Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wynosił ok. 24% w grupie WED/WED. W ramieniu PLC/PLC nie odnotowano natomiast żadnego przypadku remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Wynik ten był istotny statystycznie, a wartość NNT (tj. 5) świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

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 (CDAI ≤150) bez konieczności stosowania kortykosteroidów*										
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	52 tyg.	15 (39,5)	38	11 (27,5)	40	1,72 (0,66; 4,45)	0,12 (-0,09; 0,33)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	10 (24,4)	41	0 (0,0)	38	8,83 (2,36; 33,01)	0,24 (0,11; 0,38)	5 (3; 10)	TAK

*zdefiniowani jako chorzy stosujący doustne kortykosteroidy na początku badania, którzy przerwali stosowanie kortykosteroidów i są w fazie remisji klinicznej w 52 tyg.

3.11.1.3. Odpowiedź kliniczna

W 52. tygodniu okresu obserwacji, w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w badaniu *GEMINI II* odpowiedź kliniczną (drugorzędowy punkt końcowy) u chorych z grupy WED/WED odnotowywano częściej (u 60,6% chorych) niż w grupie WED/PLC (38,0% chorych). W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odpowiedź kliniczna wystąpiła u 29,3% chorych w grupie WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC u 20,5%. W podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa różnica między grupą WED/WED a grupą WED/PLC była znamienne statystycznie na korzyść badanej

interwencji, natomiast niska wartość parametru NNT (tj. 5), świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)										
GEMINI II (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	52 tyg.	40 (60,6)	66	27 (38,0)	71	2,51 (1,26; 4,99)	0,23 (0,06; 0,39)	5 (3; 17)	TAK
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	24 (29,3)	82	16 (20,5)	78	1,60 (0,78; 3,32)	0,09 (-0,05; 0,22)	n/d	NIE

3.11.2. Watanabe 2020

W opisywanym badaniu w grupie WED/WED lek podawano chorym przez cały okres terapii (60 tyg.), tj. przez okres indukcji + leczenie podtrzymujące. Natomiast wyniki dla grupy WED/PLC dotyczą chorych, którzy w indukcji byli skutecznie leczeni wedolizumabem, natomiast w leczeniu podtrzymującym przyjmowali PLC. Grupa WED/PLC odzwierciedla zatem przerwanie skutecznej terapii wedolizumabem. Należy zauważyć, iż wyniki dotyczą populacji o małej liczebności (po 12 chorych w każdej z grup), dlatego wyniki powinno się traktować z ostrożnością.

W ramach oceny skuteczności przeprowadzono analizę następujących punktów końcowych:

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

Autorzy badania *Watanabe 2020* wśród ograniczeń analizy wymienili brak ustalenia wielkości próby w leczeniu podtrzymującym, ze względu na fakt, iż faza ta nie została zaprojektowana w celu statystycznej weryfikacji punktów końcowych badania. W związku z powyższym

w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawienia istotności statystycznej różnicy między grupami dla poniżej wymienionych punktów końcowych.

3.11.2.1. Remisja kliniczna

W fazie leczenia podtrzymującego częstość występowania remisji klinicznej w 60. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *Watanabe 2020* pierwszorzędowy punkt końcowy. W podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa remisja kliniczna wystąpiła u 50,0% chorych z grupy WED/WED oraz u 40,0% chorych z grupy WED/PLC. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa częstość występowania remisji klinicznej i długotrwałej remisji klinicznej wyniosła 37,5% grupie WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC nie odnotowano żadnego przypadku remisji klinicznej. Natomiast długotrwałą remisję kliniczną w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa stwierdzono u 25% chorych z grupy WED/WED oraz u 60% chorych z grupy WED/PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna (CDAI ≤150)						
<i>Watanabe 2020</i>	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	60 tyg.	2 (50,0)	4	2 (40,0)	5
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	60 tyg.	3 (37,5)	8	0 (0,0)	7
	Długotrwała remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)*					
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	60 tyg.	1 (25,0)	4	3 (60,0)	5
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	60 tyg.	3 (37,5)	8	0 (0,0)	7

*definiowana jako remisja kliniczna podczas ≥80% wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty (60 tydz.)

3.11.2.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania korytkosteroidów

W grupie WED/WED zarówno wśród chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa jak i chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odnotowano po 1 przypadku remisji klinicznej bez konieczności stosowania korytkosteroidów, natomiast w grupie WED/PLC nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania korytkosteroidów

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisji klinicznej (CDAI ≤150) bez konieczności stosowania korytkosteroidów*						
<i>Watanabe 2020</i>	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	60 tyg.	1 (50,0)	2	0 (0,0)	2
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	60 tyg.	1 (33,3)	3	0 (0,0)	1

*zdefiniowani jako chorzy stosujący doustne korytkosteroidy na początku badania, którzy przerwali stosowanie korytkosteroidów i są w fazie remisji klinicznej w 60 tyg.

3.11.2.3. Odpowiedź kliniczna

W 60. tygodniu okresu obserwacji, w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w badaniu *Watanabe 2020* odpowiedź kliniczną (drugorzędowy punkt końcowy) w grupie WED/WED odnotowywano częściej (u 75,0% chorych) niż w grupie WED/PLC (20,0% chorych). W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odpowiedź kliniczna wystąpiła u 50,0% chorych w grupie WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC nie zaobserwowano żadnego przypadku odpowiedzi klinicznej.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC	
			n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI \geq100 punktów w porównaniu z wartością początkową)						
<i>Watanabe 2020</i>	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF- alfa	60 tyg.	3 (75,0)	4	1 (20,0)	5
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	60 tyg.	4 (50,0)	8	0 (0,0)	7

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

3.12.1. *OBSERV-IBD*

Na podstawie jednoramiennego, obserwacyjnego badania *OBSERV-IBD* (publikacja *Amiot 2019*) przeprowadzono ocenę skuteczności praktycznej kontynuacji terapii WED stosowanej u chorych na ChLC. W publikacji *Amiot 2019* przedstawiono dane dla chorych kontynuujących stosowanie WED od tygodnia 54. do 162. tygodnia. W poniższej analizie uwzględniono wyniki dla dwóch okresów obserwacji tj. dla 108 i 162 tyg. Uznano, iż badanie to może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych WED w ramach aktualnego Programu lekowego B.32. przez okres maksymalnie 2 lat (104 tygodni), stąd decyzja o przedstawieniu wyników dla okresu najbliższego zakończeniu udziału w programie (tj. 108 tyg.) oraz wyników skuteczności leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata).

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 chorych z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- wygojenie błony śluzowej;
- utrzymywanie się chorych na terapii WED.

Z badania przedstawiono wyniki dla 108 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 108. tygodniu badania, kontynuujących leczenie po 108. 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.

3.12.1.1. Remisja kliniczna

W badaniu *OBSERV-IBD* remisja kliniczna w 108. tygodniu wystąpiła u 24,3% chorych, spośród wszystkich chorych włączonych do badania, natomiast w 3-letnim (162 tyg.) horyzoncie czasowym odsetek ten utrzymywał się wciąż na podobnym poziomie i wyniósł 19,9%.

W odniesieniu do populacji chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania (76 chorych) remisję odnotowano u 44,7% chorych. **Natomiast zawiązując populację do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 104 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu (51 chorych) odsetek remisji w 162. tygodniu wyniósł 66,7%.**

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Remisja kliniczna (HBI ≤4)				
OBSERV- IBD (Amiot 2019)	2 lata (108 tyg.)	Remisja kliniczna u wszystkich chorych włączonych do badania	42 (24,3)	173
	3 lata (162 tyg.)		34 (19,9)	171
	3 lata (162 tyg.)	Remisja kliniczna u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	34 (44,7)	76*
	3 lata (162 tyg.)	Remisja kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED	34 (66,7)	51*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.1.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

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

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 108. tygodniu obserwacji spośród wszystkich chorych włączonych do badania, wystąpiła w badaniu *OBSERV-IBD* u ok. 24% chorych, a w 162. tygodniu obserwacji u ok. 20% chorych. Biorąc pod uwagę wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania (76 chorych) remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano aż u 44,7% chorych. **Zawężając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 104 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu (51 chorych) - odsetek remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 162. tygodniu wyniósł 66,7%.**

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Remisja kliniczna (HBI ≤4) bez konieczności stosowania kortykosteroidów				
OBSERV- IBD (Amiot 2019)	2 lata (108 tyg.)	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u wszystkich chorych włączonych do badania	42 (24,3)	173
	3 lata (162 tyg.)		34 (19,9)	171
	3 lata (162 tyg.)	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	34 (44,7)	76*
	3 lata (162 tyg.)	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED	34 (66,7)	51*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.1.3. Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W badaniu podano *OBSERV-IBD* częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, tj. remisji klinicznej utrzymującej się od 54. do 162. tygodnia badania wyniosła 14,0% chorych spośród wszystkich chorych włączonych do badania.

Biorąc pod uwagę wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania (76 chorych) trwałą remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u 31,6% chorych. **Zawężając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 104 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu (51 chorych), odsetek trwałej remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 162. tygodniu wyniósł 47,1%.**

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.

Częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Trwała remisja kliniczna (HBI ≤4) bez konieczności stosowania kortykosteroidów				
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	54 - 162 tyg.	Trwała remisja kliniczna u wszystkich chorych włączonych do badania	24 (14,0)	171
		Trwała remisja kliniczna u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	24 (31,6)	76*
		Trwała remisja kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED	24 (47,1)	51*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.1.4. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna w badaniu *OBSERV-IBD* w 108. i 162. tygodniu obserwacji wystąpiła odpowiednio u 29,5% i 21,1% chorych spośród wszystkich rozpoczynających badanie. Natomiast uwzględniając wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania (76 chorych) odpowiedź kliniczną odnotowano u 47,4% chorych. **Zawężając**

populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 104 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu (51 chorych), odsetek odpowiedzi w 162. tygodniu wyniósł 70,6%.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Odpowiedź kliniczna				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	2 lata (108 tyg.)	Odpowiedź kliniczna u wszystkich chorych włączonych do badania	51 (29,5)	173
	3 lata (162 tyg.)		36 (21,1)	171
	3 lata (162 tyg.)	Odpowiedź kliniczna u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	36 (47,4)	76*
	3 lata (162 tyg.)	Odpowiedź kliniczna u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED	36 (70,6)	51*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.1.5. Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania korykosteroidów

W badaniu *OBSERV-IBD* w 108. tygodniu obserwacji u wszystkich chorych włączonych do badania, odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania korykosteroidów wystąpiła u 29,5% chorych w 108. tygodniu, a w 162. tygodniu u 21,1% chorych. **Odsetki odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania korykosteroidów w przeliczeniu na chorych kontynuujących terapię WED po 104. tygodniu (czyt. w 108 tyg.) badania były zbieżne z odsetkami odpowiedzi klinicznej wskazanymi w uprzednim podrozdziale.**

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów				
OBSERV-IBD (Amiot 2019)	2 lata (108 tyg.)	Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	51 (29,5)	173
	3 lata (162 tyg.)		36 (21,1)	171
	3 lata (162 tyg.)	Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania	36 (47,4)	76*
	3 lata (162 tyg.)	Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED	36 (70,6)	51*

*informacja o liczbie chorych podana przez autorów badania w suplemencie

3.12.1.6. Odpowiedź kliniczna z wykluczeniem chorych z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Według danych przedstawionych w publikacji *Amiot 2019*, w 162. tygodniu obserwacji u chorych włączonych do badania *OBSERV-IBD*, odpowiedź kliniczna z wykluczeniem chorych z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u 2 (1,2%) chorych

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 18.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej z wykluczeniem chorych z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	OBS	WED	
		n (%)	N
Odpowiedź kliniczna z wykluczeniem chorych z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów			
OBSERV-IBD (Amiot 2019)	3 lata (162 tyg.)	2 (1,2)*	171

*dane pochodzą z opisu zamieszczonego w treści publikacji

3.12.1.7. Wygojenie błony śluzowej

W badaniu *OBSERV-IBD* w 162. tygodniu obserwacji wygojenie błony śluzowej stwierdzono u 32,4% chorych, u których możliwe było przeprowadzenie oceny.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 19.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

Badanie (publikacja)	OBS	WED	
		n (%)	N
Wygojenie błony śluzowej u chorych kontynuujących leczenie, poddanych ocenie wygojenia błony śluzowej			
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	3 lata (162 tyg.)	11 (32,4)	34

3.12.1.8. Utrzymywanie się chorych na terapii WED

Wskaźnik utrzymywania się chorych na terapii WED (ang. *rate of persistence*) u chorych włączonych pierwotnie do badania wyniósł w 2. roku obserwacji oraz w 3. roku obserwacji odpowiednio 31,4% oraz 26,3%. Spośród chorych kontynuujących terapię po 54. tygodniu, wskaźnik ten wynosił 71,3% w 2. roku obserwacji.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 20.
Częstość utrzymywania się chorych na terapii WED

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)*	N
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	Utrzymywanie się chorych na terapii WED u chorych włączonych do badania	2 lata	b/d (31,4)	173
		3 lata	b/d (26,3)	173
	Utrzymywanie się chorych na terapii WED u chorych kontynuujących leczenie po 54. tygodniu	2 lata	b/d (71,3%)	78

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

3.13. Długookresowa ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie przedłużenia badania RCT

3.13.1. GEMINI LTS

Na podstawie badania *GEMINI LTS* (fazy przedłużonej m.in. badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*) możliwe było przeprowadzenie długookresowej oceny skuteczności wedolizumabu.

W badaniu tym uczestniczyła szeroka grupa chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniach *GEMINI II* oraz *GEMINI III* oraz chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem. Wszyscy chorzy w ramach badania otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie. Badanie *GEMINI LTS* zaprojektowano w celu długoterminowej oceny bezpieczeństwa. Warto w tym miejscu dodać, iż zgodnie z wynikami badania *GEMINI II*, w ocenie skuteczności dawkowania leku w ramach leczenia podtrzymującego, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy podaniem WED co 8 tygodni, a co 4 tygodnie. W związku z tym zastosowanie zintensyfikowanego schematu leczenia nie powinno zawyżać wyników uzyskiwanych u chorych leczonych WED, niemniej jednak stanowi to ograniczenie analizy.

W analizie uwzględniono grupę chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania *GEMINI II*. Co więcej możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem zalecanym w ChPL dla wedolizumabu, tj. WED podawany co 8 tygodni.

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

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

Okres obserwacji w badaniu trwał maksymalnie 2 lata. Uwzględniając czas trwania leczenia w ramach badania *GEMINI II*, łączny czas trwania leczenia WED wynosił maksymalnie 3 lata. Wyniki zaprezentowano dla okresu odpowiadającemu maksymalnemu czasowi trwania leczenia w ramach Programu lekowego B.32. (2 lata leczenia) oraz wyniki dla 3 lat leczenia

(podgrupa chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa), stanowiącego całkowity okres obserwacji w badaniu *GEMINI LTS*, jako dodatkowy horyzont czasowy w przypadku dalszej kontynuacji leczenia.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.13.1.1. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna u chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa po 2 latach terapii WED wystąpiła u ok. 68%, natomiast w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł ok. 69% (2 lata) i 62% (3 lata).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie	Podgrupa	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W)*	
			n (%)**	N
Remisja kliniczna (HB ≤4 punkty)				
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	2 lata (104 tyg.)	27 (67,5)	40
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		18 (69,2)	26
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	3 lata (152 tyg.)	16 (61,5)	26

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

**n obliczono samodzielnie na podstawie odsetka chorych odczytanego z wykresu – wyniki obarczone są ryzykiem niepewności

3.13.1.2. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną w badaniu *GEMINI LTS* raportowano u 75% po 2 latach terapii WED, w przeliczeniu na wszystkich chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, którzy ukończyli badanie *GEMINI II*. Natomiast w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł ok. 80% (2 lata ekspozycji na WED) i 60% (3 lata ekspozycji na WED).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie	Podgrupa	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W)*	
			n (%)**	N
Odpowiedź kliniczna (HB ≤4 punkty)				
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	2 lata (104 tyg.)	30 (75,0)	40
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		20 (76,9)	26
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	3 lata (152 tyg.)	15 (57,7)	26

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

**n obliczono samodzielnie na podstawie odsetka chorych odczytanego z wykresu – wyniki obarczone są ryzykiem niepewności

3.13.1.3. Ocena wskaźnika HB

Zmianę wskaźnika HB w porównaniu do wartości uzyskanych na początku badania *GEMINI LTS* zaprezentowano wyłącznie w przeliczeniu na chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane. Raportowano redukcję wyniku względem wartości początkowych o 8,5 i 8,6 pkt. po 2 i 3 latach terapii w grupie niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz o 8,5 i 9,6 pkt. odpowiednio po 2 i 3 latach terapii w grupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Należy również zauważyć, że zmiana ta jest istotna klinicznie (zmianę wyniku wskaźnika HB o ≥3 punkty definiuje się jako zmianę istotną klinicznie).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową

Badanie	Podgrupa	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED (Q8W=>Q4W)*	
			Średnia (95% CI)	N
Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową				
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	2 lata (104 tyg.)	-8,5 (-10,0; -6,9)	32
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		-8,9 (-11,0; -6,8)	22
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	3 lata (152 tyg.)	-8,6 (-11,2; -6,1)	11**
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		-9,6 (-12,0; -7,2)	16**

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

** zmianę wartości wskaźnika HB w stosunku do wartości początkowych zaprezentowano wyłącznie w przeliczeniu na chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane. Z powodu dużej liczby utraconych chorych (ok. 30%), a tym samym poziomem braku danych i przejętą metodykę wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

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

3.14.1. GEMINI II

Ocenę bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową u chorych na ChLC w podgrupach chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, przeprowadzono na podstawie wyników badania randomizowanego *GEMINI II* - publikacja *Sands 2017* (analiza *post-hoc*). Wyniki przedstawiono dla chorych stosujących WED i PLC przez cały okres badania ¹⁴.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.14.1.1. Zgon

W czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji wśród wszystkich chorych stosujących WED (zarówno w grupie otwartej jak i randomizowanej) odnotowano 4 zgony, w tym 2 przypadki w podgrupie chorych niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz 2 w grupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie stosującej placebo wystąpił 1 zgon (chory niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa). Różnice między grupą badaną i kontrolną w obydwu analizowanych podgrupach chorych nie były znamienne statystycznie.

¹⁴ chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg. indukcji z kohort 1 i 2 zostali ponownie zrandomizowani do grup stosujących PLC i WED. Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie oraz dla chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie i nie zostali ponownie zrandomizowani (grupa otwarta). Szczegółowa metodyka badania została przedstawiona w rozdziale 7.9.

Wśród chorych stosujących WED zgony nastąpiły (1 przypadek w grupie niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa i 1 w grupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) w wyniku sepsy. Jak podkreślili autorzy publikacji przypadki sepsy występowały u chorych ze znacznymi chorobami współistniejącymi oraz skomplikowanym przebiegiem hospitalizacji.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki

Tabela 24.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/N NT	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zgon											
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Ogółem	52 tyg.	2* (0,7)	279	1*** (0,1)	76	0,54 (0,05; 6,05)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			2** (0,4)	497	0 (0,0)	70	3,14 (0,05; 212,63)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*1 zgon w wyniku posocznicy, 1 zgon w wyniku wstrząsu septycznego

**1 zgon w wyniku przedawkowanie leku, 1 zgon w wyniku zawału mięśnia sercowego

***przyczyną zgonu było zapalenie oskrzeli

3.14.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 24% chorych w ramieniu WED/WED i u ok. 8% chorych w ramieniu PLC/PLC wśród chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa zdarzenia te wystąpiły kolejno u ok. 24% i u ok. 23% chorych w grupie stosującej wedolizumab i placebo. Różnica między grupami była istotna statystycznie w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.

U chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem zaobserwowano u 5,7% chorych z grupy badanej w porównaniu z 2,6% chorych z grupy kontrolnej, natomiast u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa zdarzenia te wystąpiły odpowiednio u 5,2% i 2,9% chorych z grupy stosującej wedolizumab i placebo. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a leczeniem standardowym w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Ogółem	52 tyg.	66 (23,7)	279	6 (7,9)	76	3,62 (1,50; 8,70)	0,16 (0,08; 0,24)	NNH=6 (4; 12)	TAK
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			119 (23,9)	497	16 (22,9)	70	1,06 (0,59; 1,93)	0,01 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Ogółem	52 tyg.	16 (5,7)	279	2 (2,6)	76	2,25 (0,51; 10,01)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			26 (5,2)	497	2 (2,9)	70	1,88 (0,44; 8,09)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

3.14.1.3. Zdarzenia niepożądane

W czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji zdarzenia niepożądane wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i grupie kontrolnej u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa (odpowiednio 79,9% vs 76,3). U chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w grupie WED/WED częstość zdarzeń niepożądanych wyniosła 90,1% natomiast w grupie PLC/PLC 82,9%. W obydwu analizowanych podgrupach różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku większości zdarzeń niepożądanych różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Istotne różnice na korzyść grupy kontrolnej zaobserwowano dla zakażeń dróg moczowych dla podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz dla zaostrzenia ChLC i zapalenia nosogardzieli dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie badanej 11,5% i 10,7% zdarzeń skutkowało przerwaniem udziału w badaniu odpowiednio w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł kolejno 3,9% i 14,3%. Różnica między grupami była istotna statystycznie tylko w przypadku podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z ekspozycją na WED zarówno w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, jak i chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa należy zaostrzenie ChLC, które wystąpiło odpowiednio u 14% i 23% chorych stosujących wedolizumab przez cały okres badania. Ból stawów, zapalenie nosogardzieli, nudności, gorączka i bóle głowy wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych stosujących w obu podgrupach stosujących WED przez cały okres badania.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 26.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy*	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane											
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Ogółem	52 tyg.	223 (79,9)	279	58 (76,3)	76	1,24 (0,68; 2,26)	0,04 (-0,07; 0,14)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			448 (90,1)	497	58 (82,9)	70	1,89 (0,95; 3,76)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Prowadzące do przerwania udziału w badaniu	52 tyg.	32 (11,5)	279	3 (3,9)	76	3,15 (0,94; 10,59)	0,08 (0,02; 0,13)	NNH=12 (7; 50)	TAK
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			53 (10,7)	497	10 (14,3)	70	0,72 (0,35; 1,48)	-0,04 (-0,12; 0,05)		n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Niedokrwistość	52 tyg.	14 (5,0)	279	7 (9,2)	76	0,52 (0,20; 1,34)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			16 (3,2)	497	2 (2,9)	70	1,13 (0,25; 5,03)	0,00 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>GEMINI II</i> (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Zapalenie nosogardzieli	52 tyg.	28 (10,0)	279	6 (7,9)	76	1,30 (0,52; 3,27)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy*	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	Zakażenie górnych dróg oddechowych		68 (13,7)	497	3 (4,3)	70	3,54 (1,08; 11,57)	0,09 (0,04; 0,15)	NNH=11 (6; 25)	TAK
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa			17 (6,1)	279	4 (5,3)	76	1,17 (0,38; 3,58)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	34 (6,8)		497	7 (10,0)	70	0,66 (0,28; 1,55)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE	
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	6 (2,2)		279	3 (3,9)	76	0,53 (0,13; 2,19)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE	
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	23 (4,6)		497	2 (2,9)	70	1,65 (0,38; 7,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE	
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	10 (3,6)		279	0 (0,0)	76	3,69 (0,80; 17,05)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK	
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	25 (5,0)		497	3 (4,3)	70	1,18 (0,35; 4,03)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE	
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	4 (1,4)		279	1 (1,3)	76	1,09 (0,12; 9,91)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy*	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			23 (4,6)	497	0 (0,0)	70	3,28 (0,92; 11,64)	0,05 (0,02; 0,07)	NNH=20 (14; 50)	TAK
Zaburzenia układu immunologicznego											
GEMINI II (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Zaostrzenie ChLC	52 tyg.	40 (14,3)	279	7 (9,2)	76	1,65 (0,71; 3,85)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			114 (22,9)	497	28 (40,0)	70	0,45 (0,26; 0,75)	-0,17 (-0,29; -0,05)	NNT=5 (3; 20)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego											
GEMINI II (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Ból głowy	52 tyg.	30 (10,8)	279	9 (11,8)	76	0,90 (0,41; 1,98)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			64 (12,9)	497	9 (12,9)	70	1,00 (0,47; 2,12)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Zawroty głowy		5 (1,8)	279	4 (5,3)	76	0,33 (0,09; 1,25)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			23 (4,6)	497	3 (4,3)	70	1,08 (0,32; 3,71)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy*	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GEMINI II (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Nudności	52 tyg.	12 (4,3)	279	4 (5,3)	76	0,81 (0,25; 2,58)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			72 (14,5)	497	8 (11,4)	70	1,31 (0,60; 2,86)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Ból brzucha		26 (9,3)	279	10 (13,2)	76	0,68 (0,31; 1,48)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			45 (9,1)	497	11 (15,7)	70	0,53 (0,26; 1,09)	-0,07 (-0,16; 0,02)	n/d	NIE
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Wymioty		13 (4,7)	279	3 (3,9)	76	1,19 (0,33; 4,28)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			32 (6,4)	497	6 (8,6)	70	0,73 (0,30; 1,82)	-0,02 (0,09; 0,05)	n/d	NIE
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Biegunka		5 (1,8)	279	3 (3,9)	76	0,44 (0,10; 1,90)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			23 (4,6)	497	2 (2,9)	70	1,65 (0,38; 7,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy*	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
GEMINI II (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Ból pleców	52 tyg.	6 (2,2)	279	1 (1,3)	76	1,65 (0,20; 13,90)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			29 (5,8)	497	4 (5,7)	70	1,02 (0,35; 3,00)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
GEMINI II (Sands 2017)	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Gorączka	52 tyg.	31 (11,1)	279	9 (11,8)	76	0,93 (0,42; 2,05)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			67 (13,5)	497	8 (11,4)	70	1,21 (0,55; 2,63)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
	Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	Zmęczenie		8 (2,9)	279	2 (2,6)	76	1,09 (0,23; 5,25)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa			42 (8,5)	497	3 (4,3)	70	2,06 (0,62; 6,84)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane raportowano u $\geq 5\%$ chorych z grupy stosującej WED, ostatecznie w kilku przypadkach podano jednak częstość występowania zdarzeń niepożądanych, gdy była ona niższa niż 5% w tej grupie

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

3.15.1. *OBSERV-IBD*

Ocenę bezpieczeństwa praktycznego kontynuacji terapii WED stosowanej u chorych na ChLC, przeprowadzono na podstawie wyników jednoramiennego, obserwacyjnego badania *OBSERV-IBD* – publikacja *Amiot 2019*, w której przedstawiono wyniki 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.32. przez okres maksymalnie 104 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.

3.15.1.1. 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 (15,4%) chorych, w tym ciężkie zakażenie odnotowano u 3,8% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 27.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 (15,4)	78
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Ciężkie zakażenie	3 (3,8)	78

*ciężkie zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako każde zdarzenie niepożądane podczas prowadzące do przerwania leczenia, hospitalizacji, niepełnosprawności, trwałych uszkodzeń, kolektomii lub zgonu

3.15.1.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *OBSERV-IBD* między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 37 (47,4%) chorych. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały: zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami (25,6% chorych), zaostrzenie nieswoistej choroby zapalnej jelit (15,4% chorych), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (11,5% chorych) i zakażenie żołądka i jelit (7,7% chorych). Pozostałe raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane wystąpiły nie częściej niż u 3,8% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 28.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	37 (47,4)*^	78
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami	20 (25,6)**	78
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (3,8)	
		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	9 (11,5)	
		Zakażenie żołądka i jelit	6 (7,7)	
		Grypa lub zakażenie grypopodobne	1 (1,3)	
		Zapalenie zatok	0 (0,0)	
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	
		Inne/różne zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami	7 (9,0)	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Nowotwory ogółem	0 (0,0)	78
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Ból głowy	3 (3,8)	78
		Parestezja	0 (0,0)	
		Zawroty głowy	1 (1,3)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Zaostrzenie IBD	12 (15,4)	78
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Paradoksalna reakcja skórna	2 (2,6)	78
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Ból stawów	3 (3,8)	78
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>OBSERV-IBD (Amiot 2019)</i>	54 - 162 tyg.	Reakcja związana z infuzją	0 (0,0)	78

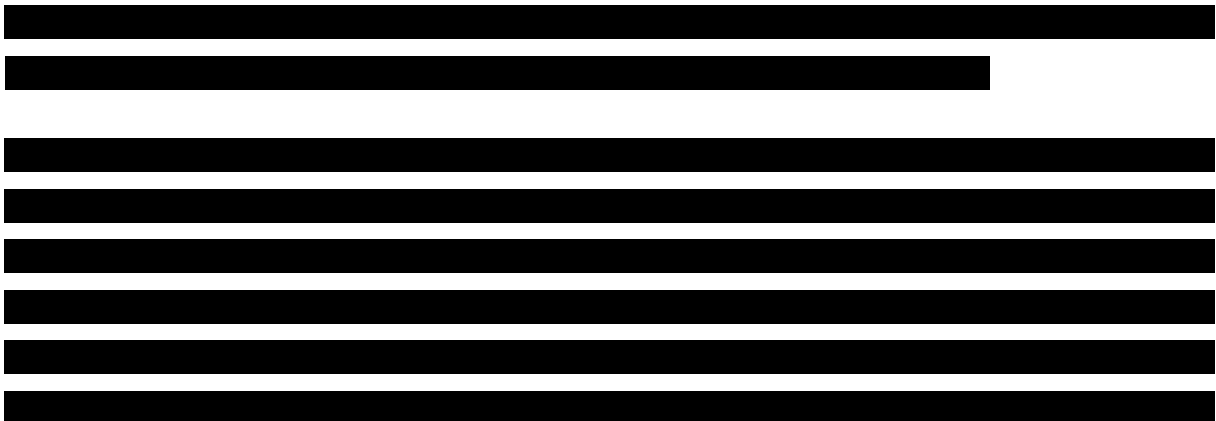
*łącznie odnotowano 50 zdarzeń niepożądanych

**łącznie odnotowano 26 zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami

^w tym inne/różne zdarzenia niepożądane u 3 (3,8% chorych)

3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.16.1. Ocena na podstawie dokumentu PBRER



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.17. 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.

3.17.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.17.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego, wedolizumab należy podawać w placówkach ochrony zdrowia.

W czasie podawania wedolizumabu należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania chorego i postępowania medycznego. Podczas wlewu wszystkich chorych należy objąć ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch wlewów chorych należy także obserwować przez około dwie godziny po zakończeniu wlewu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach chorych należy obserwować przez około godzinę po zakończeniu wlewu.

Reakcje związane z wlewem

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji związanych z wlewem (IRR, ang. *infusion-related reactions*) i reakcji nadwrażliwości. Większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W razie wystąpienia ciężkiej IRR, reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (np. adrenalinę i leki przeciwhistaminowe). W razie wystąpienia łagodnej lub

umiarkowanej IRR można zmniejszyć prędkość podawania lub wstrzymać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po ustąpieniu łagodnej lub umiarkowanej IRR można kontynuować wlew. U chorych z łagodną lub umiarkowaną IRR na wedolizumab w wywiadzie, w celu zminimalizowania zagrożenia, można rozważyć zastosowanie premedykacji (np. lekiem przeciwhistaminowym, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem) przed kolejnym wlewem.

Zakażenia

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

Niektórzy antagoniści integryny i niektóre ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej, rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywoływanego przez wirusa Johna Cunninghama (JCV, ang. *John Cunningham virus*).

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

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków PML. Mimo to, personel medyczny powinien obserwować chorych leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych określonych w materiałach informacyjnych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia.

Chory powinien otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Nowotwory złośliwe

U chorych z ChLC istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego.

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

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

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

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

Żywe i doustne szczepionki

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo trzy dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Chorzy po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej zabitej szczepionki przeciwko cholerze. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest 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.

Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią

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

3.17.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Wedolizumab oceniany był w trzech badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z udziałem chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*GEMINI I*) lub z ChLC (*GEMINI II* i *GEMINI III*). W dwóch kontrolowanych badaniach (*GEMINI I* i *II*), w których uczestniczyło 1434 chorych otrzymujących 300 mg wedolizumabu w tygodniu 0., tygodniu 2. I następnie co osiem tygodni, lub co cztery tygodnie od 6 tygodnia przez okres do 52 tygodni, oraz 297 chorych otrzymujących placebo przez okres do 52 tygodni, zdarzenia niepożądane zgłoszono u 84% chorych leczonych wedolizumabem i u 78% chorych otrzymujących placebo. W czasie 52 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% chorych otrzymujących wedolizumab oraz u 13% chorych otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych III fazy obserwowano podobne wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych w grupach otrzymujących produkt co osiem tygodni oraz co cztery tygodnie. Odsetek chorych, którzy

przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 9% dla chorych leczonych wedolizumabem i 10% dla chorych otrzymujących placebo. Łącznie w badaniach *GEMINI I i II* do działań niepożądanych, które wystąpiły z częstością >5%, zaliczono nudności, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, gorączkę, zmęczenie, ból głowy i kaszel. U 4% chorych otrzymujących wedolizumab zgłoszono reakcje związane z wlewem.

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

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

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

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

Tabela 29.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła	Często
	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia w obrębie oka	Niewyraźne widzenie	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzy krwawnicze odbytu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często
	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu), reakcja związana z wlewem, dreszcze, uczucie zimna	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z wlewem

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

Zgłoszono jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci IRR u chorego na ChLC podczas drugiego wlewu (zgłoszone objawy obejmowały duszność, skurcz oskrzeli, pokrzywkę, uderzenia gorąca, wysypkę oraz zwiększenie ciśnienia krwi i częstości serca). Zdarzenie to skutecznie opanowano, przerywając wlew oraz podając lek przeciwhistaminowy

i hydrokortyzon dożylnie. Wśród chorych, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniu 0. i 2., a następnie placebo, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania IRR po wznowieniu leczenia wedolizumabem po utracie odpowiedzi.

Zakażenia

W kontrolowanych badaniach *GEMINI I* i *GEMINI II* wskaźnik występowania zakażeń wynosił 0,85 na pacjentorok u chorych otrzymujących wedolizumab oraz 0,70 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie jamy 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

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

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

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

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

Nowotwory złośliwe

Wyniki uzyskane do tej pory z programu badań klinicznych nie wskazują na zwiększenia ryzyka nowotworów złośliwych w związku z leczeniem wedolizumabem, jednak liczba nowotworów złośliwych była niska, a ekspozycja długoterminowa była ograniczona. Obecnie trwa długoterminowa obserwacja w kierunku bezpieczeństwa.

3.17.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 5 dokumentów wydanych 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 dokumencie z 2018 roku komisja odniosła się do analizy bezpieczeństwa wedolizumabu w ramach PSUR. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny uzupełnił *Charakterystykę Produktu Leczniczego* informacjami dotyczącymi zapalenia płuc oraz niewyraźnego widzenia, które stanowią działania niepożądane występujące bardzo rzadko. Powyższe informacje zostały uwzględnione w najnowszej wersji dokumentu *ChPL Entyvio®*. Ponadto Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny przedstawił zbiorczą, szczegółową analizę wszystkich przypadków gruźlicy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz reakcji anafilaktycznych oraz rozważył konieczność odpowiedniego uaktualnienia ChPL w tym zakresie.

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 2016

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

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

PRAC 2015

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

3.17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2018 roku zamieszczono informację, że stosowanie wedolizumabu u chorych z ChLC może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Reakcje związane z wlewem i reakcje nadwrażliwości

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

Zakażenia

U chorych stosujących wedolizumabu występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń. W badaniach klinicznych w grupie stosującej WED częściej zgłaszano występowanie zakażeń w obrębie górnych dróg oddechowych i błony śluzowej nosa w przeciwieństwie do grupy otrzymującej PLC. Wśród chorych stosujących wedolizumab zgłaszano także występowanie ciężkich zakażeń m.in. ropni odbytu, posocznicy, gruźlicy, zapalenia opon mózgowych wywołanego przez bakterie *Listeria*, posocznicy wywołanej pałeczkami *Salmonella*, lambiozy, zapalenia jelita wywołanego cytomegalowirusem.

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

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

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

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

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

Uszkodzenie wątroby

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

Żywe i doustne szczepionki

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

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

Wśród 962 chorych z ChLC uczestniczących w badaniach klinicznych, zdarzenia niepożądane występowały u 55% chorych leczonych wedolizumabem i 47% chorych stosujących PLC, zaś ciężkie zdarzenia niepożądane występowały odpowiednio u 12% i 9% chorych.

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

Ogółem w badaniach klinicznych dla wedolizumabu (chorzy z ChLC lub WZJG) najczęściej (u co najmniej 3% chorych stosujących WED) raportowano występowanie (odpowiednio w grupie WED i PLC) następujących zdarzeń: zapalenie nosogardzieli (13,0% vs 7,1%), ból głowy (12,0% vs 11,1%), ból stawów (12,0% vs 10,1%), nudności (9,0% vs 8,1%), gorączka (9,0% vs 7,1%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,0% vs 6,1%), zmęczenie (6,0% vs 3,0%), kaszel (5,0% vs 3,0%) zapalenie oskrzeli (4,0% vs 3,0%), grypa (4,0% vs 2,0%), ból pleców (4,0% vs 3,0%), wysypka (3,0% vs 2,0%), świąd (3,0% vs 1,0%), zapalenie zatok (3,0% vs 1,0%), ból gardła (3,0% vs 1,0%), ból kończyn (3,0% vs 1,0%).

3.17.4. 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 21 marca 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 (1 566 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (1 418 przypadków), zakażeń

i zarażeń pasożytniczych (1 135 przypadków) oraz zaburzeń układu nerwowego (805 przypadków).

Tabela 30.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 135
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	291
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	144
Zaburzenia układu immunologicznego	167
Zaburzenia endokrynologiczne	26
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	152
Zaburzenia psychiczne	187
Zaburzenia układu nerwowego	805
Zaburzenia w obrębie oka	176
Zaburzenia ucha i błędnika	46
Zaburzenia serca	165
Zaburzenia naczyniowe	214
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	501
Zaburzenia żołądka i jelit	1 418
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	137
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	683
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	763
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	122
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	202
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	55
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	32
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 566
Badania diagnostyczne	593
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	619
Uwarunkowania społeczne	29
Procedury medyczne i chirurgiczne	209
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	3

3.17.5. 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 (7 341 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (5 275 przypadków), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (4 184 przypadków) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (3 515 przypadków).

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

Tabela 31.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 515
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	603
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	305
Zaburzenia układu immunologicznego	322
Zaburzenia endokrynologiczne	59
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	579
Zaburzenia psychiczne	545
Zaburzenia układu nerwowego	2 139
Zaburzenia w obrębie oka	517
Zaburzenia ucha i błędnika	136
Zaburzenia serca	434
Zaburzenia naczyniowe	666
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 279
Zaburzenia żołądka i jelit	5 275

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	317
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 036
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 388
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	354
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	556
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	193
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	51
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7 341
Badania diagnostyczne	2 144
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4 184
Uwarunkowania społeczne	48
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 252
Kwestie związane z produktem	49

4. Ograniczenia

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

- w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania RCT *GEMINI II* i *Watanabe 2020* w ramach, których możliwe było porównanie kontynuacji skutecznego leczenia WED względem leczenia standardowego stosowanego po przerwaniu skutecznego leczenia WED w podgrupach chorych: niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Jednakże ograniczenie tych badań stanowi czas stosowania WED, który wynosił 6 i 14 tygodni odpowiednio dla badania *GEMINI II* i *Watanabe 2020*, po którym to chorych zrandomizowano do grup WED/WED i WED/PLC. Zatem chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali WED przez krótszy czas niż gwarantowany zapisami Programu Lekowego B.32. - maksymalny czas terapii wynosi 104 tygodnie. Niemniej jednak badanie to stanowi najlepsze dostępne źródło danych – dane dla porównania WED/WED vs WED/PLC przedstawiono w ramach analizy skuteczności.
- w badaniu *GEMINI II* utracono (w zależności od przypisanej grupy) około 47-72% chorych (najwyższy odsetek dotyczył chorych leczonych placebo w badaniu *GEMINI II*, przy czym należy wskazać, że głównym powodem utraty chorych był brak skuteczności leczenia).
- remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną w ramach badań eksperymentalnych (*GEMINI II* i *Watanabe 2020*) oceniano wg skali CDAI, natomiast w badaniach jednoramiennych (*GEMINI LTS* i *OBSERV-IBD*) wg wskaźnika HB. W literaturze przeprowadzono porównania obu skal oraz wnioskowano o dodatniej korelacji pomiędzy skalami [Vermeire 2010, Abramowitz 2016]. Należy podkreślić, że obie skale stanowią wiarygodny wskaźnik oceny skuteczności leczenia, a wnioski są spójne niezależnie od zastosowanej skali.
- w badaniu *GEMINI II* w grupach przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) w czasie leczenia podtrzymującego, w ramach indukcji mógł być stosowany wedolizumab w sposób niezaślepiiony, gdyż do leczenia podtrzymującego powtórnie zrandomizowano chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem w 6. tyg. (niezależnie od tego czy byli leczeni w sposób zaślepiiony czy otwarty).
- badanie *Watanabe 2020* zostało przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej liczbie chorych. Było to związane z analizą chorych z populacji japońskiej, w której wykazane

jest niższe rozpowszechnienie chorób zapalnych jelit. Pomimo różnic w rozpowszechnieniu choroby, jej przebieg nie różni się w stosunku do populacji zachodnich, dlatego też włączenie badania dla populacji japońskiej nie powinno stanowić ograniczeń w odniesieniu do oceny skuteczności terapii [Kochar 2017]. Należy również zauważyć, że w czasie badania utracono większość chorych, dlatego wyniki te powinny być analizowane ze szczególną ostrożnością, a postawę do wnioskowania o skuteczności WED powinno stanowić badanie *GEMINI II*.

- autorzy badania *Watanabe 2020* wśród ograniczeń wyszczególnili następujące kwestie: w fazie leczenia podtrzymującego nie ustalono wielkości próby, ponieważ faza ta nie została zaprojektowana w celu statystycznej weryfikacji punktów końcowych badania, niewielki rozmiar próby w czasie leczenia podtrzymującego ogranicza interpretację wyników, brak oceny endoskopowej, który umożliwia obiektywną ocenę skuteczności terapii.
- nie jest dostępna charakterystyka wyjściowa dla analizowanych podgrup chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z badania *GEMINI II* i *Watanabe 2020*. W związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie oceny homogeniczności dla rozważanych podgrup chorych.
- analiza bezpieczeństwa w rozważanych podgrupach została przeprowadzona na podstawie publikacji *Sands 2017*, w której wyniki dla grupy stosującej WED przedstawiono łącznie dla: obu dawek (co 4 tyg. i co 8 tyg.) oraz chorych, którzy odpowiedzieli/nie odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg. (populacja ITT/non-ITT). Dawkowanie jest zatem sumarycznie wyższe od zalecanego jako podstawowe, co w ocenie bezpieczeństwa stanowi podejście konserwatywne. Porównanie przeprowadzono względem PLC/PLC, a więc podgrupy chorych otrzymującej placebo przez cały okres trwania badania. Można stwierdzić, że grupa PLC/PLC odzwierciedla schemat komparatora przyjęty w niniejszej analizie, ponieważ odpowiada sytuacji, w której chorzy otrzymywali wyłącznie leczenie standardowe.
- pomimo odnalezienia licznych opracowań wtórnych, nie odnaleziono żadnego oceniającego wpływ przerwania skutecznej terapii WED względem jej kontynuacji u chorych na ChLC;
- 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%.

- do analizy włączono tylko jeden materiał konferencyjny nieopublikowany w pełnym tekście, co może wpłynąć na wiarygodność wyników. Należy jednak zaznaczyć, że pozostałe wyniki pochodzą z opublikowanych i wiarygodnych źródeł.
- 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 którym wyniki przedstawiono w obu analizowanych podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na uprzednią terapię inhibitorami TNF-alfa. Przedstawienie ich w analizie umożliwia wnioskowanie na temat istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak remisja kliniczna i odpowiedź kliniczna.
- część chorych uwzględnionych w ocenie profilu bezpieczeństwa w badaniu *GEMINI LTS* było leczonych w indukcji w ramach badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III* za pomocą PLC oraz WED w różnych schematach dawkowania.
- w badaniu *GEMINI LTS* wszyscy chorzy stosowali wedolizumab co 4 tygodnie – dawka ta nie jest standardowym postępowaniem terapeutycznym oraz nie jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym. Dawka WED co 4 tygodnie według informacji z ChPL jest dopuszczalna w przypadku chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie. Postanowiono przedstawić dane z tego badania, z uwagi na fakt, iż jest to jedyne, długookresowe badanie, w którym przedstawiono wyniki dla rozważanych podgrup chorych. W ramach analizy długookresowej skuteczności możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem zalecanym w ChPL dla wedolizumabu, tj. WED podawany co 8 tygodni. Natomiast uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla częściej stosowanej dawki, czyli dawki o potencjalnie większej toksyczności, jest zgodne z podejściem konserwatywnym.
- w publikacji *Ng 2018* do badania *GEMINI LTS* nie podano mediany okresu obserwacji u chorych – podano jedynie datę odcięcia zbierania wyników.
- w badaniu *GEMINI LTS* spośród 69 chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem tj. WED podawany co 8 tygodni (populacja rozważana w analizie skuteczności) utracono łącznie 22 (31,9%) chorych.
- autorzy publikacji *Amiot 2019* wskazują, iż ograniczenie badania stanowi brak ustandaryzowanej oceny endoskopowej. Ocena wygojenia błony śluzowej została przeprowadzona u 34 (19,6%) chorych spośród 173 wszystkich chorych z ChLC

włączonych do badania. 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 przegrali leczenie WED, co mogło wpłynąć na wyniki analizy bezpieczeństwa.

- chorzy z badania *XAP-PK* byli uprzednio poddani ekspozycji na WED w dawce co 4 tyg. w ramach badania *GEMINI LTS* oraz badania je poprzedzającego - *GEMINI II* w dawce WED co 4 lub 8 tyg. Populacja z badania *XAP-PK* dotyczy zatem chorych, którzy stosowali WED w dawce sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu (co 8 tyg.). Należy również mieć na uwadze, iż chorzy z badania *XAP-PK* stosowali odmienne warianty leczenia, ponieważ mogli zostać włączeni do poprzedzającego go badania *GEMINI LTS* po ukończeniu *GEMINI II*, po przerwaniu udziału w badaniu *GEMINI II* z powodu utraty odpowiedzi lub konieczności zastosowania leków ratunkowych, po terapii indukcyjnej w *GEMINI III* lub jako chorzy włączeni *de novo*. Biorąc pod uwagę, iż badanie to posłużyło jedynie do oceny bezpieczeństwa wedolizumabu przy długookresowej ekspozycji na WED stosowanie wyższej dawki niż standardowym schemacie leczenia stanowi podejście konserwatywne.
- w badaniach włączonych do analizy nie prowadzono oceny wpływu stosowanego leczenia bezpośrednio na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia. Należy jednak zauważyć, iż oceniono punkty końcowe wpływające na jakość życia chorych np. remisja kliniczna i odpowiedź kliniczna.
- część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności.
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających porównanie skuteczności praktycznej interwencji badanej z komparatorem (leczenie standardowe).

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach Programu lekowego B.32., 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 z ChLC w porównaniu do leczenia standardowego. Biorąc pod uwagę różny stan chorych, a tym samym odmienne ścieżki leczenia, zdecydowano się na przedstawienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej interwencji w podgrupach chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz 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 badań *GEMINI II* i *Watanabe 2020*. W ww. badaniach grupie WED, lek podawano chorym przez cały okres terapii, tj. przez okres indukcji oraz leczenia podtrzymującego, który wynosił w badaniu *GEMINI II* i *Watanabe 2020* odpowiednio 52 tyg. i 60 tyg. Natomiast wyniki dla grupy PLC uzyskane odpowiednio w czasie 52 tyg. i 60 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 II*. W 52 tygodniu leczenia podtrzymującego remisję kliniczną obserwowano częściej w grupie badanej (51,5%) w porównaniu z grupą kontrolną (26,8%) w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Natomiast w podgrupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną odnotowano u 28,0% i 12,8% chorych odpowiednio w grupie kontrolnej i badanej. **Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji w przypadku obu analizowanych podgrup.** Niskie wartości parametru NNT (tj. 4 i 7 odpowiednio dla grupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF), świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu oceniano również długotrwałą remisję kliniczną (tj. remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty w 52 tyg.), którą odnotowywano częściej w grupie WED/WED (24,2%) niż w grupie WED/PLC (19,7%) u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa długotrwała remisja kliniczna wystąpiła u 18,3% chorych w grupie WED/WED i u 6,4% chorych z grupy WED/PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a wartość parametru NNT równa 9 świadczy o dużej

sile badanej interwencji. W ocenie remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów istotną statystycznie różnicę między grupami (NNT=5) wskazującą na korzyść terapii WED zaobserwowano w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Odpowiedź kliniczną obserwowano w badaniu *GEMIN II* u wyższego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Różnicę znamioną statystycznie stwierdzono w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Wartość parametru NNT=5, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu *Watanabe 2020* przeprowadzonym w populacji japońskiej remisją kliniczną w 60 tyg. (pierwszorzędowy punkt końcowy) odnotowano odpowiednio u 50,0% chorych z grupy WED/WED oraz u 40,0% chorych z grupy WED/PLC w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną odnotowano u 37,5% grupie WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC nie odnotowano żadnego przypadku remisji klinicznej.

W badaniu oceniano także długotrwałą remisję kliniczną (tj. remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty w 60 tyg.), która wystąpiła u 37,5% chorych w ramieniu WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego.

W przypadku remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w grupie WED/WED zarówno wśród chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa jak i chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odnotowano po 1 przypadku remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, natomiast w grupie WED/PLC nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego.

W 60. tygodniu okresu obserwacji, w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w badaniu *Watanabe 2020* odpowiedź kliniczną w grupie WED/WED odnotowywano częściej (u 75,0% chorych) niż w grupie WED/PLC (20,0% chorych). W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odpowiedź kliniczna wystąpiła u 50,0% chorych w grupie WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC nie zaobserwowano żadnego przypadku odpowiedzi klinicznej.

Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego

W badaniu *OBSERV-IBD* w 162. tygodniu obserwacji remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (pierwszorzędowy punkt w badaniu) w populacji zawężonej dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 104 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących WED wystąpiła u ok. 67% (dla obu ocenianych remisji klinicznych). W badaniu oceniono również częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, która odnotowano u 47,1% chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu badania

Odpowiedź kliniczna i odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 162. tygodniu w populacji chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED wystąpiła u 70,6% chorych (dla obu ocenianych odpowiedzi klinicznych).

Długookresowa ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie przedłużenia badania RCT

Ocenę długoterminowej skuteczności wedolizumabu przeprowadzono na podstawie badania *GEMINI LTS* (fazy przedłużonej m.in. badań *GEMINI II*). Remisja kliniczna u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa po 2 latach terapii WED wystąpiła u ok. 68%, natomiast w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł ok. 69% (2 lata) i 62% (3 lata).

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej wyniosła 75% po 2 latach terapii WED w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, którzy ukończyli badanie *GEMINI II*. Natomiast w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł ok. 80% (2 lata ekspozycji na WED) i 60% (3 lata ekspozycji na WED).

W badaniu przedstawiono także zmianę wskaźnika HB w 2. oraz 3. roku ekspozycji na WED w stosunku do wartości początkowych (w przeliczeniu na chorych, dla których były dostępne dane). Raportowano redukcję wyniku względem wartości początkowych o 8,5 i 8,6 pkt. po 2 i 3 latach terapii w grupie niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz o 8,5 i 9,6 pkt. odpowiednio po 2 i 3 latach terapii w grupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

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

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane i ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze wystąpiły u 23,7% i 5,7% chorych w grupie WED/WED oraz u 7,9% i 2,6% w grupie PLC/PLC w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Natomiast w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem odsetek ten był zbliżony w obydwu grupach (23,9% vs 22,9%), a dla ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych wyniósł odpowiednio 5,2% i 2,9%. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej tylko w przypadku podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

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 79,9% chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i 90,1% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie kontrolnej (PLC/PLC) zdarzenia te odnotowano u 76,3% chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i u 82,9% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W przypadku większości zdarzeń niepożądanych różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Istotną różnicę na korzyść grupy kontrolnej zaobserwowano dla zakażeń dróg moczowych w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz dla zaostrzenia ChLC i zapalenia nosogardzieli w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie badanej 11,5% i 10,7% zdarzeń skutkowało przerwaniem udziału w badaniu odpowiednio w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł kolejno 3,9% i 14,3%. Różnica między grupami była istotna statystycznie tylko w przypadku podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.

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 (15,4%) chorych, w tym ciężkie zakażenie odnotowano u 3,8% chorych.

W badaniu *OBSERV-IBD* między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 37 (47,4%) chorych. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały: zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami (25,6% chorych), zaostrzenie IBD (15,4% chorych), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (11,5% chorych) i zakażenie żołądka i jelit (7,7% chorych). Pozostałe raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane wystąpiły nie częściej niż u 3,8% 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 niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

W czasie 52 tygodni badania *GEMINI II* wśród chorych kontynuujących terapię wedolizumabem (WED/WED) lub chorych po przerwaniu skutecznego leczenia ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane (w tym niezwiązane z zaburzeniami żołądka i jelit) odnotowano ze zbliżoną częstością (odpowiednio 3,2% vs 2,6% oraz 40,9% vs 33,3% chorych). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W czasie całego okresu leczenia w badaniu *GEMINI II* 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.

W badaniu *Watanabe 2020* ciężkie działania niepożądane (zrost w obrębie jamy brzusznej) odnotowano u 1 chorego w grupie stosującej wedolizumab. Jedynie u 2 chorych w grupie WED/WED i u 1 chorego w grupie PLC wystąpiło działanie niepożądane. W badaniu *Watanabe 2020* zdarzenia niepożądanych zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 75% chorych w grupie

WED/WED i u 83,3% w grupie WED/PLC. Wszystkie ze zdarzeń niepożądanych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Długookresowa analiza bezpieczeństwa dla 3 i 9 lat ekspozycji na WED przeprowadzona na podstawie jednoramiennego badania *GEMINI LTS* wykazała, iż ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane obserwowano u 5% i 42% dla 3 lat ekspozycji na lek oraz odpowiednio 6% i 46% dla 9 lat ekspozycji na lek. 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. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wyniosła jedynie ok. 5% (3 lata) oraz 6% (9 lat), natomiast działań niepożądanych 42% (3 lata) i 46% (9 lat). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u ok. 31% chorych (3 lata) i u ok. 41% (9 lat). Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych u 8% (3 lata) i 11% (9 lat) chorych stwierdzono wystąpienie ciężkiego zakażenia, natomiast poszczególne ciężkie zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych raportowano u maksymalnie ok. 1% chorych (3 lata). Ciężkie zakażenia oportunistyczne w czasie 3 lat odnotowano u mniej niż 1% chorych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 92% chorych w czasie 3 lat. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u 31,0% chorych w czasie 9 lat. W 9-letnim okresie obserwacji najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane stanowiły: zaostrzenie ChLC (35,0%), zapalenie nosogardzieli (25,0%), ból stawów (24%) i ból brzucha (23,0%). Co istotne, w czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku PML.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie przedłużenia badania jednoramiennego

Ocena bezpieczeństwa długookresowej ekspozycji na wedolizumab została przeprowadzona na podstawie badania *XAP-PK*, w którym analizowano wyniki dla chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI LTS* (przedłużenie badania *GEMINI II*). W czasie 56-tygodni obserwacji nieodnotowano żadnego przypadku zgonu oraz ciężkiego działania niepożądanego. Natomiast działania niepożądane w badaniu *XAP-PK* odnotowano u ok. 2 (2%) chorych. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych wyniosła odpowiednio 6% i 36%. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia (17,0%) oraz o umiarkowanym stopniu nasilenia (17%). Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano u jedynie 2,3% chorych.

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 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

Ocena 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 w obu wskazanych podgrupach chorych: niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa 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.32. przez maksymalnie 104 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 104 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.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest długotrwałe (w czasie dłuższym niż 104 tygodnie) stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej jako skutecznej terapii u dorosłych chorych z ChLC.

6. Dyskusja

Wyniki przeprowadzonego porównania w ramach niniejszej analizy na podstawie badań RCT wskazują na przewagę skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem względem przerwania tej terapii (wyniki dla 52 tygodni) w obu analizowanych podgrupach chorych: niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Analiza długoterminowej skuteczności wedolizumabu przeprowadzona na podstawie jednoramiennego przedłużenia badania *GEMINI II* również wskazuje na korzyści ze stosowania WED dla kluczowych efektów zdrowotnych w obydwu rozważanych podgrupach chorych. Natomiast wyniki jednoramiennego, obserwacyjnego badania *OBSERV-IBD* dotyczącego populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, świadczą o utrzymującej się skuteczności leczenia w czasie 3 lat u znacznego odsetka chorych, którzy odpowiadają na leczenie po 2 latach terapii. Badanie to 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 wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości badaniach randomizowanych. Ocena wiarygodności badań wskazała na niskie ryzyko błędu systematycznego. Dodatkowo przedstawiono wyniki z następujących badań: *GEMINI LTS* - jednoramiennego przedłużenia badań eksperymentalnych dla wedolizumabu, *XAP-PK* – jednoramiennego przedłużenia badania *GEMINI LTS* oraz badania obserwacyjnego *OBSERV-IBD*. 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 wewnętrzną analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W analizie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badanie 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 zauważyć, że populacja rozpatrywana w ramach badania RCT nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną, ponieważ w badaniu *GEMINI II* i *Watanabe 2020* porównanie dotyczyło chorych skutecznie leczonych wedolizumabem przez okres odpowiednio 6 i 14 tygodni w czasie leczenia indukcyjnego. W ramach aktualnego programu lekowego chorzy mogą być skutecznie leczeni przez maksymalnie 104 tygodnie. Zatem wnioskowanie na podstawie ww. badań wiąże się z ograniczeniem, a 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.32. przez okres maksymalnie 104 tygodni umożliwia porównanie skuteczności leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata). **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 toku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu. Opracowania te dotyczyły zarówno badań, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia (m.in. niewłaściwe dawkowanie, czasu obserwacji), jak i badania *GEMINI II* włączonego do niniejszej analizy. Na podstawie powyższych przeglądów wnioskowano o istotnie statystycznie wyższej skuteczności wedolizumabu względem placebo zarówno w indukcji jak i w leczeniu podtrzymującym. Publikacje, które dotyczyły skuteczności WED z podziałem na rozważane podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i/lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa dotyczyło tylko okresu indukcji (6 i 10 tyg.), a więc okresu obserwacji nie analizowanego w ramach niniejszego raportu (np. *BSG 2019*, *Kowalec 2017*, *Kowalec 2016* i *Moćko 2016*).

Ponadto wykazano, że wedolizumab jest dobrze tolerowany i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z PLC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania m.in. działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, a także występowania poszczególnych zdarzeń. Opracowania wtórnych są zgodne z wnioskami niniejszej analizy co do skuteczności i profilu bezpieczeństwa WED.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 9 rekordów, w tym 5 rekordów (4 badania obserwacyjne i 1 badanie eksperymentalne z grupą kontrolną) opisujących badania w fazie rekrutacji chorych, 2 rekordy opisujące badania trwające z zakończoną rekrutacją chorych (1 badanie RCT i 1 badanie obserwacyjne) oraz 2 badania zakończone nieopublikowane (2 RCT). Badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.4

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się zapaleniem wszystkich warstw jelita. Uszkodzenie ma swój początek w błonie śluzowej, a z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita. Zmiany zapalne mogą dotyczyć wszystkich odcinków przewodu pokarmowego, stąd objawy kliniczne zależą głównie od umiejscowienia tych zmian oraz stopnia ich zaawansowania. Głównymi objawami choroby są: biegunka bez domieszki krwi, występująca u 70-90% chorych, bóle brzucha o różnym nasileniu i umiejscowieniu – u 1/3 chorych bóle występują w prawym dole biodrowym, gorączka, brak łaknienia, utrata masy ciała, uczucie osłabienia i wyczerpania, nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach. Cechą charakterystyczną jest nawrotowy przebieg choroby składający się z okresów zaostrzeń objawów klinicznych naprzemiennie występujących z okresami remisji.

Rokowanie w przebiegu ChLC jest niepomyślne, a w przypadku większości chorych wymagane jest przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych. Co więcej wraz z czasem trwania choroby i liczbą zaostrzeń dochodzi do kumulacji uszkodzeń jelita i w konsekwencji zwiększa się liczba koniecznych interwencji chirurgicznych. Choroba Leśniowskiego-Crohna jako choroba o charakterze przewlekłym i postępującym ma istotny wpływ na jakość życia chorych. Może prowadzić do przewlekłej niepełnosprawności. Badania wskazują, iż u osób z rozpoznaniem NChZJ, jakość życia związana z chorobą jest znacząco niższa w porównaniu ze osobami zdrowymi. Wskazuje na to nie tylko analiza nasilenia objawów choroby, ale także ocena stanu psychicznego chorych. U wielu chorych niemożliwe lub utrudnione jest również utrzymanie aktywności zawodowej. Niektóre dane literaturowe wskazują nawet na istotnie

gorszą jakość życia u chorych z ChLC w porównaniu z chorymi na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z uwagi na większy ból czy problemy psychiczne.

Najnowsze wytyczne ECCO 2020 wskazują, iż celem leczenia ChLC jest indukcja remisji w szybkim czasie, a następnie **ukierunkowanie terapii na leczenie podtrzymujące w długim okresie czasu** [ECCO 2020]. Należy zatem podkreślić, iż w leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna istotny jest czas prowadzenia leczenia. Wytyczne ECCO 2018 ukierunkowane na wpływ przerwania leczenia u chorych na choroby zapalne jelit podkreślają, iż 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 104 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.32. przez maksymalnie 104 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 104 tygodnie maksymalnej terapii, stanowi ograniczenie administracyjne i nie znajduje odzwierciedlenia w zaleceniach klinicznych. Zaprzeszczenie skutecznej terapii u chorego, naraża go na wystąpienie negatywnych konsekwencji zdrowotnych i powstania dalszych powikłań choroby, a także zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzania zabiegów chirurgicznych.

Wedolizumab jest lekiem o odmiennym niż inhibitory TNF-alfa mechanizmie działania, selektywnie działającym w obrębie jelit i potencjalnie umożliwiającym zapobieganie immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu działaniu wedolizumab stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w momencie stwierdzenia nieskuteczności leczenia standardowego jak

i nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania inhibitorów TNF-alfa. Wykazana wyższa skuteczność WED względem leczenia standardowego. Ponadto godnym uwagi jest fakt, iż w odróżnieniu od inhibitorów TNF-alfa, wedolizumab dzięki wiązaniu się z integryną $\alpha 4\beta 7$ ulegającą ekspresji na limfocytach T, selektywnie wychwytywanych w jelitach, hamuje aktywację procesów zapalnych bez wpływu na zdolności do indukcji reakcji odpornościowych w pozostałych częściach organizmu (Inhibitory TNF-alfa działają ogólnoustrojowo – oznacza to, że podanie ich związane jest z supresją układu odpornościowego w całym organizmie, nie tylko w obrębie ognisk zapalnych).

Analitycy 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 104 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.

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 chorych na ChLC w Polsce, należy je uznać za spójne i umożliwiające wiarygodne wnioskowanie. Co więcej obecny system finansowania WED w ramach Programu lekowego B.32. 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

7.1.1. GEMINI II

W analizie wykonano porównanie profilu bezpieczeństwa wedolizumabem z porównaniu z leczeniem standardowym w populacji ogólnej. Analizę przeprowadzono na podstawie wyników badania *GEMINI II* (publikacja *Sandborn 2013*). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *GEMINI II* 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.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

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

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

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1.1.1. Zgony

Na podstawie badania *GEMINI II* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania zgonów w grupie WED i PLC po 46 tygodniach trwania terapii podtrzymującej. W grupie stosującej WED odnotowano 1 zgon, natomiast w grupie PLC nieodnotowanego żadnego przypadku zgonu.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania zgonów

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

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

7.1.1.2. Ciężkie działania niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między leczeniem wedolizumabem a leczeniem standardowym w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (w tym działań z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych). Ciężkie działania niepożądane, niezależnie od przyczyny, zgłaszano u nieznacznego odsetka chorych leczonych wedolizumabem (ok. 3% chorych), natomiast u ok. 6% chorych wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego prowadziło do przerwania udziału w badaniu.

Tabela 33.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane								
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	5 (3,2)	154	4 (2,6)	153	1,25 (0,33; 4,75)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
Ciężkie działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu								
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	9 (5,8)	154	7 (4,6)	153	1,29 (0,47; 3,57)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
Ciężkie działania niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych								
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	46 tyg.	4 (2,6)	154	1 (0,7)	153	4,05 (0,45; 36,69)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych prowadzące do przerwania udziału w badaniu								
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	46 tyg.	3 (1,9)	154	1 (0,7)	153	3,02 (0,31; 29,36)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE

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

7.1.1.3. Działania niepożądane

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy WED i PLC w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (w tym działań niezwiązanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi). Działania niepożądane, niezależnie od przyczyny, u chorych kontynuujących leczenie WED obserwowano u ok. 40% chorych, natomiast w grupie WED/PLC u ok. 33% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 34.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane								
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	46 tyg.	63 (40,9)	154	51 (33,3)	153	1,38 (0,87; 2,20)	0,08 (-0,03; 0,18)	NIE
Działania niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych								
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	46 tyg.	54 (35,1)	154	47 (30,7)	153	1,22 (0,76; 1,96)	0,04 (-0,06; 0,15)	NIE

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

7.1.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy WED i PLC odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zakażeń w czasie 46-tygodniowego leczenia podtrzymującego. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały u ok. 18% chorych z grupy WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC odsetek ten wyniósł 15%.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 35.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	46 tyg.	28 (18,2)	154	23 (15,0)	153	1,26 (0,69; 2,30)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych								
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	46 tyg.	12 (7,8)	154	10 (6,5)	153	1,21 (0,51; 2,89)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE
Ciężkie zakażenia**								
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	46 tyg.	6 (3,9)	154	5 (3,3)	153	1,20 (0,36; 4,02)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE

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

**ciężkie zakażenie definiowano zgodnie z MedDRA

7.1.1.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane występowały u większości chorych w czasie leczenia podtrzymującego. Co ważne, nie stwierdzono pomiędzy chorymi leczonymi WED i PLC istotnych statystycznie różnic odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również w odniesieniu do poszczególnych grup zaburzeń i zdarzeń. Wśród najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych wyróżnić można zdarzenia z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaostrzenie ChLC oraz ból głowy.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	Ogółem	46 tyg.	135 (87,7)	154	128 (83,7)	153	1,39 (0,73; 2,64)	0,04 (-0,04; 0,12)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu									
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	Ogółem	46 tyg.	12 (7,8)	154	15 (9,8)	153	0,78 (0,35; 1,72)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych									
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	Ogółem	46 tyg.	128 (83,1)	154	122 (79,7)	153	1,25 (0,70; 2,23)	0,03 (-0,05; 0,12)	NIE
Zdarzenia niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania udziału w badaniu									
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	Ogółem	46 tyg.	5 (3,2)	154	3 (2,0)	153	1,68 (0,39; 7,15)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	Niedokrwistość	46 tyg.	5 (3,2)	154	5 (3,3)	153	0,99 (0,28; 3,50)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	Kaszel	46 tyg.	7 (4,5)	154	4 (2,6)	153	1,77 (0,51; 6,19)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	Nowotwór złośliwy**	46 tyg.	1 (0,6)	154	0 (0,0)	153	7,34 (0,15; 369,98)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	Ogółem	46 tyg.	69 (44,8)	154	64 (41,8)	153	1,13 (0,72; 1,77)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych***		35 (22,7)	154	29 (19,0)	153	1,26 (0,72; 2,19)	0,04 (-0,05; 0,13)	NIE
<i>GEMINI II</i> (EMA 2014)	Zapalenie nosogardzieli	46 tyg.	23 (14,9)	154	14 (9,2)	153	1,74 (0,86; 3,53)	0,06 (-0,01; 0,13)	NIE
	Infekcja grypopodobna		7 (4,5)	154	7 (4,6)	153	0,99 (0,34; 2,90)	-0,0003 (-0,05; 0,05)	NIE
	Zakażenie dróg moczowych		7 (4,5)	154	4 (2,6)	153	1,77 (0,51; 6,19)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
	Zapalenie oskrzeli		5 (3,2)	154	4 (2,6)	153	1,25 (0,33; 4,75)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
	Zapalenie zatok		5 (3,2)	154	4 (2,6)	153	1,25 (0,33; 4,75)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa	46 tyg.	0 (0,0)	154	0 (0,0)	153	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu immunologicznego									
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	Zaostrzenie ChLC	46 tyg.	25 (16,2)	154	29 (19,0)	153	0,83 (0,46; 1,49)	-0,03 (-0,11; 0,06)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	Ból głowy	46 tyg.	20 (13,0)	154	28 (18,3)	153	0,67 (0,36; 1,24)	-0,05 (-0,13; 0,03)	NIE
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	Zawroty głowy		8 (5,2)	154	6 (3,9)	153	1,34 (0,45; 3,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	Świąd	46 tyg.	3 (1,9)	154	3 (2,0)	153	0,99 (0,20; 5,00)	-0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	Nudności	46 tyg.	18 (11,7)	154	18 (11,8)	153	0,99 (0,50; 1,99)	-0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
	Ból brzucha		15 (9,7)	154	18 (11,8)	153	0,81 (0,39; 1,67)	-0,02 (-0,09; 0,05)	NIE
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	Wymioty	46 tyg.	9 (5,8)	154	13 (8,5)	153	0,67 (0,28; 1,61)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
	Biegunka		6 (3,9)	154	13 (8,5)	153	0,44 (0,16; 1,18)	-0,05 (-0,10; 0,01)	NIE
	Ropień odbytu		1 (0,6)	154	3 (2,0)	153	0,33 (0,03; 3,18)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
	Przetoka odbytu		2 (1,3)	154	0 (0,0)	153	7,39 (0,46; 118,68)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	Ból stawów	46 tyg.	17 (11,0)	154	21 (13,7)	153	0,78 (0,39; 1,54)	-0,03 (-0,10; 0,05)	NIE
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	Ból pleców		14 (9,1)	154	7 (4,6)	153	2,09 (0,82; 5,32)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i>	Gorączka	46 tyg.	18 (11,7)	154	23 (15,0)	153	0,75 (0,39; 1,45)	-0,03 (-0,11; 0,04)	NIE
<i>GEMINI II (EMA 2014)</i>	Zmęczenie		11 (7,1)	154	9 (5,9)	153	1,23 (0,50; 3,06)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	Reakcja anafylaktyczna		0 (0,0)	154	0 (0,0)	153	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013)	Reakcja związana z infuzją		7 (4,5)	154	6 (3,9)	153	1,17 (0,38; 3,55)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE

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

**w grupie WED: rak podstawnokomórkowy skóry

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

7.1.2. *Watanabe 2020*

Ocenę profilu bezpieczeństwa tj. kontynuacji skutecznej terapii WED vs zaprzestanie skutecznej terapii wykonano na podstawie badania *Watanabe 2020*, które przeprowadzono wśród chorych na ChLC z populacji japońskiej.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

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

Oceny dokonano na podstawie 60-tgodniowego okresu obserwacji obejmującego leczenie podtrzymujące dla chorych stosujących WED w dawce co 8 tyg.

Autorzy badania *Watanabe 2020* wśród ograniczeń analizy wymienił brak ustalenia wielkości próby w leczeniu podtrzymującym, ze względu na fakt, iż faza ta nie została zaprojektowana w celu statystycznej weryfikacji punktów końcowych badania. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawienia istotności statystycznej różnicy między grupami dla poniżej wymienionych punktów końcowych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

1..1.1.1. Zgony

W czasie badania *Watanabe 2020* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC	
			n (%)	N	n (%)	N
Zgon						
<i>Watanabe 2020</i>	Ogółem	60 tyg.	0 (0,0)	12	0 (0,0)	12

1..1.1.1. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane (zrost w obrębie jamy brzusznej) odnotowano u 1 chorego w grupie stosującej wedolizumab.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)						
<i>Watanabe 2020</i>	Ogółem	60 tyg.	1 (8,3)*	12	0 (0,0)	12

*zrost w obrębie jamy brzusznej

1..1.1.2. Działania niepożądane

W czasie badanie *Watanabe 2020* jedynie u 2 chorych w grupie WED/WED i u 1 chorego w grupie PLC wystąpiło działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC	
			n (%)	N	n (%)	N
Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)						
<i>Watanabe 2020</i>	Ogółem	60 tyg.	2 (16,7)	12	1 (8,3)	12

1..1.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 16,7% chorych w grupie WED/WED i u 33,3% chorych w grupie WED/PLC. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 40.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)						
<i>Watanabe 2020</i>	Ogółem	60 tyg.	2 (16,7)	12	4 (33,3)	12
	Prowadzące do przerwania udziału w badaniu		2 (16,7)	12	4 (33,3)	12

1..1.1.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Watanabe 2020* zdarzenia niepożądanych zaistniałe w trakcie leczenia TEAE (ang. – *Treatment Emergent Adverse Event*) wystąpiły u 75% chorych w grupie WED/WED i u 83,3% w grupie WED/PLC u 83,3%. Wszystkie ze zdarzeń niepożądanych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zaostrzenie ChLC.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		
			n (%)	N	n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)							
Watanabe 2020	TEAE Ogółem	60 tyg.	9 (75,0)	12	10 (83,3)	12	
	TEAE o nasileniu łagodnym		6 (50,0)	12	7 (58,3)	12	
	TEAE o nasileniu umiarkowanym		3 (25,0)	12	3 (25,0)	12	
	TEAE o nasileniu ciężkim		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	
	TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu		2 (16,7)	12	4 (33,3)	12	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Watanabe 2020	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	60 tyg.	4 (33,3)	12	4 (33,3)	12	
	Zapalenie gardła		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	
	Zapalenie spojówek		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	
	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	
Zaburzenia układu immunologicznego							
Watanabe 2020	Zaostrzenie ChLC	60 tyg.	1 (8,3)	12	2 (16,7)	12	
Zaburzenia układu nerwowego							
Watanabe 2020	Ból głowy	60 tyg.	0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	
	Hypostezja		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	
Zaburzenia żołądka i jelit							
Watanabe 2020	Przetoka odbytu	60 tyg.	0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	
	Zakaźne zapalenie jelit	60 tyg.	0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Watanabe 2020	Reakcje na infuzję*	Reakcje związane z infuzją	60 tyg.	0 (0,0)	12	0 (0,0)	12
		Ból w miejscu wstrzyknięcia		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12
		Gorączka		0 (0,0)	12	1 (8,3)	12
		Ból głowy		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12
		Podrażnienie gardła		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12
		Wysypka		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12
		Pokrzywka		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12

*Reakcję na infuzję zdefiniowano jako wszystkie zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), które wystąpiły w okresie od rozpoczęcia wlewu do 1 godziny po jego zakończeniu, a badacz uznał je za reakcję na infuzję

7.2. Długookresowa ocena bezpieczeństwa na podstawie przedłużenia badania RCT

7.2.1. GEMINI LTS

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

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

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

W badaniu udział wzięło około 67% chorych leczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Długookresowa ocena profilu bezpieczeństwa wedolizumabu trwała do 3 lat. W ramach analizy badania *GEMINI LTS* oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

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

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

7.2.1.1. Zgon

W czasie 9-letniej ekspozycji na WED zgon wystąpił u nieznacznego odsetka chorych (0,4%). W abstrakcie konferencyjnym *Vermeire 2019*, w którym przedstawiono końcową ocenę profilu bezpieczeństwa WED podano informację, iż tylko 1 zgon był związany z leczeniem WED – rak wątrobowokomórkowy.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Częstość występowania zgonów

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
Zgony				
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Ogółem	Do 3 lat	4 (0,3)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	6 (0,4)*	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Zgon związany z leczeniem	9 lat	1 (0,07)**	1349
Zgon w wyniku zakażeń oportunistycznych				
<i>GEMINI LTS (Ng 2018)*</i>	Ogółem	b/d Data odcięcia: 21.05.2015 r	0 (0,0)	1 349

*przyczyny zgonów: urazowy krwotok śródczaszkowy, rak wątrobowokomórkowy, samobójstwo, zapalenie płuc, posocznica, mięsak gładkokomórkowy

**zgon w wyniku raka wątrobowokomórkowego

7.2.1.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych, tj. ok. 5% w czasie około 3 lat do ok. 6% w czasie 9 lat okresu obserwacji. Ciężkie zakażenia oportunistyczne raportowano u <1% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 43.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane				
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Ogółem	Do 3 lat	70 (5,2)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	79 (5,9)	1349
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS (Ng 2018)*</i>	Zakażenia oportunistyczne	b/d Data odcięcia: 21.05.2015	3 (0,22)	1349

7.2.1.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowano u ok. 42% chorych w czasie 3 lat oraz u 46% chorych w czasie 9 lat. Zakażenia oportunistyczne wystąpiły u ok. 1% chorych.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Ogółem	Do 3 lat	571 (42,3)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	620* (46,0)	1349
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS (Ng 2018)</i>	Zakażenia oportunistyczne	b/d Data odcięcia: 21.05.2015 r.	8 (0,6)	1349

*wartość n policzona na podstawie odsetka podanego w publikacji

7.2.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 31% chorych w czasie 3 lat, u ok. 40% chorych w czasie 9 lat. W 3-letnim okresie obserwacji ciężkie zakażenia wystąpiły u 8,4% chorych. Poszczególne ciężkie zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych raportowano u nie więcej niż 1%. Ciężkie zakażenia oportunistyczne stwierdzono u ok. 1% chorych.

W czasie 9 lat obserwacji ciężkie zakażenia obserwowano u 11% chorych, a ciężkie zaostrzenie ChLC u 16,6% chorych.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Do 3 lat	420 (31,1)	1349
<i>GEMINI LTS</i> (ab konf Vermeire 2019)		9 lat	548 (40,6)	1349
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzącego do przerwania udziału w badaniu	Do 3 lat	96 (7,1)	1349
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Zakażenia	Do 3 lat	113 (8,4)	1349
<i>GEMINI LTS</i> (ab konf Vermeire 2019)	Zakażenia (AESI)	9 lat	148 (11,0)	1349
<i>GEMINI LTS</i> (Ng 2018)	Zakażenia oportunistyczne	b/d Data odcięcia: 21.05.2015 r.	9 (0,7)*	1349
<i>GEMINI LTS</i> (Ng 2018)	Zakażenie <i>Clostridium difficile</i> jelita grubego	Do 3 lat	5 (0,4)	1349

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łączy czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)		9 lat	16 (1,2)	1349
GEMINI LTS (Ng 2018)	Zakażenie rodzajem <i>Clostridium</i>	Do 3 lat	3 (0,2)	1349
	Kandydoza przełyku		1 (0,1)	1349
	Zakażenie jelit cytomegalowirusem		1 (0,1)	1349
	Gruźlica płucna o umiarkowanym nasileniu		2 (0,1)*	1349
GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)	Zaostrzenie objawów ChLC	9 lat	224 (16,6)	1349
GEMINI LTS (Feagan 2018) ^{^^}	Grupa zakażeń górnych dróg oddechowych [#]	Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	11 (0,8)	1349
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		4 (0,3)	1349
	Ropień okołomigdałkowy		1 (0,1)	1349
	Ostre zapalenie zatok		0 (0,0)	1349
	Zapalenie zatok		2 (0,1)	1349
	Zapalenie migdałków		2 (0,1)	1349
	Zapalenie krtani		1 (0,1)	1349
	Zapalenie gardła		1 (0,1)	1349
	Zapalenie nosogardzieli		0 (0,0)	1349
	Grupa zakażeń dolnych dróg oddechowych ^{##}		11 (0,8)	1349
	Zapalenie płuc		11 (0,8)	1349
	Płatowe zapalenie płuc		0 (0,0)	1349
	Zapalenie oskrzeli		0 (0,0)	1349
	Zakażenie płuc		0 (0,0)	1349
	Odoskrzelowe zapalenie płuc		0 (0,0)	1349
	Zaburzenia żołądka i jelit			
GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)	Ból brzucha	9 lat	41 (3,0)	1349
	Ropień odbytu		33 (2,4)	1349
	Niedrożność jelita cienkiego		25 (1,9)	1349

*rozróżnienia między pierwotną gruźlicą a reaktywacją utajonej gruźlicy dokonywano w oparciu o historię leczenia i stan zdrowia chorego oraz testy diagnostyczne (QuantIFERON lub skórny test tuberkulinowy), i radiografię klatki piersiowej

**u 1 chorego wystąpiły 2 zdarzenia związane z gruźlicą płucną, w tym 1 zdarzenie niebędące ciężkim

[^]w wyniku żadnego ze zdarzeń nie doszło do zgonu ani przerwania udziału w badaniu

^{^^}analiza post-hoc

[#]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 zaliczono: 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

7.2.1.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 92% chorych w czasie 3 lat. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u 31% chorych w czasie 9 lat. U większości chorych obserwowano zdarzenia o nasileniu umiarkowanym (49,0%).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie 3-letniego okresu obserwacji (publikacja *Vermeire 2019*) zaliczono zaostrzenie ChLC (26,4%), zapalenie nosogardzieli (21,3%), ból stawów (19,8%), ból głowy (19,2%) oraz ból brzucha (18,2%) oraz nudności (13,9%). W ramach poszczególnych kategorii pozostałe zdarzenia niepożądane nie występowały częściej niż u ok. 12% chorych.

Większą grupą analizowanych zdarzeń niepożądanych były zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych raportowanych w publikacji *Feagan 2018* (analiza *post-hoc*) dotyczącej 3-letniego okresu obserwacji. Grupa zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych wystąpiła u 42,3% chorych, w tym najczęściej raportowano zapalenie nosogardzieli (ok. 21%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 13%). 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 1,8% chorych (publikacja *Ng 2018*).

W 9-letnim okresie obserwacji najczęściej raportowano zakażeń wystąpiły: zaostrzenie ChLC (35,0%), zapalenie nosogardzieli (25,0%), ból stawów (24%) i ból brzucha (23,0%). Co istotne, w czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku PML.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Do 3 lat	1246 (92,4)	1349
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Do 3 lat	156 (11,6)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	229 (17,0)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia	9 lat	229 (17,0)	1349
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia		661 (49,0)	1349
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia		418 (31,0)	1349
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Nowotwór złośliwy	Do 3 lat	6 (0,4)*	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Nowotwór złośliwy (AESI)	9 lat	94 (7,0)	1349
<i>GEMINI LTS (Card 2020)</i>	Nowotwór złośliwy	9 lat Data odcinka: 19.05.2018 r.	17 (1,6)***	1034
	Nowotwór złośliwy sutka		1 (0,1)***	1034
	Nowotwór złośliwy ośrodkowego układu nerwowego		0 (0,0)***	1034
	Nowotwór złośliwy żeńskiego układu płciowego		1 (0,1)***	1034
	Nowotwór złośliwy wątroby		2 (0,2)***	1034
	Nowotwór złośliwy jelita grubego		2 (0,2)***	1034
	Chłoniak		1 (0,1)***	1034
	Nowotwór złośliwy jamy ustnej i gardła		1 (0,1)***	1034
	Szpiczak mnogi		1 (0,1)***	1034
	Nowotwór złośliwy prostaty		1 (0,1)***	1034
	Nowotwór złośliwy nerek i pęcherza moczowego		3 (0,3)***	1034
	Nowotwór złośliwy układu oddechowego		1 (0,1)***	1034
	Mięsak tkanek miękkich		1 (0,1)***	1034
	Nowotwór złośliwy tarczycy		2 (0,2)***	1034

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Zaostrzenie objawów ChLC	Do 3 lat	356 (26,4)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	472 (35,0)	1349
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Do 3 lat	156 (11,6)	1349
<i>GEMINI LTS (Feagan 2018)^{^^}</i>		Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	172 (12,8)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	216 (16,0)	1349
<i>GEMINI LTS (Feagan 2018)^{^^}</i>	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	29 (2,1)	1349
<i>GEMINI LTS (Feagan 2018)^{^^}</i>	Grupa zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych	Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	571 (42,3)	1349
	Grupa zakażeń górnych dróg oddechowych [#]		518 (38,4) ^{###}	1349
	Grupa zakażeń dolnych dróg oddechowych ^{##}		163 (12,1) ^{&}	1349
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Zapalenie nosogardzieli	Do 3 lat	288 (21,3)	1349
<i>GEMINI LTS (Feagan 2018)^{^^}</i>		Do 3 lat Data odcięcia: 19.05.2015 r.	285 (21,2)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>		9 lat	337 (25,0)	1349
<i>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</i>	Zapalenie żołądka i jelit	Do 3 lat	105 (7,8)	1349
	Zapalenie zatok		110 (8,2)	1349
	Zakażenie oskrzeli		94 (7,0)	1349
	Zakażenia dróg moczowych		91 (6,7)	1349
	Objawy grypopodobne		91 (6,7)	1349
	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa		0 (0,0)	1349
<i>GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)</i>	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (AESI)	9 lat	0 (0,0)	1349
	Zakażenia oportunistyczne ogółem ^{^^}	b/d	24 (1,8)	1349

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łączy czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
GEMINI LTS (Ng 2018)	Zakażenie <i>C. difficile</i>	Data odcinka: 21.05.2015 r.	13 (1,0)	1349
	Zakażenie rodzajem <i>Clostridium</i>		4 (0,3)	1349
	Kandydoza przełyku		5 (0,4)	1349
	Zakażenie jelit cytomegalowirusem		2 (0,1)	1349
	Zakażenie przewodu pokarmowego cytomegalowirusem		1 (0,1)	1349
	Gruźlica płucna		2 (0,1)**	1349
GEMINI LTS (Feagan 2018)^^^	Zapalenie zatok	Do 3 lat Data odcinka: 19.05.2015 r.	121 (9,0)	1349
	Zapalenie gardła		38 (2,8)	1349
	Katar		25 (1,9)	1349
	Zapalenie migdałków		15 (1,1)	1349
	Zapalenie krtani		16 (1,2)	1349
	Zapalenie tchawicy		0 (0,0)	1349
	Ostre zapalenie zatok		5 (0,4)	1349
	Ostre zapalenie migdałków		11 (0,8)	1349
	Przewlekłe zapalenie zatok		4 (0,3)	1349
	Zespół zatokowo-oskrzelowy		1 (0,1)	1349
	Zapalenie tchawicy i oskrzeli		1 (0,1)	1349
	Zapalenie nosa i gardła		0 (0,0)	1349
	Ropień okołomigdałkowy		0 (0,0)	1349
	Zapalenie okołomigdałkowe		0 (0,0)	1349
	Zapalenie oskrzeli		118 (8,7)	1349
	Zapalenie płuc		29 (2,1)	1349
	Odoskrzelowe zapalenie płuc		1 (0,1)	1349
	Zakażenie płuc		1 (0,1)	1349
	Pierwotne atypowe zapalenie płuc		1 (0,1)	1349
	Płatowe zapalenie płuc		3 (0,8)	1349
Zaburzenia układu nerwowego				
GEMINI LTS (Vermeire 2017)	Ból głowy	Do 3 lat	259 (19,2)	1349
GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019)		9 lat	283 (21,0)	1349
GEMINI LTS (Vermeire 2017)	Zawroty głowy	Do 3 lat	88 (6,5)	1349
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
GEMINI LTS (Vermeire 2017)	Kaszel	Do 3 lat	98 (7,3)	1349

Badanie	Punkt końcowy	OBS (łącznie czas terapii WED)	WED	
			n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Ból brzucha	Do 3 lat	245 (18,2)	1349
<i>GEMINI LTS</i> (ab konf Vermeire 2019)		9 lat	310 (23,0)	1349
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Nudności	Do 3 lat	187 (13,9)	1349
	Biegunka		137 (10,2)	
	Wymioty		145 (10,7)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>GEMINI LTS</i> (ab konf Vermeire 2019)	Zaburzenia wątroby (AESI)	9 lat	67 (5,0)	1349
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Ból stawów	Do 3 lat	267 (19,8)	1349
<i>GEMINI LTS</i> (ab konf Vermeire 2019)		9 lat	324 (24,0)	1349
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Ból pleców	Do 3 lat	108 (8,0)	1349
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>GEMINI LTS</i> (Vermeire 2017)	Zmęczenie	Do 3 lat	122 (9,0)	1349
	Gorączka		172 (12,8)	
	Reakcje w miejscu podania [^]		59 (4,4)	
<i>GEMINI LTS</i> (ab konf Vermeire 2019)	Reakcje w miejscu podania (AESI)	9 lat	67 (5,0)	1349

*po jednym przypadku: złośliwego nowotworu płuca, raka okrężnicy, raka podstawnokomórkowego, chłoniaka z komórek B, raka płaskonabłonkowego oraz złośliwego nowotworu wątroby
** u 1 chorego wystąpiły 2 zdarzenia związane z gruźlicą płucną, w tym 1 zdarzenie ciężkie
***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

[^]w ocenie badacza

[^]analiza post-hoc

#do grupy zakażeń górnych dróg oddechowych zaliczono: 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 przedśionka 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
w suplemencie podano wartość 513 – nie jest znana przyczyna rozbieżności
§w suplemencie podano wartość 161 – jest znana przyczyna rozbieżności

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie przedłużenia badania jednoramiennego

7.3.1. XAP-PK

Ocena bezpieczeństwa długookresowej ekspozycji na wedolizumab została przeprowadzona na podstawie badania XAP-PK, w którym analizowano wyniki dla chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI LTS (przedłużenie badania GEMINI II). Wszyscy chorzy podczas badania XAP-PK otrzymywali dawkę wedolizumabu co 8 tygodni, z wyjątkiem 4,5% chorych, którzy wymagali ponownej eskalacji dawki WED. Ponadto chorzy byli uprzednio poddani ekspozycji na WED w dawce co 4 tyg. w ramach badania GEMINI LTS oraz badania je poprzedzającego - GEMINI II w dawce WED co 4 lub 8 tyg. Populacja z badania XAP-PK dotyczy zatem chorych, którzy stosowali WED w dawce sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu (co 8 tyg.). Należy również mieć na uwadze, iż chorzy z badania XAP-PK stosowali odmienne warianty Schematy leczenia chorych różniąc się od siebie, gdyż chorzy mogli zostać włączeni do badania GEMINI LTS (jak wspomniano wyżej jest to badanie poprzedzające badanie XAP-PK) jeśli:

- ukończyli badanie GEMINI II;
- przegrali udział w badaniu GEMINI II z powodu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności zastosowania leków ratunkowych;
- ukończyli fazę indukcji podczas badania GEMINI III;
- wcześniej nie stosowali wedolizumabu (chorzy włączeni *de novo*).

Badanie XAP-PK przeprowadzono w celu monitorowania bezpieczeństwa wedolizumabu oraz zbadania wpływu zmniejszenia dawki leku na ocenę skuteczności u chorych, którzy doświadczyli korzyści z jego stosowania w ramach badania GEMINI LTS. Okres obserwacji w badaniu trwał 56 tygodni. Uwzględniając czas trwania leczenia w ramach badania GEMINI

III i GEMINI LTS, łączny czas ekspozycji na WED mógł wynieść ok. 10 lat, jest to zatem badanie o najdłuższym, dostępnym okresie leczenia wedolizumabem.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

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

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

7.3.1.1. Zgon

W czasie 56-tygodniowej obserwacji w ramach badania *XAP-PK* nie odnotowano żadnego zgonu.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Częstość występowania zgonów

Badanie	Punkt końcowy	OBS*	WED	
			n (%)	N
Zgon				
<i>XAP-P</i> (Vermeire 2020)	Ogółem	56 tyg.	0 (0,0)	88

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

7.3.1.2. Ciężkie działania niepożądane

W czasie badania *XAP-PK* nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 48.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane				
<i>XAP-P</i> (Vermeire 2020)	Ogółem	56 tyg.	0 (0,0)	88

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

7.3.1.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane w badaniu *XAP-PK* odnotowano u ok. 2 (2%) chorych.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS*	WED	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
<i>XAP-P</i> (Vermeire 2020)	Ogółem	56 tyg.	2 (2,3)**	88

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

**zapalenie gardła i zaostrzenie ChLC

7.3.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 6% chorych w czasie 56-tygodni obserwacji.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS*	WED	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>XAP-P (Vermeire 2020)</i>	Ogółem	56 tyg.	3** (3,4)	88
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>XAP-P (Vermeire 2020)</i>	Zaostrzenie objawów ChLC	56 tyg.	2 (2,3)	88

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

**żadne ze zdarzeń nie skutkowało przerwaniem udziału w badaniu

7.3.1.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *XAP-PK* zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 36% chorych. Najczęściej obserwowano zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia (17,0%) oraz o umiarkowanym stopniu nasilenia (17%). Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano u jedynie 2,3% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>XAP-P (Vermeire 2020)</i>	Ogółem	56 tyg.	32 (36,4)	88
	Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia		15 (17,0)	88
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia		15 (17,0)	88
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia		2 (2,3)	88

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

Tabela 52
Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
The U.S. National Institutes of Health (Clinical Trials) / EU Clinical Trials Register (EudraCT)							
Specified Drug-Use Survey on Vedolizumab for IV Infusion 300 mg (Crohn's Disease)	NCT04002180	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Takeda	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Długoterminowego analiza bezpieczeństwa i skuteczności WED w dawce 300 mg u chorych z ChLC w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.	Lipiec 2019	Październik 2023 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)
Vedolizumab and Anti-TNFs Outcomes in Real-World Biologic Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients	NCT03710486	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Takeda	Obserwacyjne, retrospektywne, nieinterwencyjne	Ocena schematów związanych z zastosowaniem leków biologicznych I i II linii leczenia (wedolizumabu lub innego leku biologicznego) oraz ocena skuteczności WED w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w rzeczywistej praktyce klinicznej co najmniej 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.	Luty 2019	Kwiecień 2020 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)
Vedolizumab Study With Inflammatory Bowel Disease Patients in Germany Documentation of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Conjunction With Long-term Outcome and Predictors of Response	NCT03375424	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Ced Service GmbH	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii indukcyjnej i leczenia podtrzymującego z zastosowaniem WED u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) w Niemczech.	Październik 2017	Kwiecień 2019 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Entyvio (Vedolizumab) Long-term Safety Study: An International Observational Prospective Cohort Study Comparing Vedolizumab to Other Biologic Agents in Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease	NCT02674308	Badania trwające, z zakończoną rekrutacją chorych	Takeda	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wielośrodkowe, międzynarodowe	Analiza bezpieczeństwa wieloletniego stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC i WZJG w porównaniu z innymi lekami biologicznymi.	Marzec 2015	Lipiec 2021 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Examine the Efficacy and Safety of Intravenous Vedolizumab (300 mg) Infusion Treatment in Chinese Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease	NCT03234907	Badania trwające, z zakończoną rekrutacją chorych	Takeda	RCT, podwójnie zaślepione, z grupą PLC, fazy III, wielośrodkowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w indukcji remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, narodowości chińskiej.	Sierpień 2017	Styczeń 2020 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy	NCT02611817 EudraCT Number: 2015-000481-58	Zakończone	Takeda	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupą PLC, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie konwencjonalne lub inhibitory TNF-alfa, bądź nie tolerują tych rodzajów leczenia. W fazie indukcji, trwającej 6 tygodni, chorzy otrzymywali wedolizumab dożylnie. Następnie osoby, u których otrzymano odpowiedź kliniczną zostały poddane randomizacji i przydzielone do grupy otrzymującej wedolizumab lub PLC podskórnie. Osobom, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej podano trzecią dawkę wedolizumabu.	Styczeń 2016	Czerwiec 2019 (wyniki dla pierwszorzędkowych punktów końcowych)
VEST: The UK Vedolizumab Real Life Experience Study in Inflammatory Bowel Disease	NCT03257345	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u dorosłych chorych z ChLC i WZJG, z uwzględnieniem wyników leczenia, charakterystyką badanej populacji oraz uzyskaniem długotrwałej remisji.	Luty 2017	Wrzesień 2019 (wyniki dla pierwszorzędkowych punktów końcowych)
An Open Label Interventional Phase 4 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Mucosal Healing of Early Versus Late Use of Vedolizumab in	NCT02646683 EudraCT Number: 2014-005376-29	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	Geert D'Haens	Eksperymentalne, z grupą kontrolną, otwarte, fazy IV, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, u których stwierdzono niepowodzenie lub nie tolerują leków z grupy inhibitorów TNF-	Lipiec 2015	Lipiec 2018 (wyniki dla pierwszorzędkowych punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Crohn's Disease: the LOVE-CD Study (LOW Countries VEdolizumab in CD Study)					alfa (grupa 2) lub leczenia kortykosteroidami (grupa 1).		
A Randomized Double-Blind Phase 4 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of 2 Dose Regimens of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Fistulizing Crohn's Disease (ENTERPRISE)	NCT02630966 EudraCT Number: 2015-000852-12	Zakończone	Takeda	RCT, podwójnie zaślepione, fazy IV, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Ocena skuteczności 2 schematów dawkowania wedolizumabu (standardowy schemat leczenia vs standardowy schemat z dodatkową dawką w 10. tyg.) w gojeniu przetok u chorych z ChLC, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie konwencjonalne lub inhibitory TNF-alfa bądź nie tolerują tych rodzajów leczenia.	Kwiecień 2016	Wrzesień 2018 (wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych)

Data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2020 r.

7.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 53.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	vedolizumab [All Fields] OR entryvio [All Fields] OR entyvio [All Fields] OR "ldp 02" [All Fields] OR "ldp02" [All Fields] OR "mln 0002" [All Fields] OR "MLN0002" [All Fields] OR "mln 02" [All Fields] OR "mln02" [All Fields] OR "LDP-02" [All Fields] OR "UNII-9RV78Q2002" [All Fields]	892
#2	"Inflammatory Bowel Disease" [All Fields] OR IBD [All Fields] OR "Regional Enteritis" [All Fields] OR "Crohn's" [All Fields] OR Crohns [All Fields] OR Crohn [All Fields] OR Ileocolitis [All Fields] OR Ileitis [All Fields] OR Ileitides [All Fields] OR Colitis [All Fields] OR Enteritis [All Fields] OR "cleron disease" [All Fields] OR enterocolitis [All Fields]	158 579
#3	#1 AND #2	815
#4	random* [All Fields] OR etrospect [All Fields] OR randomized [All Fields] OR RCT [All Fields] OR controlled [All Fields] OR control [All Fields] OR prospective [All Fields] OR etrospecti* [All Fields] OR comparative [All Fields] OR etrospecti* [All Fields] OR study [All Fields] OR studies [All Fields] OR cohort [All Fields] OR cohort* [All Fields] OR retrospective [All Fields] OR etrospective* [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]	14 904 316
#5	#3 AND #4	568

Data wyszukiwania: 27.02.2020 r.

Tabela 54.

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	vedolizumab OR entryvio OR entyvio OR "ldp 02" OR "ldp02" OR "mln 0002" OR "MLN0002" OR "mln 02" OR "mln02" OR "LDP-02" OR "UNII-9RV78Q2002"	419^	2 702^^
#2	"Inflammatory Bowel Disease" OR IBD OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's" OR Crohns OR Crohn OR Ileocolitis OR Ileitis OR Ileitides OR Colitis OR Enteritis OR "cleron disease" OR enterocolitis	55 658	206 625
#3	#1 AND #2	406	2 514
#4	random* OR etrospect OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR etrospecti* OR comparative OR etrospecti* OR study OR studies OR cohort	n/d	15 757 056^^^

	OR cohort* OR retrospective OR etrospective* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"		
#5	#3 AND #4	n/d	2 010
#6	[embase]/lim	n/d	271

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL¹⁵ (381), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 16, Cochrane Protocols 8, Clinical Answers 1)

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 27.02.2020 r.

7.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 55.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Entyvio OR vedolizumab	189
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 Crohn's disease**	47
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu	(vedolizumab OR Entyvio) AND Crohn's disease**	39
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	wedolizumab	0
	Entyvio	0

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

**dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie ze słowem Crohn – liczba trafień była identyczna z liczbą trafień dla frazy Crohn's disease;

Data wyszukiwania: 31.03.2020 r.

¹⁵ baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

7.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 56.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

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>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>Bazy Medline i Embase.</p> <p>Data przeszukania baz: marzec 2017 r., a następnie zaktualizowano przeszukiwanie w marcu 2018 r.</p> <p>Uzupełniające wyszukiwania z użyciem słów kluczowych przeprowadzono z datą odjęcia 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.</p> <p>Nie przedstawiono liczby publikacji, które posłużyły do opracowania wytycznych.</p> <p>Badanie <i>GEMINI LTS</i> spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>Na podstawie badania <i>GEMINI II</i> stwierdzono, iż WED jest skuteczny w indukcji remisji. Zbiorcza analiza danych z badania <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> z uwzględnieniem podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wykazała, iż w 10 tyg. badania chorzy wcześniej niestosujący inhibitorów TNF-alfa lepiej odpowiadają na leczenie w stosunku do drugiej podgrupy (48,4% vs 39,7%). W obydwu podgrupach zaobserwowano przewagę WED nad PLC. Podobny efekt odnotowano w przypadku remisji klinicznej (26,6% vs 21,8%). Wśród chorych, którzy byli ponownie randomizowani do fazy leczenia podtrzymującego remisja kliniczna w 52 tyg. wystąpiła u 39% chorych z grupy WED Q8W, u 36,4% chorych z grupy WED Q4W oraz u jedynie 1,6% w grupie PLC. Przegląd systematyczny wskazuje na wyższość terapii wedolizumabem nad placebo. Długoterminowa ocena skuteczności WED chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w fazie indukcji, świadczy również o stałej korzyści z leczenia</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>WED – 83% i 89% chorych było w remisji klinicznej odpowiednio po 2 i 3 latach leczenia.</p> <p>Wyniki z badań obserwacyjnych (w tym z badanie <i>SWIBREG</i>) są konsystentne z rezultatami z badania <i>GEMINI II</i>. W badaniu <i>SWIBREG</i>, w którym uczestniczyło 86% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek chorych w remisji klinicznej po roku terapii wyniósł 54%.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <p>Autorzy przeglądu stwierdzili, iż WED ma akceptowalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do krótkiego okresu obserwacji.</p>
<p><i>Chateau 2019</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>PubMed i Cochrane Library (październik 2018), materiały konferencyjne (European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week; 2015-2018), dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji.</p>	<p>Ocena skuteczności WED w terapii objawów pozajelitowych u chorych na IBD.</p>	<p>Włączono 11 badań, w tym 3 badania interwencyjne (1 RCT, 2 otwarte), 5 badań nieinterwencyjnych oraz 3 badania dotyczące serii przypadków. Badanie <i>GEMINI II</i> spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Na podstawie analizy <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI II</i> stwierdzono, iż u chorych z ChLC leczonych wedolizumabem występuje niższe prawdopodobieństwo wystąpienia nowego lub nasilającego się zapalenia stawów/bólu stawów (współczynnik ryzyka [HR], 0,63; 95% przedział ufności [CI], 0,44–0,89). Częstość ustąpienia zapalenia stawów/bólu stawów w grupie WED i PLC była zbliżona. U chorych stosujących kortykosteroidy na początku badania, wzrost dawki kortykosteroidów wiązał się ze zwiększeniem ryzyka pojawienia się nowego/pogorszenia stanu zapalnego stawów/bólu stawów. U chorych, którzy uprzednio stosowali inhibitory TNF-alfa w stosunku do chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-</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>alfa ryzyko wystąpienia zapalenia stawów i bólu stawów było wyższe.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Na podstawie włączonych badań (w tym dotyczących krótszego okresu obserwacji niż rok oraz przeprowadzonych w populacji chorych na IBD i choroby współtowarzyszące, 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.</p>
Khan 2019	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE i Cochrane Library (styczeń 2012- październik 2017) oraz materiały konferencyjne (2016-2017)</p>	<p>Przegląd dotyczący przestrzegania zaleceń terapeutycznych, utrzymywania się chorych na terapii, zmiany i zwiększania dawki leków biologicznych u dorosłych chorych na choroby zapalne jelit w populacji Stanów Zjednoczonych.</p>	<p>Włączono 41 badań (m.in. prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne, rejestry, bazy danych, badania kliniczne, przeglądy systematyczne i metaanalizy).</p>	<p>Opublikowane badania różniły się znacznie pod względem metodologii, źródeł danych, badanej populacji, czasu obserwacji i definicji punktu końcowego, co uniemożliwiało znaczące porównania między badaniami. We włączonych badaniach stosowano różne metody oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zmiany i zwiększenia dawki leków biologicznych wśród chorych na choroby zapalne jelit. Odnalezione dowody wskazują, że stosowanie leków biologicznych w rzeczywistej praktyce klinicznej może być nieoptymalne oraz sygnalizuje potrzebę wprowadzenia nowych terapii lub dodatkowego wsparcia dla chorego.</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
<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość przeglądu systematycznego	PubMed i Scopus, referencje odnalezionych publikacji, materiały konferencyjne (European Crohn's and Colitis Organisation, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week; 2011-2017). Data przeszukania baz: grudzień 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 II</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy) i 8 badań obserwacyjnych (w tym opublikowanych w ramach abstraktów konferencyjnych).	Skuteczność: 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). 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>Singh 2019</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Elsevier EMBASE i CENTRAL (do 18 marca 2018) Aktualizacja bazy Medline (28 lutego 2019 r.). Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne	Ocena związku między stężeniem minimalnym wedolizumabu a wynikami klinicznymi u chorych z chorobami zapalnymi jelit oraz rola monitorowania stężenia leku w praktyce klinicznej.	Włączono 10 badań, w tym 5 badań służących do analizy ilościowej i 5 badań do analizy jakościowej (badania retrospektywne, prospektywne, badania kliniczne). Badanie <i>GEMINI II</i> spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Immunogenność: U chorych z ChLC zaobserwowano trend, iż stężenie WED w organizmie jest wyższe wśród chorych, którzy odpowiadają na leczenie, jednakże wyniki te nie były znaczące. Stężenie WED >18-20 µg/ml w 6 tyg. fazy indukcji jest związane z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzystnych wyników w czasie obserwacji. Natomiast podczas leczenia podtrzymującego stężenie WED >10-12 µg/ml wiąże się z obecnością remisji klinicznej, a wyższe stężenie z indukowaniem remisji endoskopowej. Należy podkreślić, iż korelacja ta nie implikuje związku przyczynowo-skutkowego.

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, przeglądy systematyczne w celu zidentyfikowania dodatkowych badań oraz przeprowadzono manualne wyszukiwanie abstraktów konferencyjnych.</p>			<p>W badaniu <i>GEMINI II</i> za pomocą testów wrażliwych na obecność leku stwierdzono, że u 4,1% chorych występowało przeciwciało przeciwko WED oraz u 1% chorych dodatni wynik na obecność przeciwciał utrzymywał się w co najmniej 2 kolejnych próbkach. Natomiast na podstawie testów tolerancji na lek zastosowanych w badaniach obserwacyjnych przeciwciała skierowane przeciwko WED występowały u 1,7%-3,0% chorych w czasie leczenia podtrzymującego.</p>
<p><i>Varu 2019</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library (od 1997 do 2015) Clinicaltrials.gov. (w lipcu 2015)</p>	<p>Ocena skuteczności leków biologicznych: ustekinumabu, adalimumabu, wedolizumabu i infliksymabu w utrzymaniu odpowiedzi klinicznej i remisji po 1. roku leczenia</p>	<p>Włączono 13 badań RCT w tym badanie <i>GEMINI II</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy</p>	<p>Skuteczność: W przeglądzie przeprowadzono metaanalizę sieciową dla leków biologicznych stosowanych u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa WED był mniej skuteczny w indukcji odpowiedzi klinicznej (CDAI-100) w stosunku do ustekinumabu. Przewagę ustekinumabu nad WED, PLC zaobserwowano również dla remisji klinicznej. Autorzy publikacji stwierdzili, iż wyniki należy traktować z ostrożnością, ponieważ metaanaliza sieciowa z sekwencją leczenia jest nową procedurą statystyczną. W przypadku remisji klinicznej (CDAI <150) zaobserwowano statystycznie istotną różnicą między WED w dawce co 8 tyg. i PLC w populacji</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
					ogólnej (OR 1.60; 95% CI 1,01-2,53). Ten sam efekt działania WED zaobserwowano w dla emisji klinicznej (OR 1.61; 95% CI 1.04-2.47).
Engel 2018	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT:IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Pubmed i Embase	Zbiorcza analiza dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego u dorosłych chorych na choroby zapalne jelit (IBD).	Włączono 9 badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej - RWE. Żadne z badań nie zostało uwzględnione w ramach niniejszego raportu.	<p>Skuteczność: Analiza zbiorcza badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej sugeruje, że skuteczność leczenia WED jest porównywalna do wyników uzyskanych w badaniach GEMINI. Stwierdzono również efekt kumulatywny stosowania WED oraz dłuższe leczenie wiąże się ze zwiększoną częstością występowania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Jedną z najbardziej zauważalnych różnic między badaniami RWE a badaniami RCT jest odsetek chorych, którzy nie stosowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa i wynosi on odpowiednio dla badań RWE i RCT – 8,5% i 38,2%.</p> <p>Na podstawie analizy zbiorczej ww. badań obserwacyjnych u chorych z ChLC odpowiedź kliniczną i remisję kliniczną do 6. tygodnia uzyskano odpowiednio u 54% chorych (95% przedział ufności [CI] 41–66%) i u 22% chorych (95% CI 13–35%), do 14 tygodnia u 49% chorych (95% CI 37– 51%) i 32% chorych (95% CI 23–42%), natomiast w 52. tygodniu odpowiednio u 45% chorych (95% CI 28–64%) i 32% chorych (95% CI 12–62).</p> <p>Bezpieczeństwo: Analiza zbiorcza badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej sugeruje, że 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>leczenia WED jest porównywalna do wyników uzyskanych w badaniach <i>GEMINI</i>.</p> <p>Na podstawie analizy zbiorczej wykazano, iż zdarzenia niepożądane były przeważnie niegroźne i występowały u 30,6% chorych; zakażenia zgłoszono u 3,4% chorych.</p> <p>Do chwili obecnej nie ma dowodów wskazujących na potencjalne powiązanie leczenia WED z występowaniem nowotworów złośliwych.</p>
<i>Pagnini 2018</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>PubMed i Cochrane Library</p>	<p>Ocena skuteczności terapii indukcyjnej drugim lekiem biologicznym u chorych na ChLC, którzy przyjmowali wcześniej inhibitory TNF-alfa.</p>	<p>Włączono 8 badań (RCT) w tym badanie <i>GEMINI II</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>Skuteczność:</p> <p>Na podstawie metaanalizy badań RCT stwierdzono, że leczenie drugim lekiem biologicznym przynosi więcej korzyści niż terapia PLC zarówno pod względem indukcji remisji (OR 2,2, 95% CI 1,7 do 3), jak i odpowiedzi (OR 1,9, 95% CI 1,5 do 2,5). Porównania pośrednie leków biologicznych (wedolizumabu, adalimumabu, ustekinumabu, natalizumabu i certolizumabu) przeprowadzone za pomocą metaanalizy sieciowej wskazują, że żaden z leków nie jest wyraźnie lepszy od innych, przy relatywnie lepszej skuteczności adalimumabu w indukowaniu remisji choroby.</p>
<i>Schreiber 2018</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE i Cochrane Data przeszukania baz: od 1 maja 2014 do 22 czerwca</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu u chorych z IBD na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej.</p>	<p>Włączono 89 badań obserwacyjnych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej (na podstawie dokumentacji</p>	<p>Skuteczność:</p> <p>Wedolizumab wykazuje skuteczność w rzeczywistej praktyce klinicznej u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że w 12 miesiącu leczenia u 30% chorych odnotowano remisję kliniczną (95% CI</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
	jakość przeglądu systematycznego	2017. Dodatkowo przeszukano rejestry badań: clinicaltrial.gov, WHO ICTRP oraz materiały konferencyjne (2015-2017)		medycznej, rejestrów, baz danych chorych). Żadne z badań nie spełniająca kryterium włączenia do analizy.	20–42%). Częstość występowania remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 14. tyg. badania wyniosła 25% (95%, CI 20–31%), natomiast w 12. miesiącu 31% (95%, CI 20–45%). Wyniki z badań obserwacyjnych dla WED są spójne z rezultatami uzyskiwanymi w badaniach RCT (w tym z badaniem <i>GEMINI II</i>). Bezpieczeństwo: Długookresowe wyniki dla WED świadczą o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań RWE są spójne z badaniami RCT. Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że po 12 miesiącach leczenia u 10% chorych odnotowano poważne zdarzenia niepożądane.
Singh 2018	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	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.	Analiza zależności pomiędzy powodem zaprzestania pierwszej terapii inhibitorami TNF-alfa a odpowiedzią na lek biologiczny zastosowany w drugiej linii leczenia.	Włączono 8 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI II</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Na podstawie metaanalizy z 6 badań RCT dotyczącej chorych na ChLC stwierdzono, że chorzy z wcześniejszym pierwotnym brakiem odpowiedzi (PBO) mieli o 24% mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania remisji podczas stosowania leków biologicznych drugiej linii w stosunku do chorych, którzy przerwali wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa z powodu nietolerancji (RR, 0,76 [0,61–0,96]). W porównaniu z chorymi, którzy przerwali wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa z powodu wtórnej utraty odpowiedzi (WUO), chorzy z wcześniejszym (PBO) mieli o 27% mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania remisji podczas

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
		Data przeszukania baz: 31 maja 2017			<p>terapii indukcyjnej lekami biologicznymi drugiego rzutu (RR, 0,73 [0,56–0,97]).</p> <p>Nie odnotowano różnicy w odpowiedzi na wedolizumab u chorych z wcześniejszym PBO lub WUO na inhibitory TNF-alfa (RR, 1,16 [0,85–1,58]).</p> <p>Autorzy publikacji stwierdzili, że chorzy z PBO mogą nie reagować równie dobrze na leczenie inhibitorami TNF-alfa w stosunku do chorych z WTU ze względu na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków biologicznych.</p>
Vermeire 2018	<p>Cook: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>Bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Baza Przeglądów Systematycznych Cochrane (CDSR), Baza Oceny Ekonomicznej NHS (NHS EED), baza Oceny Technologii Medycznych (HTA) oraz bazy abstraktów przeglądów systematycznych biblioteki Cochrane (DARE).</p>	<p>Ocena immunogenności leków biologicznych stosowanych w terapii zapalenia jelit w celu zrozumienia konsekwencji klinicznych rozwoju odpowiedzi immunologicznej na podawane leki.</p>	<p>Włączono 114 badań (opisanych w 122 publikacjach), w tym badanie <i>GEMINI II</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.</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
		<p>Dodatkowo przeszukano ręcznie doniesienia z kluczowych konferencji, przeglądy systematyczne opublikowane przed rokiem 2009 oraz referencje do artykułów dotyczących analizowanego zagadnienia.</p> <p>Data przeszukania baz: od stycznia 2009 do sierpnia 2015.</p>			
<i>Kawalec 2017</i>	<p>Cook: 5/5 AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>Embase, Medline (PubMed), Cochrane Central (data przeszukiwania: 30 kwietnia 2017) Odniesienia bibliograficzne</p>	<p>Ocena porównawcza skuteczności oraz bezpieczeństwa wedolizumabu oraz ustekinumabu na podstawie porównania pośredniego, u chorych z aktywną ChLC, nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa.</p>	<p>Włączono 5 badań RCT (w tym 1 badanie dla WED, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).</p>	<p>Ocena skuteczności: W ramach analizy podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w indukcji remisji u chorych stosujących WED względem PLC w 6. tygodniu badania (badanie <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>). W 52. tygodniu badania odnotowano istotną statystycznie różnicę dla WED vs PLC – ocena remisji klinicznej (badanie <i>GEMINI II</i>).</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem.</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
					Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zakażeń oraz reakcji w miejscu podania leku między WED a PLC. Na podstawie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego różnic nie stwierdzono również dla WED względem ustekinumabu.
<i>Mao 2017</i>	Cook: 5/5 AOTMiT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Medline/ Pubmed (data przeszukiwania: 1 maja 2016) Odniesienia bibliograficzne	Ocena częstości występowania hospitalizacji oraz zabiegów chirurgicznych podczas terapii stosowanych w chorobach zapalnych jelit.	Włączono 7 badań RCT (nie włączono żadnego badania spełniającego kryterium włączenia do niniejszej analizy).	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Na podstawie danych z badania oceniającego dawkę WED inną niż wskazana w ChPL, możliwa była ocena WED w odniesieniu do częstości wykonywania zabiegów chirurgicznych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem PLC w ocenie tego punktu końcowego, jak również brak różnic stwierdzono na podstawie wykonanych porównań pośrednich względem pozostałych leków biologicznych: infliksymab oraz adalimumab.
<i>Moćko 2017</i>	Cook: 5/5 AOTMiT: IA AMSTAR 2: niska jakość przeglądu systematycznego	PubMed, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (data przeszukiwania: 22 sierpnia 2016)	Porównanie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych u chorych z chorobami zapalnymi jelit.	Włączono 16 badań RCT – 9 badań dla ChLC (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Zgodnie z wynikiem metaanalizy sieciowej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa między INF, GOL, ADA i WED. Leczenie WED prawdopodobnie wiązało się z najniższym ryzykiem rozwoju gorączki lub kaszlu.

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
Wheat 2017	Cook: 5/5 AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość przeglądu systematycznego	PubMed, Cochrane Library, Medline, Web of Science, Scopus, Embase, ProQuest Dissertations, Thesas (data przeszukiwania: 17 marca 2015) Odniesienia bibliograficzne, dane nieopublikowane, strona clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry	Ocena ryzyka ciężkich zakażeń w czasie terapii dostępnymi obecnie lekami w chorobach zapalnych jelit.	Włączono 38 badań RCT (w 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny częstości występowania ciężkich zakażeń między WED a PLC. Na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej różnic nie stwierdzono również dla WED względem inhibitorów TNF-alfa (INF, ADA oraz certolizumab).
Bonovas 2016	Cook: 5/5 AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość przeglądu systematycznego	PubMed, Embase i Scopus (10 marca 2016) oraz the Cochrane IBD Group Specialized Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Platform, strona clinicalTrials.gov, materiały	Ocena wpływu leków biologicznych na ryzyko zakażeń i nowotworów złośliwych u dorosłych chorych z chorobami zapalnymi jelit.	Włączono 49 badań RCT – 8 badań dla WED (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Metaanaliza została wykonana na podstawie danych dla chorych z ChLC oraz WZJG (dla ChLC: badanie <i>GEMINI II</i> oraz <i>GEMINI III</i> , a także badanie oceniające dawkę WED inną niż wskazana w ChPL). Natomiast wyniki z poszczególnych badań dla WED w leczeniu ChLC (badania <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>) wskazują na brak różnic między WED a PLC w ocenie zakażeń ogółem, ciężkich zakażeń, zakażeń oportunistycznych, nowotworów oraz gruźlicy. W

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 (European Crohn's and Colitis Organisation, 2011-2015; Digestive Disease Week, 2010-2015; the United European Gastroenterology Week, 2010-2015)			porównaniu pośrednim nie stwierdzono również statystycznie istotnej różnicy pomiędzy WED a inhibitorami TNF-alfa dla żadnego z ocenianych punktów końcowych.
CADTH 2016	Cook: 5/5 AOTMiT: IB AMSTAR 2: wysoka jakość przeglądu systematycznego	Medline, Embase oraz PubMed (data przeszukiwania: 21 września 2016) Dodatkowe źródła danych (literatura szara), odniesienia bibliograficzne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa WED stosowanego w leczeniu ChLC.	Włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>W populacji chorych ogółem stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w indukcji remisji u chorych stosujących WED względem PLC w 6. tygodniu badania (badanie <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>). W podtrzymaniu remisji odnotowano istotną statystycznie różnicę dla WED vs PLC w 52. tygodniu badania – ocena remisji klinicznej, długotrwałej remisji klinicznej oraz remisji klinicznej wolnej od kortykosteroidów.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem.</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych był zbliżony u chorych leczonych WED i placebo. Zapalenie nosogardzieli, ból pleców oraz zmęczenie występowało częściej w grupie WED, jednakże nie prowadziło do przerwania leczenia. Reakcje związane z infuzją występowały relatywnie rzadko ze zbliżoną częstością w obu grupach.</p>

Badanie	Kryteria Cook/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
<i>Kawalec 2016</i>	Cook: 5/5 AOTMiT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (data przeszukiwania: 5 marca 2016) Odniesienia bibliograficzne	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED oraz certolizumabu w leczeniu aktywnej postaci ChLC.	Włączono 8 badań RCT – 3 badania dla WED (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>W indukcji remisji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a certolizumabem w odniesieniu do odpowiedzi i remisji klinicznej w populacji chorych ogółem oraz chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy WED a certolizumabem w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii.</p>
<i>Moćko 2016a</i>	Cook: 5/5 AOTMiT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Medline, Embase oraz the Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (data przeszukiwania: 25 stycznia 2015) Cochrane IBD/FBD Review Group Specialized Trials Register, strona BSG, ECCO,	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED względem PLC w leczeniu ChLC.	Włączono 3 badania RCT – 2 badania poddano metaanalizie (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>W indukcji remisji stwierdzono istotną statystycznie różnicę między WED a PLC na korzyść interwencji badanej w odniesieniu do odpowiedzi i remisji klinicznej w populacji chorych ogółem oraz chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem.</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych</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
		CDSR, odniesienia bibliograficzne			był zbliżony u chorych leczonych wedolizumabem i placebo.
<i>Moćko 2016b</i>	Cook: 5/5 AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (data przeszukiwania: 27 kwietnia 2016) Odniesienia bibliograficzne.	Porównanie profili bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych u chorych z ChLC.	Włączono 10 badań RCT – 2 badania dla WED (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. Wyniki metaanalizy oraz porównań pośrednich wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupą WED a PLC w odniesieniu do wszystkich analizowanych zdarzeń, tj. działania niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zakażenia, reakcje w miejscu podania, ból brzucha, ból stawów, ból głowy, nudności, zapalenie nosogardzieli oraz gorączka – w fazie indukcji remisji oraz zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zakażenia, ciężkie zakażenia, reakcje w miejscu podania, ból brzucha, ból stawów, ból głowy, nudności, zapalenie nosogardzieli, gorączka oraz zakażenia górnych dróg oddechowych – w fazie podtrzymania remisji. W fazie podtrzymania remisji stwierdzono również znaczącą różnicę pomiędzy WED i PLC na korzyść PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych. W wyniku metaanalizy stwierdzono również, że w indukcji remisji w porównaniu do innych ocenianych leków (INF, ADA, ustekinumab, certolizumab pegol) dla WED występuje największe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszym wyborem terapeutycznym w odniesieniu do bólu brzucha, stanów w miejscu

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

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
					niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych był zbliżony u chorych leczonych natalizumabem, wedolizumabem i placebo.
<i>Hazelwood 2015</i>	Cook: 5/5 AOTMiT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Embase, Medline, PubMed, Cochrane Library, strona clinicaltrials.gov (data przeszukiwania: czerwiec 2014) Materiały konferencyjne (American College of Gastroenterology, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week, European Crohn's and Colitis Organization)	Ocena skuteczności leków immunosupresyjnych oraz leków biologicznych w indukcji i podtrzymaniu remisji w ChLC	39 badań RCT (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	Ocena skuteczności: W indukcji oraz podtrzymaniu remisji stwierdzono istotną statystycznie różnicę między WED a PLC na korzyść interwencji badanej w populacji chorych ogółem. W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono różnicy pomiędzy WED a inhibitorami TNF-alfa i lekami immunosupresyjnymi. W przeglądzie nie oceniano profilu bezpieczeństwa.
<i>Lin 2015</i>	Cook: 5/5 AOTMiT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Embase, Medline, Cochrane Library i Google Scholar (data przeszukiwania 31 października 2013)	Ocena wpływu natalizumabu i wedolizumabu na wynik według skali CDAI u chorych z ChLC	10 badań RCT (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	Ocena skuteczności: W populacji chorych ogółem stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w indukcji remisji i odpowiedzi klinicznej u chorych stosujących WED lub natalizumab względem PLC. Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem.

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
					Metaanalizę w przeglądzie wykonano dla 5 badań, z których 4 dotyczyły oceny natalizumabu. Wyniki wyłącznie dla WED z badania <i>GEMINI II</i> wskazywały na istotną statystycznie różnicę między WED a PLC.
<i>Luthra 2015</i>	Cook: 5/5 AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Medline, Embase i Embase Classic (data przeszukiwania: grudzień 2014), CENTRAL, Cochrane IBD Group Specialised Trials Register	Oszacowanie ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych i nowotworów złośliwych u chorych leczonych antagonistami integryn na podstawie badań RCT z kontrolą PLC	12 badań RCT (w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem. W badaniu <i>GEMINI II</i> nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a PLC w odniesieniu do częstości występowania zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów złośliwych. W badaniu <i>GEMINI III</i> nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a PLC w odniesieniu do częstości nowotworów złośliwych, natomiast w przypadku częstości zakażeń oportunistycznych parametr RR, który analizowano, nie był możliwy do obliczenia, gdyż w żadnej z grup nie odnotowano tego typu zdarzeń. Wynik metaanalizy, uwzględniający także m.in. badania dla natalizumabu oraz chorych z WZJG, potwierdził powyższe wnioski.
<i>Singh 2014</i>	Cook: 5/5 AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość przeglądu systematycznego	Ovid Medline In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid Medline, Ovid Embase, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials,	Porównanie skuteczności leków biologicznych w indukcji i podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi.	17 badań RCT (w tym jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI II</i>).	Ocena skuteczności: Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. W indukcji oraz podtrzymaniu remisji stwierdzono różnice pomiędzy WED i natalizumabem a PLC na korzyść leczenia aktywnego, jednak nie były one istotne statystycznie. W indukcji remisji nie

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>Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Scopus (data przeszukiwania: wrzesień 2013), Odniesienia bibliograficzne, materiały konferencyjne (Digestive Disease Week, the American College of Gastroenterology annual meeting, the Advances in Inflammatory Bowel Diseases meeting organized by the Crohn's and Colitis Foundation of America, the European Crohn's and Colitis Organisation annual meeting)</p>			<p>stwierdzono istotnie statystycznie większej skuteczności INF lub ADA w porównaniu do WED. W podtrzymaniu remisji również nie stwierdzono jednoznacznej przewagi jednego z rozważanych leków biologicznych nad innymi. W przeglądzie nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</p>
<i>Wang 2014</i>	Cook: 5/5 AOTMIT: IA	Medline, Embase, Cochrane Library (data	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	6 badań RCT (w tym 1 badanie spełniające kryteria	Ocena skuteczności:

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	przeszukiwania: maj 2014)	wedolizumabu w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit	włączenia do niniejszej analizy, tj. <i>GEMINI I</i>).	<p>W indukcji remisji stwierdzono istotną statystycznie różnicę między WED a PLC na korzyść WED w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie i remisji klinicznej. W podtrzymaniu remisji odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść WED w ocenie odpowiedzi klinicznej i CDAI-100, a także remisji klinicznej u chorych z czynną chorobą w fazie leczenia podtrzymującego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED a PLC w ocenie długotrwałej remisji klinicznej.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych ogółem.</p> <p>Metaanaliza została wykonana na podstawie danych dla chorych z ChLC (badanie <i>GEMINI II</i> oraz <i>GEMINI III</i>, a także badanie oceniające dawkę WED inną niż wskazana w ChPL). Na podstawie tej analizy wywnioskowano, że brak jest istotnych statystycznie różnic między grupą WED a PLC w odniesieniu do większości analizowanych zdarzeń, tj. zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zakażenia, nowotwór, ból brzucha, nudności, wymioty, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, gorączka, zmęczenie, zawroty głowy, kaszel, wysypka i zaostrzenie choroby. Istotną statystycznie różnicę świadczącą na niekorzyść WED stwierdzono jedynie w odniesieniu do zapalenia nosogardzieli.</p>

7.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 57.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. I.

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>BSG 2019</i>	<i>Chateau 2019</i>	<i>Khan 2019</i>	<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	<i>Singh 2019</i>	<i>Varu 2019</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 opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak	Nie	Tak	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?	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>BSG 2019</i>	<i>Chateau 2019</i>	<i>Khan 2019</i>	<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	<i>Singh 2019</i>	<i>Varu 2019</i>
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	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>	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	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>	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	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 ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Tak	Nie	Tak

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>BSG 2019</i>	<i>Chateau 2019</i>	<i>Khan 2019</i>	<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	<i>Singh 2019</i>	<i>Varu 2019</i>
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie	Nie ma zastosowania	Nie	Tak	Nie	Tak
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	Niska	Bardzo niska	Umiarkowana

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

Tabela 58.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>Engel 2018</i>	<i>Pagnini 2018</i>	<i>Schreiber 2018</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Vermeire 2018</i>	<i>Kawalec 2017</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 opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak	Nie	Tak	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?	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		Engel 2018	Pagnini 2018	Schreiber 2018	Singh 2018	Vermeire 2018	Kawalec 2017
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Nie	Tak	Tak	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>	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	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>	Nie ma zastosowania	Tak	Tak	Tak	Nie ma zastosowania	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 ma zastosowania	Nie	Nie	Nie	Nie ma zastosowania	Tak
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>Engel 2018</i>	<i>Pagnini 2018</i>	<i>Schreiber 2018</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Vermeire 2018</i>	<i>Kawalec 2017</i>
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie ma zastosowania	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Nie	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* zaznaczono podkreśleniem

Tabela 59.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 3

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		<i>Mao 2017</i>	<i>Moćko 2017</i>	<i>Wheat 2017</i>	<i>Bonovas 2016</i>	<i>CADTH 2016</i>	<i>Kawalec 2016</i>	<i>Moćko 2016a</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		<i>Mao 2017</i>	<i>Moćko 2017</i>	<i>Wheat 2017</i>	<i>Bonovas 2016</i>	<i>CADTH 2016</i>	<i>Kawalec 2016</i>	<i>Moćko 2016a</i>
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie ma zastosowania	Nie	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska	Niska	Niska	Wysoka	Bardzo niska	Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

Tabela 60.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 4

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja							
		Moćko 2016b	Chandar 2015	Ge 2015	Hazlewood 2015	Lin 2015	Luthra 2015	Singh 2014	Wang 2014
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	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	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja							
		Moćko 2016b	Chandar 2015	Ge 2015	Hazlewood 2015	Lin 2015	Luthra 2015	Singh 2014	Wang 2014
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. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
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 odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja							
		<i>Moćko 2016b</i>	<i>Chandar 2015</i>	<i>Ge 2015</i>	<i>Hazlewood 2015</i>	<i>Lin 2015</i>	<i>Luthra 2015</i>	<i>Singh 2014</i>	<i>Wang 2014</i>
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	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	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

7.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.9.1. GEMINI II

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)

METODYKA

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

W 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 niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa 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 *Sandborn 2013, Sands 2017*;
- 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 *Sands 2017*. W publikacji *Sands 2017* 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 oraz dla) oraz dla obu grup – randomizowanych i otwartych. W celu uzupełnienia danych dot. bezpieczeństwa WED stosowanego co 8 tygodni, w załączniku 7.1 uwzględniono wyniki dla populacji ogólnej na podstawie publikacji *Sandborn 2013 i EMA 2014*.

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

Zaślepienie: podwójne;

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

Opis utraty chorych z badania:

Indukcja:

Kohorta 1:

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

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)

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

Kohorta 2:

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

Leczenie podtrzymujące:

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

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

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

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

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: Millenium Pharmaceuticals (spółka zależna Takeda Pharmaceuticals);

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

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

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

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)

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

Dane demograficzne

Parametr	Indukcja			
	Kohorta 1		Kohorta 2	
	WED	PLC	WED	
Liczba chorych	220	148	747	
Mężczyźni, n (%)	105 (47,7)	69 (46,6)	346 (46,3)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,3 (11,6)	38,6 (13,2)	35,6 (12,0)	
Rasa biała, n (%)	182 (82,7)	124 (83,8)	689 (92,2)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	67,1 (19,1)	68,7 (18,9)	70,8 (19,6)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	54 (24,5)	34 (23,0)	210 (28,1)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	9,2 (8,2)	8,2 (7,8)	9,2 (7,6)	
Aktywność choroby według skali CDAI	średnia (SD)	327 (71)	325 (78)	322 (67)
	≤330, n (%)	119 (54,1)	81 (54,7)	418 (56,0)
	>330, n (%)	100 (45,5)	66 (44,6)	325 (43,5)
Stężenie CRP, mediana/N [mg/g]	15,3/220	13,7/147	10,2/747	
Podwyższone stężenie CRP (>2,87 mg/l), n (%) / N	183 (83,2)/220	127 (86,4)/147	617 (82,6)/747	
Stężenie kalprotektyny w stolcu, mediana/N [µg/g]	852,2/210	652,6/142	656,8/719	
Stężenie kalprotektyny w stolcu >250 µg/g, n (%)	159 (72,3)	108 (73,0)	518 (69,3)	
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie jelito kręte	37 (16,8)	21 (14,2)	123 (16,5)
	Jedynie okrężnica	62 (28,2)	43 (29,1)	211 (28,2)
	Jelito kręte i okrężnica	121 (55,0)	84 (56,8)	413 (55,3)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	67 (30,5)	45 (30,4)	269 (36,0)
	Leki immunosupresyjne	37 (16,8)	25 (16,9)	119 (15,9)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	38 (17,3)	26 (17,6)	125 (16,7)

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)					
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne nie były stosowane	78 (35,5)	52 (35,1)	234 (31,3)	
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg]		20 (10; 20)	20 (15; 30) [^]	20 (12,5; 30,0)	
Wcześniejsze stosowanie ≥ 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		111 (50,5)	72 (48,6)	506 (67,7)	
Niepowodzenie terapii ≥ 1 inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie, n (%) / N*	Ogółem	105 (47,7)/220	70 (47,3)/148	470 (62,9)/747	
	Niewystarczająca odpowiedź	56 (53,3)/105	41 (58,6)/70	223 (47,4)/470	
	Utrata odpowiedzi	40 (38,1)/105	22 (31,4)/70	189 (40,2)/470	
	Nieakceptowalne zdarzenia niepożądane	9 (8,6)/105	7 (10,0)/70	58 (12,3)/470	
Niepowodzenie terapii ≥ 2 inhibitorami TNF-alfa, n (%)		56 (25,5)	42 (28,4)	300 (40,2)	
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		121,6 (18,4)	124,7 (18,6)	125,2 (16,8)	
Liczba białych płytek krwi, średnia (SD) $\times 10^9/l$		9,0 (3,3)	8,8 (3,0)	9,2 (3,4)	
Leczenie chirurgiczne związane z ChLC, n (%)		98 (44,5)	54 (36,5)	314 (42,0)	
Przetoki w wywiadzie, n (%)		90 (40,9)	56 (37,8)	264 (35,3)	
Sączące się przetoki na początku badania, n (%)		38 (17,3)	23 (15,5)	104 (13,9)	
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		177 (80,5)	123 (83,1)	619 (82,9)	
Objawy pozajelitowe na początku badania, n (%)		133 (60,5)	107 (72,3)	456 (61,0)	
Dane demograficzne – leczenie podtrzymujące					
Parametr	WED co 4 tyg.	WED co 8 tyg.	PLC	WED co 4 tyg. (cały okres badania)	
Liczba chorych	154	154	153	506	
Mężczyźni, n (%)	82 (53,2)	68 (44,2)	72 (47,1)	229 (45,3)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	34,9 (12,2)	35,1 (12,2)	37,3 (12,0)	35,8 (11,7)	
Rasa biała, n (%)	134 (87,0)	136 (88,3)	140 (91,5)	461 (91,1)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	71,5 (18,4)	68,5 (18,6)	69,0 (18,2)	70,2 (20,5)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	39 (25,3)	48 (31,2)	48 (31,4)	129 (25,5)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	7,7 (6,8)	8,4 (7,3)	9,6 (8,9)	9,7 (7,8)	
Aktywność choroby według skali CDAI, średnia (SD)	317 (66)	326 (69)	325 (66)	324 (69,0)	
Stężenie CRP, mediana [mg/g]	9,8	8,6	9,8	14,0	
Stężenie kalprotektyny w stolcu, mediana/N [$\mu\text{g/g}$]	776/148	584/148	684/150	702/483	
	Jedynie jelito kręte	34 (22,1)	29 (18,8)	19 (12,4)	78 (15,4)

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)					
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie okrężnica	47 (30,5)	27 (17,5)	43 (28,1)	156 (30,8)
	Jelito kręte i okrężnica	73 (47,4)	98 (63,6)	91 (59,5)	272 (53,8)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	58 (37,7)	59 (38,3)	56 (36,6)	163 (32,2)
	Leki immunosupresyjne	31 (20,1)	27 (17,5)	23 (15,0)	75 (14,8)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	22 (14,3)	23 (14,9)	26 (17,0)	92 (18,2)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne nie były stosowane	43 (27,9)	45 (29,2)	48 (31,4)	176 (34,8)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg]		20,0 (15,0; 30,0)	20,0 (15,0; 30,0)	20,0 (12,5; 30,0)	20,0 (10,0; 30,0)
Wcześniejsze stosowanie ≥ 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		83 (53,9)	88 (57,1)	82 (53,6)	364 (71,9)
Niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)N*	Ogółem	77 (50,0)/154	82 (53,2)/154	78 (51,0)	338 (66,8)/506
	Niewystarczająca odpowiedź	31 (40,3)/77	37 (45,1)/82	35 (22,9)	176 (34,8)/506
	Utrata odpowiedzi	33 (42,9)/77	35 (42,7)/82	29 (19,0)	132 (26,1)/506
	Nieakceptowalne zdarzenia niepożądane	13 (16,9)/77	10 (12,2)/82	14 (9,2)	30 (5,9)/506
Niepowodzenie leczenia ≥ 2 inhibitorami TNF-alfa, n (%)		49 (31,8)	46 (29,9)	53 (34,6)	208 (41,1)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		126,7 (17,3)	125,1 (17,4)	126,5 (15,1)	122,8 (17,7)
Liczba białych płytek krwi, średnia (SD) $\times 10^9/l$		9,0 (3,3)	9,2 (3,4)	9,1 (3,4)	9,2 (3,5)
Leczenie chirurgiczne związane z ChLC, n (%)		61 (39,6)	57 (37,0)	57 (37,3)	237 (46,8)
Przetoki w wywiadzie, n (%)		49 (31,8)	47 (30,5)	57 (37,3)	201 (39,7)
Sączące się przetoki na początku badania, n (%)		22 (14,3)	17 (11,0)	18 (11,8)	85 (16,8)

GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)
INTERWENCJA
Indukcja:

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

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

Leczenie podtrzymujące:

Interwencja badana: jeśli chory uzyskał odpowiedź na leczenie wedolizumabem (obniżenie skali CDAI o co najmniej 70 punktów): wedolizumab co 4 tygodnie lub co 8 tygodni¹⁶ do 52. tygodnia (faza zaślepienia); jeśli chory nie uzyskał odpowiedzi w 6. tygodniu stosowano wedolizumab co 4 tygodnie do 52. tygodnia (faza niez zaślepienia);

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

Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie stałych dawek prednizonu doustnie (≤ 30 mg/dzień) lub budezonidu (≤ 9 mg/dzień)^{^^}, leków immunosupresyjnych, mesalazyny lub antybiotyków. Dawkę glikokortykosteroidów zmniejszano, zgodnie z założonym schematem dawkowania, u chorych, którzy w 6. tygodniu uzyskali odpowiedź kliniczną. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 6. tygodniu, rozpoczęli redukcję dawek kortykosteroidów od kolejnej wizyty (od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie). Redukcja dawek była następująca:

- prednizon > 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 5 mg/tydzień do uzyskania 10 mg/dzień;
- prednizon ≤ 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) lub jeśli uzyskano dawkę 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 2,5 mg/tydzień aż do całkowitego odstawienia leczenia;
- budezonid – redukcja o 3 mg co 3 tygodnie.

Jeśli chory nie tolerował redukcji dawki kortykosteroidów i występował u niego nawrót objawów klinicznych, dawka kortykosteroidów mogła zostać zwiększona do dawki początkowej stosowanej w czasie indukcji (nie przekraczano dawki początkowej). U takich chorych, w czasie 2 tygodni ponownie próbowano zmniejszyć dawkę.

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

PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:
Punkty końcowe oceniane w 52. tygodniu

- remisja kliniczna;
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- odpowiedź kliniczna;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dot. skuteczności analizowane w populacji ogólnej, gdyż jest to niezgodne z zasadami ekstrakcji (w analizie, w załączniku 7.1.1 przedstawiono jedynie wyniki dot. bezpieczeństwa dla populacji ogólnej, w celu kompleksowej oceny profilu bezp. WED);
- punkty końcowe oceniane dla okresu indukcji;
- punkty końcowe dot. skuteczności oceniane w grupie chorych otrzymujących WED co 4 tygodnie w ramach leczenia podtrzymującego. Wyjątek stanowi ocena bezpieczeństwa - ze względu na nieliczne dane dot. oceny bezpieczeństwa w analizowanych podgrupach uwzględniono wyniki dla obu dawek WED łącznie (co 4 i co 8 tyg.) na podstawie publikacji *Sands 2017*;
- punkty końcowe dotyczące skuteczności w grupach otwartych i/lub dawkach łączonych;
- punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniane w grupach otwartych z wyjątkiem publikacji *Sands 2017*, w której przedstawiono wyniki w rozważanych podgrupach chorych (łącznie dla grup otwartych i zrandomizowanych);
- punkty końcowe związane immunogennością.

¹⁶ kolejno w 4 tyg. leczenia PLC, a w 8 tyg. leczenia WED

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

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

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

7.9.2. Watanabe 2020

Watanabe 2020
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, krajowe, przeprowadzone w grupach równoległych, podwójnie zaślepienie, fazy III</p> <p>W związku z kryterium populacji, interwencji oraz komparatora, w analizie uwzględniono następujące dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ocenie skuteczności – wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, umożliwiającego ocenę chorych stosujących WED przez cały czas trwania badania względem chorych, którzy przerwali skuteczne leczenie WED, a następnie otrzymywali PLC: grupa WED/WED oraz grupa WED/PLC dla 60 tyg. (nie uwzględniono wyników dla fazy indukcji). Wyniki przedstawiono jedynie dla analizowanych podgrup (chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) leczonych WED w dawce co 8 tyg. • w ocenie bezpieczeństwa – ze względu na brak wyników dot. oceny profilu bezpieczeństwa WED/WED względem WED/PLC w rozważanych podgrupach chorych, przedstawiono wyniki dla populacji ogółem dla najdłuższego okresu obserwacji. Tak jak w przypadku oceny skuteczności przeprowadzono ocenę chorych stosujących WED w dawce co 8 tyg. przez cały czas trwania badania względem chorych, którzy przerwali leczenie WED, a następnie otrzymywali PLC. <p>Opis metody randomizacji: tak; dynamiczna randomizacja do fazy indukcji w stosunku 1: 1, ze stratyfikacją przeprowadzoną w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa, glikokortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi oraz ze względu na ośrodek badawczy. Do badania włączono ok. 25% chorych wcześniej niestosujących inhibitorów TNF-alfa. Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wedolizumabem w 10. tygodniu badania, zostali zrandomizowani komputerowo w stosunku 1:1 i kontynuowali leczenie wedolizumabem co 8 tygodni lub otrzymywali placebo do 60. tygodnia. Przeprowadzono dynamiczną randomizację ze stratyfikacją biorąc pod uwagę te same czynniki uwzględnione w fazie indukcji (wcześniejsze stosowanie glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych i inhibitorów TNF-alfa) oraz obecność/brak remisja klinicznej w 10 tyg. badania, przy czym remisję kliniczną zdefiniowano jako obniżenie wyniku w skali CDAI ≤ 150. Do fazy otwartej badania kwalifikowali się chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 10 tyg., chorzy u których nastąpiło nasilenie choroby (wzrost wartości CDAI ≥ 100 pkt. w stosunku do wartości w 10 tyg. i wynik CDAI ≥ 220 podczas dwóch kolejnych wizyt w fazie podtrzymującej), chorzy, którzy otrzymywali leczenie ratunkowe w czasie fazy leczenia podtrzymującego lub chorzy, którzy ukończyli 60 tyg. badania.</p> <p>Do badania w ramach leczenia indukcyjnego włączono 157 chorych, których randomizowano w proporcji 1:1 do grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WED w dawce co 8 tyg.; • PLC. <p>W ramach trwającego do 60. tygodnia leczenia podtrzymującego (czas liczony łącznie z leczeniem indukcyjnym) chorych z grupy WED, u których odnotowano obniżenie wyniku wg skali CDAI o co najmniej 70 punktów w 10. tyg., randomizowano w stosunku 1:1 do grup (rozważanych w ramach niniejszego raportu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • WED w dawce co 8 tyg. (grupa WED/WED); • PLC (grupa WED/PLC). <p>Chorzy z grupy PLC, którzy odpowiedzieli na leczenie w 10. tyg. nadal stosowali PLC (grupa PLC/PLC), natomiast chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w fazie indukcji otrzymywali WED w dawce co 8 tyg. do 94 tyg. badania (czas liczony łącznie z leczeniem indukcyjnym).</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, harmonogram randomizacji został utworzony przez powołany przez sponsora personel, alokacja chorych do grup była utajniona.</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>Indukcja.</u></p> <p>Spośród wszystkich chorych włączonych do fazy indukcji utracono łącznie 18 z 157 chorych.</p> <p>Grupa WED: utracono 6 (7,6%) z 79 chorych, w tym 3 (3,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku), 2 (2,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,3%) z powodu braku skuteczności leczenia.</p> <p>Grupa PLC: utracono 12 (15,4%) z 78 chorych, w tym 11 (14,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku) oraz 1 (1,3%) z powodu braku skuteczności leczenia.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p>

Watanabe 2020

Grupa WED/WED (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie): utracono 5 (41,7%) z 12 chorych, w tym 2 (16,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku), 2 (16,7%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 1 (8,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji.

Grupa WED/PLC (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie): utracono 8 (66,7%) ze 12 chorych, w tym po 4 (33,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku) oraz z powodu braku skuteczności.

Grupa PLC/PLC (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie): utracono 12 (70,6%) z 17 chorych, w tym 10 (58,8%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz 2 (11,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku).

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: nie; analizie poddano populację FAS (ang. *full analysis set*), czyli wszystkich chorych, których poddano randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji (WED/PLC) zarówno w fazie indukcji jak i leczenia podtrzymującego.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Takeda Pharmaceutical Company;

Liczba ośrodków: 77 ośrodków w Japonii;

Okres obserwacji: indukcja trwała 14 tygodni, leczenie podtrzymujące do 60 tygodni. Końcową ocenę przeprowadzono u każdego chorego 16 tygodni po ostatniej dawce badanego leku, maks. 76 tyg.

Analiza statystyczna¹⁷: testowanie dwustronne z poziomem istotności statystycznej wynoszącym 0,1 (pierwszorzędowy punkt końcowy w fazie indukcji); dla pozostałych punktów końcowych w fazie indukcji i leczenia podtrzymującego $p > 0,5$ (test dwustronny).

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- 15-80 lat r.ż.;
- choroba Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita krętego, okrężnicy lub jelita grubego zgodnie z kryteriami RDC (ang. *Revised Diagnostic Criteria*) zdiagnozowana ≥ 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- wynik CDAI w zakresie 220–450 w momencie rozpoczęcia leczenia i stężenie białka C-reaktywnego (CRP) $\geq 0,30$ mg/dl podczas badania przesiewowego lub owrzodzenia o nieregularnym kształcie, ≥ 10 aftowych zmian, owrzodzenia podłużne lub pojawienie się „brukowanej” śluzówki w jelicie krętym lub okrężnicy zdiagnozowane za pomocą konwencjonalnej ileokolonoskopii lub metody obrazowania przeprowadzonej w czasie 4 miesięcy od rozpoczęcia badania;
- niepowodzenie leczenia lub nietolerancja na kortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub metotreksat) lub inhibitory TNFalfa w czasie 5 lat przed podpisaniem świadomej zgody.

Kryteria wykluczenia:

- podejrzenie lub historia ropnia w wywiadzie;
- częściowa lub całkowita kolektomia w wywiadzie;
- leczenie wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem w wywiadzie;
- leczenie adalimumabem w czasie 30 dni przed włączeniem do badania;
- leczenie infliksymabem lub certolizumabem pegol w czasie 60 dni przed włączeniem do badania;
- resekcje jelita cienkiego w co najmniej 3 lokalizacjach lub w przeszłości występujący zespół jelita krótkiego;
- ileostomia, kolostomia, przetoka wewnętrzna lub ciężkie zwężenie jelit w wywiadzie;
- rozpoczęcie stosowania 5-ASA, probiotyków, antybiotyków w ChLC, doustnych glikokortykosteroidów (w dawce ≤ 30 mg/dzień) w czasie 15 dni do przyjęcia pierwszej dawki badanego leku;

¹⁷ zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji w fazie leczenia podtrzymującego nie ustalono wielkości próby, ponieważ faza ta nie została zaprojektowana w celu statystycznej weryfikacji punktów końcowych badania.

Watanabe 2020			
<ul style="list-style-type: none"> • stomia, więcej niż 3 resekcje jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, rozległa resekcja okrężnicy, zwężenie jelita; • aktywna lub utajona gruźlica; • nowotwór złośliwy; • trwale zwężenie jelita, w tym jelita cienkiego, wraz z poszerzeniem prestenotycznym; • zbyt ciężki stan chorobowy lub brak możliwości uzyskania korzyści z leczenia (np. chorzy z objawowymi zwężeniami, chorzy wymagający leczenia chirurgicznego, chorzy po rozległych zabiegach chirurgicznych); • ciężkie współistniejące choroby lub stan neurologiczny mogący zaburzyć ocenę potencjalnego wystąpienia PML. 			
Dane demograficzne			
Parametr		Indukcja	
		WED	PLC
Liczba chorych		79	78
Mężczyźni, n (%)		51 (64,6)	52 (66,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		33,9 (12,3)	32,6 (10,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		21,2 (4,9)	19,8 (2,6)
Status palenia tytoniu, n (%)	Nigdy niepalący	46 (58,2)	42 (53,8)
	Obecnie palący	13 (16,5)	11 (14,1)
	Wcześniej palący	20 (25,3)	25 (32,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		9,0 (6,2)	9,1 (6,5)
Aktywność choroby według skali CDAI w 0. tyg., n (%)	<220	0 (0,0)	5 (6,4)
	220 ≤ CDAI < 330	56 (70,9)	50 (64,1)
	330 ≤ CDAI < 450	20 (25,3)	21 (26,9)
	≥450	3 (3,8)	2 (2,6)
CDAI w 0 tyg., średnia (SD)		303,9 (63,2)	295,0 (64,8)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		2,2 (2,2)	2,9 (3,2)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie jelito kręte	13 (16,5)	9 (11,5)
	Jedynie okrężnica	11 (13,9)	19 (24,4)
	Jelito kręte i okrężnica	55 (69,6)	50 (64,1)
Przebyta operacja związana z ChLC, n (%)		24 (30,4)	30 (38,5)
Przetoki w wywiadzie, n (%)		7 (8,9)	12 (15,4)
Wcześniejsze stosowanie ≥1 inhibitora TNF-alfa, n (%)	Tak	61 (77,2)	62 (79,5)
	Nie	18 (22,8)	16 (20,5)
	Ogółem	60 (75,9)	61 (78,2)
	Niewystarczająca odpowiedź	14 (17,7)	10 (12,8)
	Utrata odpowiedzi	45 (57,0)	46 (59,0)

Watanabe 2020			
Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie, n (%) ¹⁸	Nietolerancja	1 (1,3)	5 (6,4)
Liczba inhibitorów TNF-alfa, po których odnotowano niepowodzenie leczenia, n (%)	brak	19 (24,1)	17 (21,8)
	1	29 (36,7)	29 (37,2)
	2	31 (39,2)	32 (41,0)
Niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi w wywiadzie, n (%)	Ogółem	39 (49,4)	40 (51,3)
	Oporność	28 (35,4)	29 (37,2)
	Nietolerancja	11 (13,9)	11 (14,1)
Niepowodzenie terapii glikokortykosteroidami w wywiadzie, n (%)	Ogółem	22 (27,8)	25 (32,1)
	Steroidooporność	5 (6,3)	6 (7,7)
	Steroidozależność	17 (21,5)	13 (16,7)
	Nietolerancja	0 (0,0)	6 (7,7)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC) na początku badania, n (%)	Żywienie dojelitowe	38 (48,1)	43 (55,1)
	5-ASA	64 (81,0)	59 (75,6)
	Doustne glikokortykosteroidy, brak leków immunosupresyjnych	13 (16,5)	7 (9,0)
	Brak doustnych glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych	30 (38,0)	31 (39,7)
	Doustne glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	9 (11,4)	11 (14,1)
Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi bez niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa, n (%)		12 (15,2)	9 (11,5)
Chorzy jedynie po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami, n (%)		7 (8,9)	8 (10,3)
Dane demograficzne			
Parametr	Leczenie podtrzymujące		
	WED	PLC	
Liczba chorych	12	12	
Mężczyźni, n (%)	6 (50,0)	9 (75,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,7 (16,8)	35,2 (13,0)	

¹⁸ Niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa zdefiniowano jako uzyskanie niedostatecznej odpowiedzi w ocenie badacza pomimo zastosowania terapii indukcyjnej zgodnej ze standardowym dawkowaniem leku. Utratę odpowiedzi na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa określono jako wystąpienie nawrotu choroby w czasie leczenia podtrzymującego po uprzednio uzyskanej odpowiedzi klinicznej.

Watanabe 2020			
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		22,1 (6,2)	21,9 (3,7)
Status palenia tytoniu, (n (%))	Nigdy niepalący	10 (83,3)	5 (41,7)
	Obecnie palący	0 (0,0)	1 (8,3)
	Wcześniej palący	2 (16,7)	6 (50,0)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		9,0 (4,9)	7,5 (6,6)
Aktywność choroby według skali CDAI w 0, tyg., n (%)	<220	0 (0,0)	0 (0,0)
	220 ≤CDAI <330	7 (58,3)	8 (66,7)
	330 ≤CDAI <450	5 (41,7)	3 (25,0)
	≥450	0 (0,0)	1 (8,3)
Aktywność choroby według skali CDAI w 10, tyg., n (%)	<150	8 (66,7)	6 (50,0)
	150 ≤CDAI <220	1 (8,3)	4 (33,3)
	220 ≤CDAI <330	3 (25,0)	2 (16,7)
CDAI w 0, tyg., średnia (SD)		319,8 (79,3)	303,3 (81,7)
CDAI w 10 tyg., średnia (SD)		147,9 (89,2)	149,7 (59,9)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		2,0 (1,6)	2,4 (2,5)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie jelito kręte	2 (16,7)	2 (16,7)
	Jedynie okrężnica	5 (41,7)	1 (8,3)
	Jelito kręte i okrężnica	5 (41,7)	9 (75,0)
Przebyta operacja związana z ChLC, n (%)		3 (25,0)	3 (25,0)
Przetoki w wywiadzie, n (%)		0 (0,0)	1 (8,3)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	Tak	8 (66,7)	7 (58,3)
	Nie	4 (33,3)	5 (41,7)
Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie, n (%)	Ogółem	8 (66,7)	7 (58,3)
	Niewystarczająca odpowiedź	3 (25,0)	1 (8,3)
	Utrata odpowiedzi	5 (41,7)	6 (50,0)
	Nietolerancja	0 (0,0)	0 (0,0)
Liczba inhibitorów TNF-alfa, po których odnotowano niepowodzenie leczenia, n (%)	brak	4 (33,3)	5 (41,7)
	1	2 (16,7)	5 (41,7)
	2	6 (50,0)	2 (16,7)
Niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi w wywiadzie, n (%)	Ogółem	7 (58,3)	6 (50,0)
	Oporność	4 (33,3)	3 (25,0)
	Nietolerancja	3 (25,0)	3 (25,0)
	Ogółem	4 (33,3)	4 (33,3)
	Steroidooporność	0 (0,0)	2 (16,7)

Watanabe 2020			
Niepowodzenie terapii glikokortykosteroidami wywiadzie, n (%)	Steroidozależność	4 (33,3)	2 (16,7)
	Nietolerancja	0 (0,0)	0 (0,0)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC) na początku badania, n (%)	Żywienie dojelitowe	8 (66,7)	5 (41,7)
	5-ASA	8 (66,7)	11 (91,7)
	Doustne glikokortykosteroidy, brak leków immunosupresyjnych	2 (16,7)	3 (25,0)
	Brak doustnych glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych	1 (8,3)	3 (25,0)
	Doustne glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	3 (25,0)	0 (0,0)
Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi bez niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa, n (%)		3 (25,0)	2 (16,7)
Chorzy jedynie po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami, n (%)		1 (8,3)	3 (25,0)
INTERWENCJA			
Indukcja:			
Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., i 6., tygodniu – ocena w 10. tyg.;			
Interwencja kontrolna: placebo i.v. w 0., i 2., 6. tygodniu – ocena w 10. tyg.;			
Leczenie podtrzymujące:			
Interwencja badana: jeśli chory uzyskał odpowiedź na leczenie wedolizumabem (obniżenie skali CDAI ≥ 70 punktów): wedolizumab co 8 tygodni do 60. tygodnia (faza zaślepienia); jeśli chory nie uzyskał odpowiedzi w 10. tyg. również otrzymywał WED co 8 tygodni. Kohorta chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie mogła stosować WED do 94 tyg. badania.			
Interwencja kontrolna: placebo i.v. co 8 tygodni, do 60. tygodnia;			
Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie doustnego kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), probiotyków, antybiotyków w leczeniu ChLC, doustnych glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, żywienia dojelitowego (900kcal/dobę). Niedozwolone było stosowanie ww. leków, jeśli ich przyjmowanie rozpoczęło 13 dni przed podaniem pierwszej dawki interwencji lub jeśli chory stosował ww. wymienione leki ponad 14 dni przed rozpoczęciem badania, ale zmienił ich dawkę lub zaprzestał ich stosowania w czasie 13 tygodni przed podaniem pierwszej dawki interwencji.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • trwała remisja kliniczna; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • odpowiedź kliniczna; • profil bezpieczeństwa. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowane w populacji ogólnej, gdyż jest to niezgodne z zasadami ekstrakcji (w analizie przedstawiono jedynie wyniki dot. bezpieczeństwa dla populacji ogólnej, w celu kompleksowej oceny profilu bezp. WED); • punkty końcowe oceniane dla okresu indukcji; • zmiana stężenia CRP (suplement do badania, <i>fig. S9b</i>) przedstawiona z podziałem na rozważane podgrupy chorych, ze względu na brak informacji względem jakiego punkty mierzono zmianę oraz wielkość w jakiej tą zmianę wyrażono; 			

Watanabe 2020

- punkt końcowe związane immunogennością.

7.9.3. OBSERV-IBD

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, kohortowe, otwarte</p> <p>Z uwagi na kryteria włączenia do analizy w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych na ChLC, które zostały przedstawione dla 108 i 162 tygodni obserwacji (publikacja <i>Amiot 2019</i>). Do analizy nie włączono wyników z publikacji <i>Amiot 2016</i> i <i>Amiot 2017</i>, z uwagi na krótki okres obserwacji (odpowiednio 14 i 54 tyg.), jednakże posłużyły one jako podstawa do charakterystyki badania;</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy włączani kolejno między czerwcem a wrześniem 2014 roku (rekrutacje chorych przedłużono do grudnia 2014 roku) z grupy osób biorących udział w narodowym programie wczesnego dostępu do WED (fr. <i>Autorisation Temporaire d'Utilisation</i>);</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>Publikacja <i>Amiot 2016</i> (do 14 tygodni obserwacji):</u> z badania utracono łącznie 57 (19,4%) z 294 chorych (ChLC oraz WZJG)*, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 (4,8%) z 294 chorych utracono przed 6. tygodniem badania – 11 (3,7%) chorych z powodu kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego wynikającego z nasilenia objawów lub powikłań, 2 (0,7%) chorych z powodu reakcji w miejscu infuzji oraz 1 (0,3%) chorego w wyniku rozpoznania gruźlicy, pomimo negatywnego wyniku w wywiadzie; • 4 (1,4%) z 280 chorych utracono w 6. tygodniu badania – u 3 (1,1%) chorych stwierdzono nawrót aktywności choroby, a 1 (0,4%) chorego utracono w wyniku przeprowadzenia się do innego kraju; • 4 (1,4%) z 276 chorych utracono przed ukończeniem 14. tygodnia badania – 3 (1,1%) chorych z powodu kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego wynikającego z nasilenia objawów lub powikłań oraz 1 (0,4%) chorego z powodu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego; • 35 (12,9%) z 272 chorych utracono w 14. tygodniu badania z powodu nieskuteczności terapii; <p><u>Publikacja <i>Amiot 2017</i> (od 14. do 54. tygodnia obserwacji):</u> Do 54. tygodnia z badania utracono łącznie 128 (43,5%) z 294 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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); <p><u>Publikacja <i>Amiot 2019</i> (od 54. do 162. tygodnia obserwacji):</u> Do 162. tygodnia z badania utracono łącznie 212 (72,1%) z 294 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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); <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do określenia na podstawie klasyfikacji AOTMiT;</p> <p>Sponsor: badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych;</p> <p>Liczba ośrodków: 41 (Francja);</p> <p>Okres obserwacji: do 14 tygodni (publikacja <i>Amiot 2016</i>), do 54 tygodni (publikacja <i>Amiot 2017</i>) oraz do 162 tygodni (publikacja <i>Amiot 2019</i>);</p> <p>Analiza statystyczna: $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p>

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

- aktywna postać ChLC lub WZJG;
- wynik w skali Harvey-Bradshaw ≥ 6 (albo w przypadku WZJG wynik w częściowej skali Mayo >4);
- 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		
	ChLC	WZJG	
Liczba chorych	173	121	
Mężczyźni, n (%)	64 (37,0)	67 (55,4)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	37,3 (11,8)	42,8 (16,1)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	20,9 (3,9)	23,3 (4,6)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	44 (25,4)	5 (4,1)	
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	85 (49,1)	37 (30,6)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	12,1 (7,6)	8,8 (7,1)	
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD)	34,2 (16,4)	24,6 (11,1)	
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	≤ 16 r.ż.	40 (23,1)	10 (8,3)
	17-40 r.ż.	119 (68,8)	73 (60,3)
	>40 r.ż.	14 (8,1)	38 (31,4)
Występowanie nieswoistego zapalenia jelit w rodzinie, n (%)	19 (11,0)	9 (7,4)	
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)	n/d	8,3 (2,4)	
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)	n/d	6,1 (1,7)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]	29,8 (29,7)	19,5 (21,2)	
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]	12,2 (2,4)	11,9 (3,2)	
Liczba białych krwinek, średnia (SD) [$\times 10^9/l$]**	9,33 (3,83)	7,73 (4,393)	
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$10^9/l$]	349 (128)	353 (120)	
Występowanie objawów pozajelitowych w wywiadzie, n (%)	Ogółem	37 (21,4)	18 (14,9)
	Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	4 (2,3)	8 (6,6)
	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	17 (9,8)	6 (5,0)
Wcześniejsze stosowanie leczenia immunosupresyjnego, n (%)	Ogółem	169 (97,7)	115 (95,0)
	Analogi puryn	169 (97,7)	114 (94,2)
	Metotreksat	87 (50,3)	39 (32,2)
Inhibitor TNF-alfa nie był stosowany	1 (0,6)	3 (2,5)	

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)			
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	1 inhibitor TNF-alfa	172 (99,4)	118 (97,5)
	≥ 1 inhibitor TNF-alfa	157 (90,8)	83 (68,6)
Umiejscowienie zmian chorobowych WZJG, n (%)	Odbytnica, E1	n/d	9 (7,4)
	Postać lewostronna, E2	n/d	29 (24,0)
	Postać rozległa, E3	n/d	83 (68,6)
Umiejscowienie zmian chorobowych ChLC, n (%)	Jelito kręte	33 (19,1)	n/d
	Okrężnica	40 (23,1)	n/d
	Jelito kręte i okrężnica	100 (57,8)	n/d
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	10 (5,8)	n/d
Fenotyp choroby, n (%)	Bez zwężeń, niepenetrujący	77 (44,5)	n/d
	Obecne zwężenia	64 (37,0)	n/d
	Penetrujący	32 (18,5)	n/d
Choroba około odbytnicza, n (%)		77 (44,5)	n/d
Wskaźnik Harvey-Bradshaw, średnia (SD)		10,2 (4,2)	n/d
Leczenie wspomagające, n (%)	Wyłącznie kortykosteroidy	59 (34,1)	41 (33,9)
	Wyłącznie leki immunomodulujące	26 (15,0)	14 (11,6)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	18 (10,4)	12 (9,9)
	Brak	71 (41,0)	54 (44,6)
Dane demograficzne (ocena w 14. tygodniu) – publikacja Amiot 2017			
Parametr		ChLC	WZJG
Liczba chorych		161	111
Mężczyźni, n (%)		60 (37,3)	61 (55,0)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		35,6 (29,4; 46,8)	41,8 (30,2; 54,8)
BMI, mediana (IQR) [kg/m ²]		20,3 (18,4; 22,3)	22,4 (20,1; 25,2)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		40 (27,8) / N=144	4 (4,1) / N=98
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		39 (27,1) / N=144	29 (29,6) / N=98
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]		10,7 (7,3; 16,8)	8,4 (4,7; 13,2)
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD)		24,8 (10,7)	34,3 (16,6)
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	≤16 r.ż.	36 (22,4)	10 (9,0)
	17-40 r.ż.	113 (70,2)	66 (59,5)
	>40 r.ż.	12 (7,5)	35 (31,5)
Umiejscowienie zmian chorobowych ChLC, n (%)	Jelito kręte	30 (18,6)	n/d
	Okrężnica	37 (23,0)	n/d

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)			
	Jelito kręte i okrężnica	94 (58,4)	n/d
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	10 (6,2)	n/d
Fenotyp choroby, n (%)	Bez zwężeń, niepenetrujący	72 (44,7)	n/d
	Obecne zwężenia	61 (37,9)	n/d
	Penetrujący	28 (17,4)	n/d
Choroba okołodbytnicza, n (%)		73 (45,3)	n/d
Wskaźnik Harvey-Bradshaw, mediana (IQR)		6,0 (3,0; 9,0)	n/d
Umiejscowienie zmian chorobowych WZJG, n (%)	Zapalenie odbytnicy	n/d	8 (7,2)
	Zapalenie jelita grubego – postać lewostronna	n/d	26 (23,4)
	Zapalenie jelita grubego – postać rozległa	n/d	77 (69,4)
Ocena w częściowej skali Mayo, mediana (IQR)		n/d	3,0 (1,0; 5,0)
Wcześniejsze stosowane leczenie, n (%)	Leki immunosupresyjne	157 (97,5)	106 (95,5)
	Analogi puryn	157 (97,5)	105 (94,6)
	Metotreksat	80 (49,7)	37 (33,3)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	1 inhibitor TNF-alfa	160 (99,4)	109 (98,2)
	≥ 2 inhibitory TNF-alfa	146 (90,7)	79 (71,2)
Leczenie wspomagające, n (%)	Wyłącznie kortykosteroidy	25 (15,5)	17 (15,3)
	Wyłącznie leki immunomodulujące	30 (18,6)	20 (18,0)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	11 (6,8)	3 (2,7)
	Brak	95 (59,0)	71 (64,0)
Stężenie hemoglobiny, mediana (IQR) [g/l]		12,9 (11,9; 13,7)	12,9 (11,8; 14,0)
Liczba białych krwinek, mediana (IQR) [$\times 10^9/l$]		8 200 (6 380; 11 000)	8 050 (5 605; 10 025)
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [$10^9/l$]		311 (248; 405)	310 (249; 405)

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)			
Stężenie hsCRP ¹⁹ , mediana (IQR) [mg/l]	13,0 (4,6; 34,0)	6,1 (2,3; 17,0)	
Dane demograficzne (ocena w 54. tygodniu) – publikacja Amiot 2019			
Parametr	ChLC	WZJG	
Liczba chorych	78	71	
Mężczyźni, n (%)	30 (38,5)	35 (49,3)	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	39,2 (32,7; 49,0)	42,5 (31,0; 54,4)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	21,7 (4,4)	22,9 (3,6)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	17 (26,2) / N=65	3 (4,8) / N=62	
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	36 (55,4) / N=65	19 (30,6) / N=62	
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	11,2 (8,2; 18,0)	7,9 (5,0; 12,4)	
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	≤16 r.ż.	10 (12,8)	7 (9,9)
	17-40 r.ż.	62 (79,5)	42 (59,2)
	>40 r.ż.	6 (7,7)	22 (31,0)
Umiejscowienie zmian chorobowych ChLC, n (%)	Jelito kręte	17 (21,8)	n/d
	Okrężnica	19 (24,4)	n/d
	Jelito kręte i okrężnica	42 (53,8)	n/d
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	6 (7,7)	n/d
Fenotyp choroby, n (%)	Bez zwężeń, niepenetrujący	35 (44,9)	n/d
	Obecne zwężenia	32 (41,0)	n/d
	Penetrujący	11 (14,1)	n/d
Choroba około odbytnicza, n (%)	26 (33,3)	n/d	
Wskaźnik Harvey-Bradshaw, średnia (SD)	3,6 (3,3)	n/d	
Umiejscowienie zmian chorobowych WZJG, n (%)	Zapalenie odbytnicy	n/d	6 (8,5)
	Zapalenie jelita grubego – postać lewostronna	n/d	17 (23,9)
	Zapalenie jelita grubego – postać rozległa	n/d	48 (67,6)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)	n/d	1,5 (1,8)	
Wcześniejsze stosowanie leków przed 0. tyg., n (%)	Leczenie immunosupresyjne	76 (97,4)	67 (94,4)
	Analogi puryn	76 (97,4)	67 (94,4)
	Metotreksat	36 (46,2)	21 (29,6)

¹⁹ białko C-reaktywne oznaczone metodą ultraczułą

OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)			
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	1 inhibitor TNF-alfa	77 (98,7)	69 (97,2)
	≥ 2 inhibitory TNF-alfa	70 (89,7)	51 (71,8)
Leczenie wspomagające, n (%)	Wyłącznie kortykosteroidy	10 (12,8)	13 (18,3)
	Wyłącznie leki immunomodulujące	17 (21,8)	2 (2,8)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	1 (1,3)	1 (1,4)
	Brak	50 (64,1)	55 (77,5)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		13,4 (1,5)	13,6 (1,4)
Liczba białych krwinek, średnia (SD) [$\times 10^9/l$]		8 132 (3 081)	7 574 (2 853)
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$10^9/l$]		311 (153)	302 (81)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		14,4 (25,1)	5,8 (7,0)
Stężenie albumin w surowicy, średnia (SD) [g/l]		39,0 (3,1)	39,6 (4,2)
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> <p>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.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leków steroidowych i/lub leków immunomodulujących (azatiopryna w dawce ≥ 2 mg/kg/dobę, 6-merkaptopuryna w dawce $\geq 1,5$ mg/kg/dobę lub metotreksat i.v. lub s.c. w dawce 25 mg/tydzień). Regulowanie dawek leczenia wspomagającego nie było standaryzowane protokołem.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 chorych z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • wygojenie błony śluzowej; • utrzymywanie się chorych na terapii WED. • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe ocenione w grupie chorych na WZJG; • wyniki przedstawione łącznie dla chorych na WZJG i ChLC; • punkty końcowe przedstawione dla okresu obserwacji krótszego niż 108. tyg. (czyli najbliższego, dostępnego okresu obserwacji w stosunku do zakończeniu udziału chorych w Programie lekowym B.32.) i 162 tyg. (wyniki analizowano 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 			

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

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 (ChLC lub WZJG)

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

7.9.4. GEMINI LTS

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]
METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, III fazy, przedłużona faza badań GEMINI II i GEMINI III, międzynarodowe, wieloośrodkowe

Do analizy skuteczności włączono wyniki dla grupy chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania GEMINI II i którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym ze standardowo zalecanym schematem, tj. co 8 tygodni.

Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z badania GEMINI II, GEMINI III, C13004 oraz chorych z ChLC wcześniej nieleczonych WED spełniających kryteria włączenia do badania, analizowanych w okresie od 22 maja 2009 do 27 czerwca 2013 roku;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 569 (42,2%) z 1349 chorych włączonych do analizy profilu bezpieczeństwa (1297 chorych poddano analizie skuteczności); utracono: 266 (19,7%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 123 (9,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 132 (9,8%) chorych z innych powodów (naruszenie protokołu badania, wycofanie zgody na udział w badaniu, utrata z okresu obserwacji).

Biorąc pod uwagę podział na poszczególne badania, utracono:

- 301 (22,3%) chorych z badania GEMINI II, w tym:
 - 103 (7,6%) chorych, którzy ukończyli badanie, w tym: 19 (27,5%)/69 chorych z grupy WED co 8 tyg., 15 (25,0%)/60 chorych z grupy PLC, 20 (26,0%)/77 chorych z grupy WED co 4 tyg., 10 (27,8%)/36 chorych z grupy PLC nie ITT oraz 39 (25,5%)/ 153 chorych z grupy WED nie ITT;
 - 198 (14,7%) chorych, którzy zakończyli udział w badaniu GEMINI II przedwcześnie, w tym: 33 (57,9%)/57 chorych z grupy WED co 8 tyg., 30 (44,8%)/67 chorych z grupy PLC, 27 (60,0%)/45 chorych z grupy WED co 4 tyg., 47 (66,2%)/71 chorych z grupy PLC nie ITT oraz 61 (67,0%)/ 91 chorych z grupy WED nie ITT;
- 162 (12,0%) chorych z badania GEMINI III, w tym 74 (38,1%)/186 chorych z grupy WED oraz 88 (46,3)/190 chorych z grupy PLC;
- 58 (4,3%) chorych nieleczonych uprzednio WED.

Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: nie:

- analizie bezpieczeństwa zostali poddani wszyscy chorzy włączeni do badania (N=1349);
- analizie skuteczności zostali poddani wszyscy chorzy z umiarkowanym do ciężkim nasileniem choroby, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę WED w ramach badania GEMINI LTS (z wykluczeniem chorych z badania C13004, ponieważ grupa ta obejmowała również chorych z łagodnym nasileniem objawów) oraz których poddano ≥ 1 ocenie skuteczności terapii po rozpoczęciu badania;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

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

Liczba ośrodków: 292 ośrodki (Stany Zjednoczone, Kanada, Belgia, Holandia, Włochy, Wielka Brytania);

Okres obserwacji: mediana czasu ekspozycji na lek w populacji ocenianej w ramach analizy profilu bezpieczeństwa wyniosła 88 tyg. – 616 dni (zakres: 113; 1964);

Maksymalny czas ekspozycji na lek:

- chorzy nieleczeni wcześniej WED: 57 tygodni (399 dni);
- chorzy, którzy zostali zakwalifikowani do badania po zakończeniu badań GEMINI II i GEMINI III: odpowiednio 219 tygodni (1531 dni) i 135 tygodni (948 dni).

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]

Dane dla analizy śródkresowej pozyskiwano od 22 maja 2009 r., do 27 czerwca 2013 r. (100 tyg.).

W przypadku osób, które zakończyły badanie *GEMINI II* i *GEMINI III* całkowity okres obserwacji wynosił odpowiednio około 152 tygodnie oraz 86 tygodni (3 chorych z badania *GEMINI III* otrzymywało lek przez 110 tygodni);

Analiza statystyczna: statystyka opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- aktywna postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
- Do badania włączani byli chorzy spełniający 1 z 3 poniżej wymienionych kryteriów, pod warunkiem stwierdzenia przez badacza dobrej tolerancji chorego na badany lek:
- chorzy, którzy ukończyli badanie *C13004* lub badanie *GEMINI III*;
 - chorzy z badania *GEMINI II*:
 - chorzy, którzy ukończyli badanie;
 - chorzy wycofani z badania z powodu utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie, z powodu pogorszenia objawów choroby lub konieczności leczenia ratunkowego;
 - chorzy uprzednio nieleczeni WED.

Kryteria włączenia dla chorych uprzednio nieleczonych WED:

- chorzy z ChLC o zbliżonej charakterystyce do chorych z badania *GEMINI II*, z chorobą aktywną o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego – ocenianą wg wskaźnika HB od 8 do 18 punktów (stwierdzoną w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku), spełniający co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - stężenie CRP >2.87 mg/l;
 - stwierdzenie w kolonoskopii jelita krętego i okrężnicy ≥ 3 niezwiązujących się lub ≥ 10 aftowych owrzodzeń w ciągu 4 miesięcy przed badaniem;
 - stężenie kalprotektyny >250 $\mu\text{g/g}$;
 - stwierdzenie w badaniu obrazowym w ciągu ostatnich 4 miesięcy aktywnej ChLC;
- brak wcześniejszego leczenia WED;
- brak wcześniejszego leczenia natalizumabem, efalizumabem, rytuksymabem lub stosowanie w ciągu ostatnich 30 dni adalimumabu, lub innego badanego leku niebiologicznego zatwierdzonego w terapii chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit, lub stosowanie w ciągu ostatnich 60 dni infliksymabu, certolizumabu pegol lub innego zatwierdzonego lub badanego leku biologicznego.

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne

Parametr		WED (Chorzy ogółem)*
Liczba chorych		1341
Mężczyźni, n (%)		604 (45,0)
Wiek [^] , średnia (SD) [lata]		37,7 (12,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,6 (5,9)
Palenie tytoniu (obecnie) ^{^^} , n (%)		363 (27,1)
Czas trwania choroby ^{^^^} , średnia (SD) [lata]		10,1 (8,3)
Ocena na podstawie wskaźnika HB, średnia (SD)		8,1 (5,1)
Umiejscowienie zmian chorobowych ^{^^} , n (%)	Jelito cienkie	218 (16,3)
	Okrężnica	344 (25,7)
	Jelito cienkie i okrężnica	779 (58,1)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/L]		14,2 (19,7)
Stężenie kalprotektyny ^{^^} , średnia (SD) [$\mu\text{g/g}$]		1195 (1804)

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]				
Pozajelitowa manifestacja choroby ^{^^} , n (%)		1124 (83,8)		
Wcześniejsze zabiegi chirurgiczne ^{^^} , n (%)		560 (41,8)		
Obecność przetok ^{^^} , n (%)		496 (37,0)		
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	543 (40,5)		
	Jedynie leki immunosupresyjne	349 (26,0)		
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	141 (10,5)		
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	590 (44,0)		
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF; alfa ^{^^} , n (%)		894 (66,7)		
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)		848 (63,2)		
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia immunosupresyjnego i inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)		692 (51,6)		
Parametr	WED (Chorzy z badania GEMINI II)		WED (Chorzy z badania GEMINI III)	Chorzy wcześniej nieleczeni WED
	Chorzy, którzy ukończyli badanie	Chorzy, którzy przegrali udział w badaniu		
Liczba chorych	395	331	384	231
Mężczyźni, n (%)	192 (48,6)	150 (45,3)	168 (43,8)	94 (40,7)
Wiek [^] , średnia (SD) [lata]	37,6 (12,5)	36,9 (11,9)	38,3 (12,9)	38,0 (13,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	25,0 (5,9)	24,2 (6,1)	24,6 (5,8)	b/d
Palenie tytoniu (obecnie) ^{^^} , n (%)	113 (28,6)	91 (27,5)	111 (28,9)	48 (20,8)
Czas trwania choroby ^{^^^} , średnia (SD) [lata]	9,2 (8,0)	10,4 (8,0)	10,4 (8,4)	10,7 (9,0)
Ocena na podstawie wskaźnika HB, średnia (SD)	4,5 (3,7)	11,3 (5,7)	7,4 (4,1)	11,2 (2,8)
Umiejscowienie zmian chorobowych ^{^^} , n (%)	Jelito kręte	65 (16,5)	60 (18,1)	60 (15,6)
	Okrężnica	112 (28,4)	85 (25,7)	94 (24,5)
	Jelito kręte i okrężnica	218 (55,2)	186 (56,2)	230 (59,9)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/L]	9,3 (12,2)	17,2 (21,4)	14,7 (17,7)	18,5 (26,9)
Stężenie kalprotektyny ^{^^} , średnia (SD) [µg/g]	1053 (1476)	1423 (2115)	1202 (1961)	1097 (1507)
Pozajelitowa manifestacja choroby ^{^^} , n (%)	322 (81,5)	286 (86,4)	315 (82,0)	201 (87,0)
Wcześniejsze zabiegi chirurgiczne ^{^^} , n (%)	147 (37,2)	147 (44,4)	164 (42,7)	102 (44,2)
Obecność przetok ^{^^} , n (%)	141 (35,7)	135 (40,8)	133 (34,6)	87 (37,7)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	44 (11,1)	161 (48,6)	202 (52,6)
	Jedynie leki immunosupresyjne	108 (27,3)	82 (24,8)	113 (29,4)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	11 (2,8)	42 (12,7)	59 (15,4)

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]					
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	254 (64,3)	130 (39,3)	128 (33,3)	78 (33,8)
Wcześniej stosowanie inhibitora TNF; alfa ^{^^} , n (%)		194 (49,1)	227 (68,6)	293 (76,3)	180 (77,9)
Wcześniej niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)		169 (42,8)	218 (65,9)	290 (75,5)	171 (74,0)
Wcześniej niepowodzenie leczenia immunosupresyjnego i inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)		147 (37,2)	184 (55,6)	242 (63,0)	119 (51,5)
Parametr		Chorzy w zależności od uprzedniej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa			
		Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa		Brak uprzedniej ekspozycji	
Liczba chorych		848		447	
Mężczyźni, n (%)		345 (40,7)		238 (53,2)	
Wiek [^] , średnia (SD) [lata]		38,1 (12,8)		36,9 (12,4)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,0 (6,1)		23,9 (5,4)	
Palenie tytoniu (obecnie) ^{^^} , n (%)		218 (25,7)		131 (29,3)	
Czas trwania choroby ^{^^^} , średnia (SD) [lata]		11,6 (8,4)		7,0 (7,1)	
Ocena na podstawie wskaźnika HB, średnia (SD)		8,9 (4,9)		6,7 (5,3)	
Umiejscowienie zmian chorobowych ^{^^} , n (%)	Jelito cienkie	122 (14,4)		87 (19,5)	
	Okrężnica	216 (25,5)		113 (25,3)	
	Jelito cienkie i okrężnica	510 (60,1)		247 (55,3)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/L]		15,7 (22,0)		11,9 (15,2)	
Stężenie kalprotektyny ^{^^} , średnia (SD) [μg/g]		1302 (2005)		1024 (1416)	
Pozajelitowa manifestacja choroby ^{^^} , n (%)		738 (87,0)		348 (77,9)	
Wcześniej zabiegi chirurgiczne ^{^^} , n (%)		419 (49,4)		117 (26,2)	
Obecność przetok ^{^^} , n (%)		351 (41,4)		124 (27,7)	
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	382 (45,0)		150 (33,6)	
	Jedynie leki immunosupresyjne	166 (19,6)		171 (38,3)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	80 (9,4)		57 (12,8)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	380 (44,8)		183 (40,9)	
Wcześniej stosowanie inhibitora TNF; alfa ^{^^} , n (%)		848 (100,0)		0 (0,0)	
Wcześniej niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)		848 (100,0)		0 (0,0)	
Wcześniej niepowodzenie leczenia immunosupresyjnego i inhibitorem TNF; alfa ^{^^} , n (%)		692 (81,6)		0 (0,0)	

GEMINI LTS (Vermeire 2017) [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]
INTERWENCJA

Interwencja badana: wedolizumab w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg., od 0. tyg. chorzy mogli kontynuować terapię do grudnia 2016 r. lub – w państwach, gdzie WED jest dostępny w sprzedaży – do marca 2016 r. lub do czasu wycofania z badania.

Pierwszą dawkę badanego leku należało podać nie później niż 9 tyg. od ostatniej dawki PLC lub WED przyjętego w ramach poprzedniego badania (C13004 lub GEMINI II, GEMINI III).

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 lek lub, u których badacz stwierdził wystarczającą poprawę objawów klinicznych, dawka doustnych glikokortykosteroidów była redukowana według schematu ustalonego przez FDA dla badań klinicznych tego rodzaju.

W ośrodkach położonych poza Stanami Zjednoczonymi, redukcja dawki glikokortykosteroidów była zalecana, ale niewymagana. Ponadto jedynie w tych ośrodkach dozwolone było stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryny, merkaptopuryny, metotreksatu) w stałych dawkach.

Chorych wykluczano z badania z powodu utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie (konieczność leczenia doraźnego, poważne operacje związane z przebiegiem ChLC, wystąpienie działań niepożądanych związanych z badanym lekiem prowadzących do przerwania badania), jeżeli nie odnosili korzyści z leczenia (zdaniem badacza lub chorego) lub w przypadku zajścia w ciążę. Ponadto przerwanie leczenia zdecydowanie zalecano chorym, w przypadku których konieczne było zastosowanie powtarzającego się leczenia korykosteroidami lub którzy ze względu na aktywność choroby stosowali korykosteroidy dłużej niż 6 miesięcy.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie – analiza skuteczności długookresowego stosowania WED (chorzy którzy ukończyli badanie GEMINI II stosujący w ramach pierwszego roku terapię zgodnie z podstawowym zalecanym schematem – WED co 8 tyg.):

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

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa dla 3 lat obserwacji ze względu na dużą utratę chorych w badaniu, co przy jednoczesnym traktowaniu danych utraconych jako niepowodzenie terapii powoduje, że uwzględnienie takich wyników jest obciążone wysokim ryzykiem błędu i jest niemiarodajne. Należy zauważyć, że w badaniu zaobserwowano wysoki odsetek utraty chorych, przy jednoczesnej stabilności wyników dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz rozbieżności wyników dla podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w 104. tyg. względem 152 tyg. Mając na uwadze, że większość chorych utracono między 100. a 152 tyg. obserwacji oraz sposób uzupełniania braków danych, które traktowano jako niewystąpienie zdarzenia można stwierdzić, iż utrata chorych dotknęła głównie podgrupę chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.
- punkty końcowe dot. skuteczności przedstawione w populacji ogólnej;
- punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności w grupach chorych, którzy od początku leczenia podtrzymującego otrzymywali WED w odmiennych niż standardowym schemacie dawkowania (inny niż co 8 tyg.);
- punkty końcowe dot. skuteczności oceniane dla okresów ekspozycji na lek innych niż 2 i 3 lata;
- punkty końcowe dot. skuteczności oceniane u chorych z innych badań niż badanie GEMINI II oraz z chorych, których utracono z badania GEMINI II;
- punkty końcowe z grup łączonych (z wyjątkiem analizy profilu bezpieczeństwa);
- punkty końcowe związane z immunogennością.

*dane demograficzne przedstawiono w publikacji dla wszystkich chorych, bez uwzględnienia chorych z badania C13004 (w badaniu C13004 uczestniczyło 19 uprzednio nieleczonych chorych z ChLC, którym WED podawano w dawce niezgodnej z ChPL: 6 mg/kg)

^wiek zdefiniowano jako (1 + data otrzymania pierwszej dawki w badaniu GEMINI LTS – data urodzin)/365,25

^^dane demograficzne zbierano na podstawie karty obserwacji klinicznej sporządzonej podczas rozpoczęcia badań GEMINI II, GEMINI III (w przypadku chorych uczestniczących w tych badaniach) oraz podczas rozpoczęcia badania GEMINI LTS (w przypadku chorych uprzednio nieleczonych WED)

^^czas trwania choroby zdefiniowano jako (1 + data otrzymania pierwszej dawki w badaniu *GEMINI*
LTS – data rozpoznania)/365,25

7.9.5. XAP-PK

XAP-PK* (Vermeire 2020)		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, fazy IIIb/IV, przedłużenie badania <i>GEMINI LTS</i>, międzynarodowe, otwarte</p> <p>Badanie XAP-PK posłużyło do oceny profilu bezpieczeństwa związanego z długą ekspozycją na leczenie WED. Nie uwzględniono wyników odnoszących się do skuteczności, ponieważ chorzy byli uprzednio poddani ekspozycji na WED w dawce co 4 tyg. w ramach badania <i>GEMINI LTS</i> oraz badania je poprzedzającego - <i>GEMINI II</i> w dawce WED co 4 lub 8 tyg. Chorzy stosowali WED w dawce sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu oraz w różnych schematach, które nie zostały podane przez autorów publikacji.</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych, którzy ukończyli badanie <i>GEMINI LTS</i>.</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Spośród wszystkich chorych na ChLC włączonych do badania do 56 tyg. utracono łącznie 8 (9,1%) z 88 chorych w tym 4 (4,5%) chorych z powodu rezygnacji z udziału w badaniu, 2 (2,3%) chorych z powodu braku korzyści ze stosowania WED oraz po 1 (1,1%) chorym z powodu ciąży oraz przerwania badania <i>XAP-PK</i> i kontynuowania leczenia WED dostępnym komercyjnie.</p> <p>NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak²⁰;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Takeda Pharmaceutical Company;</p> <p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe²¹;</p> <p>Okres obserwacji: 56 tyg.²²;</p> <p>Analiza statystyczna: Wielkość próby nie była oparta na założeniach statystycznych. Liczba włączonych chorych obejmowała osoby, które wyraziły zgodę i zakwalifikowały się do badania <i>XAP-PK</i> z badania <i>GEMINI LTS</i>.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie WED w ramach badania <i>GEMINI LTS</i>; • doświadczenie ciągłej korzyści klinicznej ze stosowania WED; • brak dostępu do WED sprzedawanego komercyjnie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana	
	ChCL (WED)	WZJG (WED)
Liczba chorych	88	79

²⁰ w przypadku chorych, którzy przerwali udział w badaniu przed 56 tyg. dane dla ostatniego punktu końcowego uzupełnione o wyniki uzyskane podczas ostatniej wizyty;

²¹ autorzy publikacji podali informację, iż badanie było międzynarodowe, co świadczy o tym, że badanie musiało być również wieloośrodkowe;

²² czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji chorych na WED mógł wynieść do 10 lat (średni czas leczenia WED w momencie włączenia do badania wyniósł u chorych z ChLC 6,2 roku).

XAP-PK* (Vermeire 2020)			
Mężczyźni, n (%)		48 (54,5)	45 (57,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,5 (11,5)	48,1 (11,8)
Czas od momentu zdiagnozowania choroby, średnia (SD) [lata]		13,8 (6,3)	13,9 (7,3)
Czas od momentu rozpoczęcia leczenia WED we wcześniejszych badaniach, średnia (SD) [lata]		6,2 (1,0)	6,6 (1,5)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa, n (%)	Nie	56 (63,6)	59 (74,7)
	Tak	32 (36,4)	20 (25,3)
Leczenie towarzyszące na początku badania, n (%)	Doustne glikokortykosteroidy	6 (6,8)	5 (6,3)
	Leki immunosupresyjne	23 (26,1)	17 (21,5)
	Doustne glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	1 (1,1)	1 (1,3)
	Brak doustnych glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych	58 (65,9)	56 (70,9)
Chorzy z remisją kliniczną na początku badania, n (%)		73 (83,0)	74 (93,7)
Chorzy z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów na początku badania, n (%)		68 (77,3)	70 (88,6)
Stężenie CRP, n (%)	Normalne ($\leq 5,0$ mg/l)	57 (64,8)	69 (87,3)
	Wysokie ($>5,0$ mg/l)	27 (30,7)	6 (7,6)
	Brak danych	4 (4,5)	4 (5,1)
Wynik HB na początku badania, średnia (SD)		2,1 (3,2)	n/d
Wynik PM na początku badania, średnia (SD)		n/d	0,5 (1,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v. co 8 tyg. do 56 tyg.; Rekrutacja miała miejsce podczas ostatniej wizyty, podczas której chorzy otrzymywali wedolizumab co 4 tyg. w <i>GEMINI LTS</i>. Wszyscy chorzy podczas badania <i>XAP-PK</i> otrzymywali dawkę wedolizumabu co 8 tygodni, z wyjątkiem 4,5% chorych, którzy wymagali ponownej eskalacji dawki WED. Ponowna eskalacja dawki co 8 tyg. z powodu utraty odpowiedzi była dozwolona na podstawie oceny klinicznej lekarza prowadzącego.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie doustnych glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia (całkowita dawka ekspozycji na WED sumarycznie wyższa niż w podstawowym leczeniu oraz brak informacji o schematach leczenia chorych); wyniki dla chorych na WZJG. 			

7.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 61.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
Argollo 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Argollo M.; Fiorino G.; Peyrin-Biroulet L.; Danese S., <i>Vedolizumab for the treatment of Crohn's disease</i> , Expert Rev Clin Immunol. 2018 Mar;14(3):179-189
Barré 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Barré A.; Colombel J.F.; Ungaro R. <i>Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease</i> . Alimentary pharmacology & therapeutics, 2018, 47(7): 896-905.
Battat 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Battat R.; Dulai P.S.; Jairath V.; Vande Casteele N., <i>A product review of vedolizumab in inflammatory bowel disease</i> , Hum Vaccin Immunother. 2019;15(10):2482-2490
Battat 2019a	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Battat R.; Ma C.; Jairath V.; Khanna R.; Feagan B.G., <i>Benefit-Risk Assessment of Vedolizumab in the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis</i> , Drug Saf. 2019 May;42(5):617-632
Bye 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Bye W.A., Jairath V., Travis S.P.L., <i>Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2017
Chang 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Chang S.; Hudesman D., <i>First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician</i> , Curr Gastroenterol Rep. 2020 Jan 30;22(2):7
Cholapranee 2017	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED.	Cholapranee A., Hazlewood G.S., Kaplan G.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
Cohen 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cohen L.B., Nanau R.M., Delzor F., Neuman M.G., <i>Biologic therapies in inflammatory bowel disease</i> , Translational Research. 2014, 163 (6): 533-556
Engel 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Engel T., Ungar B., Yung D. E., i in., <i>Vedolizumab in IBD – lessons from real-world experience; a systematic review</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>and pooled analysis</i> , J Crohns Colitis. 2017 (accepted manuscript)
Hindryckx 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hindryckx P.; Castele N.V.; Novak G. i in., <i>The expanding therapeutic armamentarium for inflammatory bowel disease: How to choose the right drug[s] for our patients?</i> , J Crohns Colitis. 2018 Jan 5;12(1):105-119
Law 2018	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny oceniający komplikacje pooperacyjne u chorych na IBD. Do programu lekowego B.32. nie kwalifikują się chorzy z powikłaniami wymagającymi innego postępowania, w tym leczenia operacyjnego. W przeglądzie nie przedstawiono pełnej charakterystyki chorych, którzy zostali włączeni w ramach każdej z publikacji, dlatego nie można wykluczać, iż populacja ta nie spełnia wymogów stawianym w ramach niniejszej analizy.	Law C.C.Y.; Narula A.; Lightner A.L. i in., <i>Systematic review and meta-analysis: Preoperative vedolizumab treatment and postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2018 5 May;12(5):538–545
Lee 2018	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący przedoperacyjnego leczenia wedolizumabem i powikłań pooperacyjnych u chorych na zapalenie jelit. W publikacji nie przedstawiono wyników dla rozpatrywanej populacji chorych na ChLC stosujących WED	Lee M.J.; Parker C.E.; Taylor S.R.; Guizzetti L.; Feagan B.G.; Lobo A.J.; Jairath V., <i>Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec;16(12):1879-1892
Lee 2018a	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lee H.S.; Park S.-K.; Park D.I., <i>Novel treatments for inflammatory bowel disease</i> , Korean J Intern Med. 2018 Jan;33(1):20-27
Li 2009	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED.	Li Y., Tian Y., Yu C. i in., <i>A systematic review and meta-analysis of anti-adhesion molecule therapy in patients with active Crohn's disease</i> , Scandinavian Journal of Gastroenterology 2009, 44 (12): 1435-1442
Lu 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lu T.X.; Cohen R.D., <i>Maneuvering Clinical Pathways for Crohn's Disease</i> , Curr Gastroenterol Rep. 2019 Apr 23;21(5):20
Nanau 2014	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED.	Nanau R.M., Cohen L.B., Neuman M.G., <i>Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease</i> , Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014, 17 (4): 485-528

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Panaccione 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Panaccione R.; Steinhart A.H.; Bressler B. i in., <i>Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;17(9):1680-1713
Pudipeddi 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Pudipeddi A.; Kariyawasam V.; Haifer C. I in., <i>Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease</i> , Expert Opin Drug Saf. 2019 May;18(5):357-367
Quaresma 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Quaresma A.B.; Coy C.S.R.; Damiao A.O. i in., <i>Biological therapy penetration for inflammatory bowel disease in Latin America: Current status and future challenges</i> , Arq Gastroenterol. 2019 Sep 30;56(3):318-322
Rawla 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Rawla P.; Sunkara T.; Raj J.P., <i>Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: Current trends and future perspectives</i> , J Inflamm Res. 2018 May 16;11:215-226
Scribano 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Scribano M.L., <i>Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence</i> , World J Gastroenterol. 2018 Jun 21;24(23):2457-2467
Shah 2020	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący związku występowania chłoniaka T-komórkowego z chorobami IBD. W przeglądzie nie określono dawki WED oraz charakterystyki chorych włączonych do analizy (stopnia nasilenia ChLC), co uniemożliwia wnioskowanie na temat bezpieczeństwa WED w populacji docelowej.	Shah E.D.; Coburn E.S.; Nayyar A.; Lee K.J. i in., <i>Systematic review: hepatosplenic T-cell lymphoma on biologic therapy for inflammatory bowel disease, including data from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2020 Mar;51(5):527-533
Shim 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Shim H.H.; Chan P.W.; Chuah S.W.; Schwender B.J.; Kong S.C.; Ling K.L., <i>A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases</i> , JGH Open. 2018 Jun 20;2(5):223-234
Singh 2020	Niewłaściwa populacja	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 ChLC stosujących WED	Singh S.; Facciorusso A.; Dulai P.S.; Jairath V.; Sandborn W.J., <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 Jan;18(1):69-81

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Ward 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ward M.G.; Sparrow M.P.; Roblin X., <i>Therapeutic drug monitoring of vedolizumab in inflammatory bowel disease: current data and future directions</i> , Therap Adv Gastroenterol. 2018 May 8;11
Yung 2018	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny oceniający komplikacje pooperacyjne u chorych na IBD. Do programu lekowego B.32. nie kwalifikują się chorzy z powikłaniami wymagającymi innego postępowania, w tym leczenia operacyjnego. W przeglądzie nie przedstawiono pełnej charakterystyki chorych, którzy zostali włączeni w ramach każdej z publikacji, dlatego nie można wykluczać, iż populacja ta nie spełnia wymogów stawianym w ramach niniejszej analizy.	Yung D.E.; Horesh N.; Lightner A.L.; Ben-Horin S.; Eliakim R.; Koulaouzidis A.; Kopylov U., <i>Systematic review and meta-analysis: Vedolizumab and postoperative complications in inflammatory bowel disease</i> , Inflamm Bowel Dis. 2018 Oct 12;24(11):2327-2338
Badania pierwotne			
Allegretti 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 54-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	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> , Dig Dis Sci. 2017
Ananthakrishnan 2017	Niewłaściwa metodyka	Ocena mikroflory jelitowej u chorych z NChZJ otrzymujących WED. Brak szczegółowych informacji na temat charakterystyki chorych.	Ananthakrishnan A. N., Luo C., Yajnik V. i in., <i>Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases</i> , Cell Host Microbe 2017 10; 21 (5): 603-610
Baumgart 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 14-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	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> , Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 43 (10) (pp 1090-1102), 2016
Colombel 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza badań prospektywnych, oceniająca wyniki badań, w których uczestniczyli chorzy z ChLC i WZJG, niebędąca jednocześnie przeglądem systematycznym.	Colombel J. F., Sands B. E., Rutgeerts P. i in., <i>The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease</i> , Gut. 2017, 66 (5): 839-851
Dulai 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 39-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku,	Dulai P. S., Singh S., Jiang X. i in., <i>The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: RESULTS from the</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	<i>US VICTORY Consortium</i> , Am J Gastroenterol. 2016, 111 (8): 1147-55
Eriksson 2017	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym wyniki odnoszące się do skuteczności nie zostały przedstawione z uwzględnieniem podziału na rozważane podgrupy chorych (ok. 24% 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</i> , Scand J Gastroenterol. 2017, 52 (6-7): 722-729
Feagan 2008	Niewłaściwa interwencja	W badaniu podawano wedolizumab niezgodny z dawkowaniem w ChPL, tj. 2,0 mg/kg i 0,5 mg/kg.	Feagan B. G. Greenberg G. R. Wild G. i in., <i>Treatment of Active Crohn's Disease With MLN0002, a Humanized Antibody to the alpha4beta7 Integrin</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2008, 6 (12): 1370-1377
Kopylov 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, oceniające WED w czasie 14-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	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> ; Inflamm Bowel Dis. 2017 Mar;23 (3): 404-408
Lightner 2017	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano wpływ wedolizumabu na zabiegi chirurgiczne. Nie jest znany status wcześniejszego leczenia chorych oraz nie podano dokładnych danych na temat nasilenia objawów choroby.	Lightner A. L., Raffals L. E., Mathis K. L. i in., <i>Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Inflammatory bowel disease</i> , J Crohns Colitis. 2017, 11 (2): 185-190
Noman 2017	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> , w której oceniano jedynie skuteczność leczenia WED u 24 chorych z ChLC. Nie podano informacji jaki schemat dawkowania stosowano u chorych w ramach pierwszego roku leczenia, tj. czy chorzy otrzymywali WED w schemacie co 8 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego.	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> , J Crohns Colitis. 2017
Parikh 2013	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne dla WED, którego okres obserwacji wynosi 491 dni (około 70 tyg.) (do analizy włączano jednoramienne przedłużenia	Parikh A., Fox I., Leach T. i in., <i>Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease</i> ,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		badania w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)). W badaniu uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa.	Inflammatory Bowel Diseases 2013, 19 (8): 1691-1699
Rosario 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników badań <i>GEMINI II</i> oraz <i>GEMINI III</i> , dotycząca oceny modeli predykcyjnych zależności: ekspozycja na lek – skuteczność terapii.	Rosario M., French J. L., Dirks N. L. i in., <i>Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease</i> , J Crohns Colitis. 2017, 1;11 (8): 921-929
Samaan 2017	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne dla WED, w którym przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 30 tyg. (do analizy włączano badania obserwacyjne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)). W publikacji nie przedstawiono wyników w odniesieniu do rozważanych podgrup chorych.	Samaan M., Pavlidis P., Johnston E. i in., <i>Vedolizumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres</i> , Frontline Gastroenterol. 2017, 8 (3): 196-202
Shelton 2015	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne oceniające skuteczność WED tylko w okresie indukcji (14 tyg.). Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Shelton E., Allegretti J. R., Stevens B. i in., <i>Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort</i> , Inflamm Bowel Dis. 2015, 21 (12): 2879-85
Stallmach 2016	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, jednoramienne oceniające WED w czasie 54-tygodniowego okresu obserwacji. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)). Ponadto 40,9% chorych nie spełniało kryteriów włączenia do badania <i>GEMINI II</i> , co oznacza, że znaczny odsetek chorych mógł nie spełniać kryteriów włączenia do analizy.	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> , Aliment Pharmacol Ther. 2016, 44 (11-12): 1199-1212
Stevens 2017	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z ChLC oraz na WZJG. Chorzy z ChLC stanowili jedynie 54,5%. Nie przedstawiono wyników odrębnie dla tej populacji docelowej. Ponadto mediana wskaźnika HB wynosiła 6 (95% CI: 1; 15).	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> , Dig Dis Sci. 2017, 62 (1): 197-206
Vivio 2016	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z ChLC z aktywnością choroby	Vivio E. E., Kanuri N., Gilbertsen J.J. i in., <i>Vedolizumab Effectiveness and</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		określaną wg skali CDAI na 220-450 punktów u 23,3% a >450 punktów u 6,7%. W związku z czym chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby stanowili jedynie 30% wszystkich chorych. Ponadto aż 43,3% włączonych chorych było w stanie remisji w momencie włączenia do badania.	<i>Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice</i> , J Crohns Colitis 2016, 10 (4): 402-9
Williet 2016	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano zależność stężenia WED w surowicy a koniecznością podania dodatkowej dawki leku w czasie 6 miesięcy. Większość wyników przedstawiono w populacji chorych z ChLC oraz WZJG, natomiast wyniki podane odrębnie dla chorych z ChLC należy wykluczyć ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia.	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
Yajnik 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników z badań <i>GEMINI I</i> (WZJG), <i>GEMINI II</i> (ChLC) w podziale na grupy wiekowe chorych. W publikacji przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności bez podziału na rozważane podgrupy 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> , Adv Ther. 2017, 34 (2): 542-55
ab. konf. Allez 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy <i>post-hoc</i> do badań <i>GEMINI II</i> , w którym przedstawiono wyniki skuteczności WED w zależności od lokalizacji choroby. W abstrakcie nie przedstawiono wyników w rozpatrywanych podgrupach chorych.	Allez M., Braegger F., Kempf C. i in., <i>Efficacy of vedolizumab (VDZ) by disease localisation in Crohn's disease</i> , Journal of Crohn's and Colitis February 2018, Volume 12, Issue supplement_1, 1, Page S479
ab. konf. Berends 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego LOVE-CD, które nie zostało włączone do analizy ze względu na okres obserwacji wynoszący mniej niż 52 tygodnie. W analizie uwzględniano badania obserwacyjne jeśli okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata.	Berends S., Lowenberg M., Baert F. i in., <i>Higher serum concentrations of vedolizumab are associated with superior endoscopic outcomes in Crohn's disease: data from the LOVE-CD trial</i> , Gastroenterology May 2018 Volume 154, Issue 6, Supplement 1, Pages S-822–S-823
Bor 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dla WED o okresie obserwacji	Bor R.; Fabian A.; Matuz M. i in., <i>Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wynoszącym rok. Wyniki dotyczące skuteczności nie zostały przedstawione z podziałem na podgrupy w zależności od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa, które są przedmiotem niniejszej analizy. W ocenie bezpieczeństwa przedstawiono natomiast wyniki łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	<i>bowel disease-A nationwide Hungarian cohort study</i> , Expert Opinion on Biological Therapy. 20 (2) (pp 205-213), 2020.
Biemans 2019	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, w którym mogli uczestniczyć chorzy na ChLC i WZJG. Do badania włączano chorych z wartością wskaźnika HB >4, a zgodnie z treścią publikacji remisję kliniczną definiowano jako wynik HB ≤4 co wskazuje, iż nie wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu spełniali kryteria włączenia do niniejsze analizy. Ponadto nie podano jaki odsetek stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (>8 wg wskaźnika HB).	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> , Clin Pharmacol Ther. 2019 Nov 2
Buer 2019	Niewłaściwa populacja	Autorzy publikacji nie przedstawili pełnej charakterystyki chorych włączonych do badania. Nie podano odsetka chorych z z ChLC o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Ponadto z treści publikacji wynika, że w badaniu uczestniczyli również chorzy będący w remisji biochemicznej, czyli populacja niezgodna z kryteriami włączenia do analizy.	Buer L.C.T.; Moum B.A.; 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> , Scand J Gastroenterol. 2019 Jan;54(1):41-48
Chan 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca chorych z badania <i>GEMINI LTS</i> , w którym oceniano częstość występowania nawrotu choroby u chorych na WZJG i ChLC po zwiększeniu częstości podawania WED oraz estymowany czas do wystąpienia nawrotu. Badanie przeprowadzono na niewielkiej liczby chorych uczestniczącej w badaniu <i>GEMINI LTS</i> (do analizy włączono 17 chorych na ChLC). Wyniki nie zostały przedstawione z podziałem na rozważane podgrupy chorych.	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> , European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 30 (7) (pp 735-740), 2018.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Chaparro 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii WED u chorych na IBD. Wyniki skuteczności przedstawiono dla okresu wynoszącego 14 tygodni, natomiast w ocenie bezpieczeństwa wyniki wyrażono w pacjento-latach. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.).	Chaparro M.; Garre A.; Ricart E. i in., <i>Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2018 Oct;48(8):839-851
Chapuis-Biron 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne oceniające skuteczność WED u chorych z ChLC i zmianami okołoodbytniczymi o okresie obserwacji wynoszącym 52 weeks (IQR: 26-87). Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.).	Chapuis-Biron C., Bourrier A., Nachury M. i in., <i>Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2020 Feb 20
Christensen 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne oceniające WED w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Christensen B.; Colman R.J.; Micic D. i in., <i>Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety</i> , Inflamm Bowel Dis. 2018 Mar 19;24(4):849-860
Cohen 2019	Niewłaściwa metodologia	Publikacja zawierająca dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu raportowane do bazy VDZ GSDB. Publikacja odnosi się do danych przedstawionych w raporcie dotyczącym okresowego raportu bezpieczeństwa, który został opisany w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.	Cohen R.D., Fatima B., Aimee B. i in., <i>The safety profile of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: 4 years of postmarketing data</i> , The American Journal of Gastroenterology. 114():S4, JULY 2019
Coletta 2020	Niewłaściwa metodologia	Badanie eksperymentalne, jednoramienne oceniające WED w czasie 54-tygodniowego okresu obserwacji. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Coletta M., Paroni M., Alvisi F. i in., <i>Immunological variables associated with clinical and endoscopic response to vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases</i> , J Crohns Colitis. 2020 Feb 26. pii: jjaa035

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Cross 2019	Niewłaściwa metodologia	W publikacji przedstawiono liczbę zdarzeń niepożądanych odnalezionych w FAERS, czyli systemie raportowania zdarzeń niepożądanych FDA. W ramach raportu wykonano przegląd zdarzeń raportowanych do bazy FDA, które zostały umieszczone w rozdziale dotyczącym dodatkowego bezpieczeństwa.	Cross R.K.; Chiorean M.; Vekeman F. i in., <i>Assessment of the real-world safety profile of vedolizumab using the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system</i> , PLoS One. 2019 Dec 4;14(12)
Crowell 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym oceniano skuteczność WED u chorych na ChLC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W publikacji przedstawiono medianę czasu obserwacji (69 tyg. IQR 145-113), natomiast nie przedstawiono daty odcięcia dla wyników.	Crowell K.T.; Tinsley A.; Williams E.D. i in., <i>Vedolizumab as a rescue therapy for patients with medically refractory Crohn's disease</i> , Colorectal Dis. 2018 Oct;20(10):905-912
Danese 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne oceniające WED w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Danese S.; Sandborn W.J.; Colombel J. i in., <i>Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease</i> , Gastroenterology. 2019 Oct;157(4):1007-1018.e7
Dragoni 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne oceniające WED w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Dragoni G.; Bagnoli S.; Le Grazie M. i in., <i>Long-term efficacy and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases: A real-life experience from a tertiary referral center</i> , J Dig Dis. 2019 May;20(5):235-242
Dubinsky 2018	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne, kohortowe będące rejestrem. W publikacji nie określono dawki WED oraz charakterystyki chorych włączonych do analizy (stopnia nasilenia ChLC), co uniemożliwia wnioskowanie na temat bezpieczeństwa WED w populacji docelowej. Ponadto średni czas ekspozycji chorych na WED wynosił 251 dni (do analizy włączano badania obserwacyjne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Dubinsky M.C.; Cross R.K.; Sandborn W.J. i in., <i>Extraintestinal Manifestations in Vedolizumab and Anti-TNF-Treated Patients with Inflammatory Bowel Disease</i> , Inflamm Bowel Dis. 2018 Aug 16;24(9):1876-1882
Faleck 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne oceniające skuteczność WED w czasie 6-miesięcznego okresu	Faleck D.M.; Winters A.; Chablaney S. i in., <i>Shorter Disease Duration Is Associated With Higher Rates of Response to Vedolizumab in Patients</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	<i>With Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis, Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2019 Nov;17(12):2497-2505
Feagan 2018a	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI II</i> , w którym oceniano skuteczność WED w leczeniu przetok jelitowych (częstość występowania zamknięcia przetok i czas do ich zamknięcia). Analizę przeprowadzono w podgrupie chorych, u których na początku badania nie odnotowano występowania przetok drażących oraz w podgrupie chorych z takimi przetokami na początku badania. W publikacji nie przedstawiono wyników dla podgrup rozważanych w ramach niniejszej analizy.	Feagan B.G.; Schwartz D.; Danese S. i in., <i>Efficacy of vedolizumab in fistulising Crohn's disease: Exploratory analyses of data from GEMINI 2</i> , <i>J Crohns Colitis.</i> 2018 Apr 27;12(5):621-626
Feagan 2019	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc 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. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy nie uwzględniano wyników z badania <i>GEMINI II</i> pochodzących wyłącznie z okresu indukcji, ponieważ celem było porównanie kontynuacji stosowania WED u chorych względem przerwania tego leczenia.	Feagan B.G.; Lasch K.; Lisssoos T.; Cao C.; Wojtowicz A.M.; Khalid J.M.; Colombel J.-F., <i>Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naive Patients With Inflammatory Bowel Diseases</i> , <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology.</i> 17 (1) (pp 130-138.e7), 2019.
ab. konf. Feagan 2019a	Niewłaściwy punkt końcowy	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy post-hoc do badań <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> , <i>GEMINI LTS</i> , w którym oceniano wskaźnik występowania zabiegów chirurgicznych i estymowano czas do ich wykonania.	Feagan B.G.; Lasch K.; Lisssoos T. i in., <i>Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naive Patients With Inflammatory Bowel Diseases</i> , <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology.</i> 17 (1) (pp 130-138.e7), 2019
Feagan 2019a	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 ChLC 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	Feagan B.G.; Sandborn W.J.; Colombel J.-F.; O'Byrne S.; Khalid J.M.; Kempf C.; Geransar P.; Bhayat F.; Rubin D.T., <i>Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post hoc analyses of the Gemini trials</i> , <i>J Crohns Colitis.</i> 2019 Jan 1;13(1):50-57

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		podtrzymującego zostały odnalezione w innych publikacjach i zamieszczone w Załączniku niniejszej analizy).	
Hanžel 2019	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, prospektywne oceniające skuteczność leczenia WED u chorych na IBD. Chorzy mogli stosować WED w dawce co 4 tyg., czyli niezgodnie z kryteriami włączenia do analizy oraz nie przedstawiono wyników z podziałem na rozważane podgrupy.	Hanžel J.; Sever N.; Ferkolj I.; Stabuc B.; Smrekar N.; Kurent T.; Kozelj M.; Novak G.; Comperolle G.; Tops S.; Gils A.; Drobne D., Early vedolizumab trough levels predict combined endoscopic and clinical remission in inflammatory bowel disease, <i>United European Gastroenterol J.</i> 2019 Jul;7(6):741-749
ab. konf. Hardi 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy post-hoc do badania <i>GEMINI II</i> oceniający skuteczność WED (częstość występowania remisji). W abstrakcie uwzględniono rozważane podgrupy chorych, jednakże wyniki dla grupy WED przedstawiono łącznie dla obu dawek oraz dla wszystkich chorych którzy stosowali WED zarówno w czasie indukcji jak i czasie leczenia podtrzymującego.	Hardi R., Bokemeyer B., Sandborn W. i in., <i>Sustained clinical remission with vedolizumab in Moderate-to-Severe Crohn's disease: a GEMINI 2 post hoc analysis of Week 14 remitters</i> , <i>Gastroenterology</i> , May 2018 Volume 154, Issue 6, Supplement 1, Page S-389
Hoffmann 2018	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne. W publikacji podano, iż badanie dotyczyło chorych z umiarkowaną lub ciężką aktywnością choroby, niemniej jednak mediana wskaźnika HB wynosiła 3 (IQR: 0; 19). Nie podano jaki odsetek stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (>8 wg wskaźnika HB), w związku z czym uznano, że do badania włączano również chorych z łagodną aktywnością choroby.	Hoffmann P.; Krisam J.; Stremmel W.; Gauss A., <i>Real-World Outcomes of Vedolizumab Therapy in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease at a Tertiary Referral Center</i> , <i>Dig Dis.</i> 2019;37(1):33-44.
Iborra 2018	Niewłaściwa metodologia	Badanie obserwacyjne, jednoramienne o okresie obserwacji wynoszącym 1 rok. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.).	Iborra M.; Beltran B.; Maroto N. i in., <i>Vedolizumab, an option in patients with inflammatory bowel disease intolerant to thiopurines and refractory to biological agents</i> , <i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2018 Nov;41(9):535-543
Kochar 2019	Niewłaściwa metodologia	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne o okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 33 tygodnie. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.).	Kochar B., Jiang Y., Winn A. i in., <i>The Early Experience With Vedolizumab in the United States</i> , <i>Crohns Colitis</i> 360. 2019 Oct;1(3):otz027

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Koliani-Pace 2019	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca danych pochodzących z retrospektywnego badania kohortowego, w którym uczestniczyło ośrodki gastroenterologicznych w USA (VICTORY Consortium) oraz bazy danych Truven. Badanie VICTORY nie spełnia warunków niniejszej analizy ze względu na czas trwania badania (do analizy włączano badania jednoramienne o okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 2 lata) oraz nie przedstawiono nasilenia ChLC chorych, których raportowano do bazy Truven.	Koliani-Pace J.L.; Singh S.; Luo M. i in., <i>Changes in Vedolizumab Utilization Across US Academic Centers and Community Practice Are Associated with Improved Effectiveness and Disease Outcomes</i> , <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2019 Oct 18;25(11):1854-1861
Kopylov 2018	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwa stosowania WED u chorych na IBD uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. W kohorcie chorych na ChLC aż 38% stanowili chorzy z łagodną postacią choroby, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Kopylov U.; Verstockt B.; Biedermann L. i in., <i>Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF-naïve patients with inflammatory bowel disease-a multicenter retrospective European study</i> , <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2018 Oct 12;24(11):2442-2451
Kopylov 2019	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym oceniano skuteczność leczenia WED u chorych na WZJG i ChLC. Kryterium włączenia do badania obejmowało wartość wskaźnika nasilenia choroby HB >4 oraz CDAI >150, co świadczy, iż do badania mogli zostać włączeni chorzy z ChLC o nasileniu łagodnym, którzy nie są analizowani w ramach raportu.	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 Jan;51(1):68-74
Lenti 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne oceniające WED w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.).	Lenti M.V.; Levison S.; Eliadou E. i in., <i>A real-world, long-term experience on effectiveness and safety of vedolizumab in adult patients with inflammatory bowel disease: The Cross Pennine study</i> , <i>Dig Liver Dis.</i> 2018 Dec;50(12):1299-1304
ab. konf. Loftus 2018	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI LTS</i> , w którym oceniano wyniki u chorych włączonych <i>de novo</i> do badania (chorzy nie byli	Loftus E.V., Vermeire S., Khalid J.M. o in., <i>Vedolizumab treatment persistence up to 3 years post-hoc analysis in vedolizumab naïve patients from the GEMINI Long-term safety study</i> ,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uprzednio leczeni w ramach badania GEMINI I WED w ramach leczenia podtrzymującego co 8 tygodni.	American Gastroenterological Association 2019, s. 387
Löwenberg 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne oceniające WED w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Löwenberg M.; Vermeire S.; Mostafavi N. i in., <i>Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease</i> , Gastroenterology. 2019 Oct;157(4):997-1006.e6
Martin 2020	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne w którym uczestniczyli chorzy w remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów przez co najmniej trzy miesiące oraz leczeni WED przez co najmniej sześć miesięcy w momencie przerwania stosowania WED. Populacja włączona do badania nie jest zgodna z kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Martin A., Nachury M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Maintenance of remission among patients with inflammatory bowel disease after vedolizumab discontinuation: a multicentre cohort study</i> , Journal of Crohn's and Colitis, jjaa005, 2020
Meserve 2019	Niewłaściwa metodyka	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 pacjentolat lub opisów pojedynczych przypadków, co uniemożliwia wnioskowanie na temat ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa wedolizumabu.	Meserve J.; Aniwani S.; Koliyani-Pace J.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.e2
Perin 2019	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne. Kryterium wykluczenia z badania stanowiła ciężka postać choroby ChLC, która jest analizowana w ramach niniejszego raportu. Ponadto nie określono nasilenia choroby ChLC wśród chorych włączonych do badania.	Perin R.L.; Damiao A.O.M.C.; Flores C. i in., <i>Vedolizumab in the management of inflammatory bowel diseases: A Brazilian observational multicentric study</i> , Arq Gastroenterol. 2019 Sep 30;56(3):312-317
Plevris 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, retrospektywne oceniające WED w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Plevris N., Chuah C. S., Allen R.M. i in., <i>Real-world Effectiveness and Safety of Vedolizumab for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: The Scottish Vedolizumab Cohort</i> , J Crohns Colitis. 2019 Sep 19;13(9):1111-1120

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Reinglas 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospektywne oceniające skuteczność WED w czasie 54-tygodniowego okresu obserwacji (do analizy włączano badania obserwacyjne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)). Wyniki dla oceny bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	Reinglas J.; Gonczi L.; Verdon C. i in., <i>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> , Dig Dis Sci. 2019 Dec 7
ab. konf. Rubin 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy post-hoc do badań GEMINI I i GEMINI II oceniający jakość życia chorych. Wyniki do badania GEMINI II przedstawiono w populacji ogólnej bez podziału na rozważane podgrupy chorych.	Rubin D.T., 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, Volume 12, Issue supplement_1, 1 February 2018, Pages S394–S395
ab. konf. Sands 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy post-hoc do badań GEMINI II i GEMINI III, w którym przedstawiono wyniki w fazie indukcji. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy nie uwzględniano wyników z badania GEMINI II dotyczących wyłącznie okresu indukcji, ponieważ celem było porównanie kontynuacji stosowania WED u chorych względem przerwania tego leczenia.	Sands B.E., Van Assche G., Tudor D. i in., <i>Vedolizumab in combination with steroids for induction therapy in Crohn's disease: an exploratory analysis of the GEMINI 2 and GEMINI 3 studies</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2018, 12(supplement_1):S068-S068
Shen 2019	Niewłaściwa populacja	Analiza post-hoc 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.32. 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 stawianych 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> , Gastroenterol Rep (Oxf). 2019 Aug 21;7(5):322-330
Tadbiri 2018	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badania obserwacyjnego OBSERV-IBD dotycząca oceny objawów	Tadbiri S.; Peyrin-Biroulet L.; Serrero M. i in., <i>Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		pozajelitowym (EIM) u chorych stosujących WED. W publikacji przedstawiono łączną charakterystykę chorych na IBD oraz wyniki łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	<i>with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2018 Feb;47(4):485-493
Tursi 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym oceniano skuteczność leczenia WED u chorych na WZJG i ChLC. W publikacji nie przedstawiono wyników dla skuteczności z uwzględnieniem analizowanych podgrup. Natomiast ocenę bezpieczeństwa zaprezentowano dla chorych na WZJG i ChLC łącznie (z wyjątkiem częstości występowania grzybiczego zapalenia płuc).	Tursi A.; Mocci 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> , Eur J Intern Med. 2019 Aug;66:85-91
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 II</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, Volume 12, Issue supplement_11 February 2018
Verstockt 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, w którym przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności WED dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 22 tygodnie. Do analizy włączano badania jednoramienne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Verstockt B., Mertens E., Dreesen E. i in., <i>Influence of drug exposure on vedolizumab-induced endoscopic remission in anti-TNF naive and anti-TNF exposed IBD patients</i> , J Crohns Colitis. 2019 Aug 29. pii: jcz151
ab. konf. Wyant 2019	Niewłaściwy punkt końcowy	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, Rosario M, <i>Long-term immunogenicity of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease (GEMINI Programme)</i> , Gastroenterology, May 2019 Volume 156, Issue 6, Supplement 1, Page S-1107
Yamada 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające WED w czasie 6-12 miesięcznego okresu obserwacji po wykonanej operacji (do analizy włączano badania obserwacyjne w przypadku, gdy okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata (104 tyg.)).	Yamada A.; Komaki Y.; Patel N. i in., <i>The use of vedolizumab in preventing postoperative recurrence of Crohn's disease</i> , Inflamm Bowel Dis. 2018 Feb 15;24(3):502-509

7.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 62.
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 63.
Skala AMSTAR 2

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

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

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

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

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

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

Tabela 64.
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 65.
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 66.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	
	c) brak opisu	
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*
	b) brak opisu	
Porównywalność		

1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 67.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	* (max. ****)
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > _____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < _____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 68.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <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 niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 69.
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

Tabela 71.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

7.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 72.
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych
wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak: 7.7
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak: 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak: 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak: 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak: 7.5, 7.6
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: 3.5
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	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: 7.9
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak: 7.9
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak: 7.9
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak: 7.9
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak: 7.9
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak: 7.9
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak: 7.9
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak: 7.9
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: 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 7.1, 7.2, 7.3
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak: 3.17

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	22
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy.	33
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>GEMINI II</i>, <i>GEMINI LTS</i>, <i>OBSERV-IBD</i>, <i>Watanabe 2020</i>, <i>XAP-PK</i>.....	40
Tabela 4. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>GEMINI II</i> i <i>Watanabe 2020</i>	48
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>GEMINI II</i> i <i>Watanabe 2020</i> wg zaleceń Cochrane.....	54
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	57
Tabela 7. Częstość występowania remisji klinicznej	61
Tabela 8. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	62
Tabela 9. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej.....	63
Tabela 10. Częstość występowania remisji klinicznej	64
Tabela 11. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	65
Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej.....	66
Tabela 13. Częstość występowania remisji klinicznej	68
Tabela 14. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	69
Tabela 15. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	70

Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej.....	71
Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	72
Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej z wykluczeniem chorych z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	72
Tabela 19. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej	73
Tabela 20. Częstość utrzymywania się chorych na terapii WED.....	73
Tabela 21. Częstość występowania remisji klinicznej	75
Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej	76
Tabela 23. Zmiana wyniku wskaźnika HB w porównaniu z wartością początkową	77
Tabela 24. Częstość występowania zgonów	80
Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	82
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	84
Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	89
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	90
Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®	98
Tabela 30. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem.....	106
Tabela 31. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Entyvio®	107
Tabela 32. Częstość występowania zgonów	126
Tabela 33. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	126
Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych.....	127

Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	128
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	128
Tabela 37. Częstość występowania zgonów	132
Tabela 38. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	132
Tabela 39. Częstość występowania działań niepożądanych.....	133
Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	133
Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	134
Tabela 42. Częstość występowania zgonów	136
Tabela 43. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	137
Tabela 44. Częstość występowania działań niepożądanych	137
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	138
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	141
Tabela 47. Częstość występowania zgonów	146
Tabela 48. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	147
Tabela 49. Częstość występowania działań niepożądanych	147
Tabela 50. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	148
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	148
Tabela 52 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu w populacji docelowej	149
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	153
Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	153

Tabela 55. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	154
Tabela 56. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	155
Tabela 57. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. I.....	175
Tabela 58. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 2.....	178
Tabela 59. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 3.....	181
Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 4.....	184
Tabela 61. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	215
Tabela 62. Kryteria Cook.....	232
Tabela 63. Skala AMSTAR 2.....	232
Tabela 64. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	233
Tabela 65. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	234
Tabela 66. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	234
Tabela 67. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	235
Tabela 68. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	236
Tabela 69. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	237
Tabela 70. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	238
Tabela 71. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	239
Tabela 72. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	239

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....27

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
AHS 2016	Alberta Health Services, Modified Harvey Bradshaw Index Assessment for Crohn's Disease Activity, Version 1 – 2016 Sep 15
Chong 2006	Chong Ch.A, Tomlinson G., Chodirker L. i in., <i>An unadjusted NNT was a moderately good predictor of health benefit</i> , Journal of clinical epidemiology, 2006, 59(3): 224-233
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 1.04.2020 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
ECCO 2018	European Crohn's and Colitis Organisation, Doherty G., Katsanos K. H., Burisch J. i in., <i>European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease</i> , Journal of Crohn's and Colitis, 2018: 17-31
ECCO 2020	ECCO, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 10.03.2020r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> . Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2005,61(3): 687-694
Jani 2004	Jani A.B., Myrianthopoulos L. Vijayakumar S. <i>The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy</i> . Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270.
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 10.03.2020r.)
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 10.03.2020r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 10.03.2020r.)
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 10.03.2020r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009; 151: 264–269
Klenske 2019	Klenske E., Bojarski C., Waldner M. i in., <i>Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know</i> , <i>Ther Adv Gastroenterol</i> 2019, 12: 1–11
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 6, The Cochrane Collaboration 2019, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 07.02.2020 r.)
Sandborn 2002	Sandborn W., Feagan B., Hanauer S. i in., <i>A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease</i> , <i>Gastroenterology</i> 2002, 122: 512-530
Abramowitz 2016	Abramowitz M., Dale M., Saumoy M. i in., <i>Harvey-Bradshaw Index Captures Clinical Efficacy of Vedolizumab Induction Therapy for Active Crohn's Disease</i> , <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2016, P-057
Vermeire 2010	Vermeire S., Schreiber S., Sandborn W. i in., <i>Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity</i> , <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2010, 8: 357-363
Kochar 2017	Kochar B., Barnes E. L., Herfarth H. H. i in., <i>Asians Have More Perianal Crohn Disease and Ocular Manifestations Compared with White Americans</i> , <i>Inflamm. Intest. Dis.</i> 2017, 2: 147-153
Opracowania wtórne	
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> , <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2016, 14 (10): 1385-1397
BSG 2019	British Society of Gastroenterology, <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , <i>Gut.</i> 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106
CADTH 2018	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Common Drug Reviews Entyvio (Vedolizumab)</i> , https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0487_Entyvio_CL_Report.pdf , (data dostępu 31.03.2020 r.)
Chandar 2015	Chandar A.K., Singh S., Murad M.H. i in., <i>Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis</i> , <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2015, 21 (7): 1695-708
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> , <i>J Crohns Colitis.</i> 2019 Dec 10;13(12):1569-1577

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Engel 2018	Engel T., Ungar B., Yung D.E. i in., <i>Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis</i> , J Crohns Colitis. 2018 Jan 24;12(2):245-257
Ge 2015	Ge W.S., Fan J.G., <i>Integrin antagonists are effective and safe for Crohn's disease: A meta-analysis</i> , World Journal of Gastroenterology. 2015, 21 (15): 4744-4749
Hazlewood 2015	Hazlewood G.S., Rezaie A., Borman M. i in., <i>Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis</i> , Gastroenterology. 2015, 148 (2): 344-354
Kawalec 2016	Kawalec P., Moćko P., Pilc A. i in., <i>Vedolizumab Compared with Certolizumab in the Therapy of Crohn Disease: A Systematic Review and Indirect Comparison</i> , Pharmacotherapy. 2016, 36 (8): 861-9
Kawalec 2017	Kawalec P., Moćko P., <i>An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients</i> , J Comp Eff Res. 2017, 8 (ahead of print)
Khan 2019	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 Aug;44(4):495-507
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)
Luthra 2015	Luthra P., Peyrin-Biroulet L., Ford A.C., <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
Mao 2017	Mao E.J., Hazlewood G.S., Kaplan G.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> , Aliment Pharmacol Ther. 2017, 45 (1): 3-13
Moćko 2016a	Moćko P., Kawalec P., Pilc A., <i>Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis</i> , Pharmacol Rep. 2016, 68 (6): 1237-1243
Moćko 2016b	Moćko P., Kawalec P., Smela-Lipińska B., Pilc A., <i>Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis</i> , Arch Med Sci. 2016, 12 (5): 1088-1096
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> , Clin Drug Investig. 2017, 37 (1): 25-37
Pagnini 2018	Pagnini C. Spyros I., Siakavellas S., Bamias G., <i>Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients</i> , Gastroenterology Research and Practice 2018, 9
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> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;17(5):838-846.e2
Schreiber 2018	Schreiber S., Dignass A., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease</i> , Journal of Gastroenterology 2018, 9: 1048-1064

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Singh 2014	Singh S., Garg S. K., Pardi D. S. i in., <i>Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis</i> , Mayo Clin Proc. 2014, 89 (12): 1621-35
Singh 2018	Singh S., George J., Boland B.S. i in., <i>Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis</i> , J Crohns Colitis. 2018 May 25;12(6):635-643
Singh 2019	Singh S., Dulai P.S., Vande Casteele N. i in., <i>Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2019 Oct;50(8):848-857
Varu 2019	Varu A., Wilson F.R., Dyrda P. i in., <i>Treatment sequence network meta-analysis in Crohn's disease: a methodological case study</i> , Curr Med Res Opin. 2019 May;35(5):733-756
Vermeire 2018	Vermeire S., Gils A., Accossato P. i in., <i>Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease</i> , Therap Adv Gastroenterol. 2018, 11:1756283X17750355
Wang 2014	Wang M.C. Zhang L.Y., 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> , Medicine. 2014, 93 (28): e326
Wheat 2017	Wheat C.L., Ko C.W., 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 Gastroenterol. 2017, 17 (1): 52
Badania pierwotne	
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 14th 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> , Clin Gastroenterol Hepatol 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> , Aliment Pharmacol Ther 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> , Aliment Pharmacol Ther. 2019, 1-14
Card 2020	Card T., Ungaro R., Bhayat F. i in., <i>Vedolizumab use is not associated with increased malignancy</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2020, 51: 149-157
EMA 2014	European Medicines Agency, <i>Assessment report. Entyvio</i> , EMA/CHMP/676643/2013, 2014
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
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 2013	Sandborn W. J. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., <i>Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease</i> , New England Journal of Medicine 2013, 369(8): 711-721
Sands 2017	Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assche G. i in., <i>Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy</i> , Inflamm Bowel Dis. 2017, 23(1): 97-106
Verimeire 2020	Vermeire S., Lukáš M., Magro F i in., <i>Vedolizumab Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics with Reduced Frequency of Dosing From Every 4 Weeks to Every 8 Weeks in Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2020
Vermeire 2017	Vermeire S., Loftus E. V., Colombel J. F. i in., <i>Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease</i> , J Crohn's Colitis. 2017, 11(4): 412-424
Wanatabe 2020	Watanabe K., Motoya S., Ogata H. i in., <i>Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses</i> , J Gastroenterol. 2020 Mar, 55(3): 291-306
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2019	European database of suspected adverse drug reaction reports, <i>Entyvio®</i> , http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 31.03.2020 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: 31.03.2020 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: 31.03.2020 r.)
PBRER 2019	Takeda, <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> , 2019
PRAC 2018	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee <i>Minutes of the meeting on 11-14 June 2018</i> , EMA/PRAC/400242/2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf (data dostępu: 31.03.2020 r.)
PRAC 2017	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the meeting on 27-30 November 2017</i> , EMA/PRAC/64990/2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (data dostępu: 31.03.2020 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> , EMA/PRAC/313187/2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-10-13-may-2016_en.pdf (data dostępu: 31.03.2020 r.)
PRAC 2016a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the PRAC meeting on 6-9 June 2016</i> , EMA/PRAC/460046/2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-06-09-june-2016_en.pdf (data dostępu: 31.03.2020 r.)
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: 31.03.2020 r.)
WHO UMC 2019	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, <i>Entyvio®</i> , 2019, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 31.03.2020 r.)