



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Analiza kliniczna
Wersja 1.2.

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, 16.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

16 listopada 2021 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.51.2021.TG.6 z dnia 5 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 czerwca 2021 r.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda 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.....	15
2. Metodyka.....	16
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. Strategia wyszukiwania	19
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	21
3.6. Badania włączone	25
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	28
3.6.3. Dodatkowe publikacje	41
3.7. Ocena homogeniczności	42
3.8. Ekstrakcja danych	45
3.9. Ocena jakości informacji	47
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	51
3.11. Ocena skuteczności WED i.v. w porównaniu z WED s.c. – porównanie pośrednie	56

3.11.1. Remisja kliniczna	56
3.11.1. Zwiększona odpowiedź kliniczna.....	58
3.11.1. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	60
3.12. Ocena skuteczności WED s.c. w porównaniu z PLC na podstawie badania RCT	
62	
3.12.1. Remisja kliniczna	62
3.12.2. Zwiększona odpowiedź kliniczna.....	65
3.12.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	67
3.12.4. Trwała remisja kliniczna	69
3.12.5. Stężenie kalprotektyny w kale	71
3.12.6. Wynik wg skali CDAI	73
3.12.7. Jakość życia.....	76
3.13. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. w porównaniu z WED i.v. – porównanie	
pośrednie	87
3.13.1. Zgony.....	88
3.13.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)	90
3.13.3. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC).....	92
3.13.1. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	95
3.14. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. w porównaniu z PLC na podstawie badania RCT	
98	
3.14.1. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	98
3.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)	
.....	103

3.14.3. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC).....	110
3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	117
3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	119
3.16.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	119
3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	121
3.16.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	127
3.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	130
3.16.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	131
4. Ograniczenia.....	133
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	135
6. Dyskusja	141
7. Załączniki	145
7.1. Wyniki z badania <i>VISIBLE II</i> w podgrupach.....	145
7.1.1. Remisja kliniczna w podgrupach	145
7.1.2. Zwiększona odpowiedź kliniczna w podgrupach.....	149
7.1.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania	152
7.1.4. Stężenie CRP	153
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	154
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	155
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	157
7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	158

7.5.1. <i>VISIBLE II</i>	158
7.5.2. <i>GEMINI II</i>	166
7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	172
7.7. Skale oceny jakości badań.....	194
7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	202
7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	203
8. Spis tabel	205
9. Spis rysunków	209
10. Bibliografia.....	211

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
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
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
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-QoL-5D</i> – kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego
EQ-VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową
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
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
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny system odpowiedzi sieciowej
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
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
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
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PPS	ang. <i>per-protocol set</i> – populacja zgodna z protokołem
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
PRO	ang. <i>patient reported outcomes</i> – punkty końcowe zgłaszane przez chorych
Q2W	ang. <i>every 2 week</i> – co 2 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> - podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SOC	ang. <i>System Organ Classes</i> – klasyfikacja układów i narządów
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
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
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WED i.v.	wedolizumab do infuzji
WED s.c.	wedolizumab do podania podskórnego

Skrót	Rozwinięcie
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WPAI-CD	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Crohn's Disease</i> – kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności: choroba Leśniowskiego-Crohna
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku leku Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego 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 spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach <i>Programu Lekowego B.32</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.32</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, definiowaną jako osiągnięcie wyniku w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Wedolizumab podawany podskórnie (WED s.c.) jako leczenie podtrzymujące, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych (i.v.), w dawce 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie.</p> <p>Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie.¹</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym (WED i.v.) w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa.

¹ Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.

<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)². • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe³. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryterium systematyczności dla omawianej interwencji.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 1 badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla WED s.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VISIBLE II (<i>Vermeire 2021</i>, dokument <i>EMA 2020</i>, dane ze strony <i>clinicaltrials.com</i> (<i>NCT02611817</i>), <i>VISIBLE_protokół</i>) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. oraz PLC. <p>W I. etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność WED s.c. vs WED i.v., dlatego podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla WED i.v. w poszukiwaniu badań RCT, pozwalających na wykonanie porównania pośredniego WED s.c. vs WED i.v. we wnioskowanej populacji.</p> <p><u>W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 badanie pierwotne umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie GEMINI II (publikacje <i>Sandborn 2013</i>, <i>Sands 2017</i>, dokument <i>EMA 2014</i>) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED i.v. oraz PLC.
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>PORÓWNANIE POŚREDNIE WED s.c. vs WED i.v.</p> <p>W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą WED s.c. i WED i.v. w odniesieniu do remisji klinicznej, zwiększonej odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w populacji ogólnej. Powyższe implikuje, że oceniane technologie wykazują porównywalną skuteczność w zakresie kluczowych punktów końcowych. Wartość ryzyka względnego dla porównania WED s.c. vs WED i.v. wyniosła odpowiednio dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisji klinicznej: RD=-0,033 (95% CI: -0,1741; 0,1081); • zwiększonej odpowiedzi klinicznej: RD=-0,057 (95% CI: -0,2037; 0,0897); • remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów: RD=0,111 (95%CI: -0,0890; 0,3110). <p>W przypadku podgrupy chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa</p>

² Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

³ Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

BEZPIECZEŃSTWO

również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED s.c. i WED i.v. w odniesieniu do ww. punktów końcowych.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE WED s.c. vs PLC⁴

W badaniu *VISIBLE II* remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w populacji ogólnej raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie WED s.c. niż PLC. Częstość występowania zdarzeń w grupie WED s.c. i PLC wyniosła odpowiednio dla:

- remisji klinicznej: 48% vs 34,3%;
- remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów: 45,3% vs 18,2%.

W przypadku pozostałych punktów końcowych tj. zwiększonej odpowiedzi klinicznej i trwałej remisji klinicznej stwierdzono numeryczną przewagę WED s.c. w porównaniu z PLC, jednak różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Częstość występowania zdarzeń w grupie WED s.c. i PLC wyniosła odpowiednio dla:

- zwiększonej odpowiedzi klinicznej: 52% vs 44,8%;
- trwałej remisji klinicznej: 28% vs 22,4%.

Remisję kliniczną w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa (drugorzędowy punkt końcowy) raportowano częściej w grupie WED s.c. (48,6%) niż PLC (42,9%), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Różnice między grupami WED s.c. a PLC dotyczące zmiany wyniku kwestionariusza IBDQ, EQ-5D, EQ-5D VAS oraz WPAI-CD w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych wskazują na przewagę wedolizumabu w zakresie poprawy jakości życia.

PORÓWNANIE POŚREDNIE WED s.c. vs WED i.v.

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia wedolizumabem, a także wśród chorych przyjmujących placebo, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *VISIBLE II*, natomiast w ramach badania *GEMINI II* w grupie otrzymującej WED i.v. odnotowano 1 zgon.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem) ogółem, oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych WED s.c. lub WED i.v., o czym dowodzi brak istotnych statystycznie różnic między grupami w ramach wykonanego porównania.

W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wyszczególnionych wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) tj. zakażeń ogółem, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, bólu głowy, bólu brzucha, wymiotów, nudności, zwiększenia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami. Ponadto w badaniu *GEMINI II* i *VISIBLE II* nie odnotowano żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Powyższe implikuje, że oceniane technologie wykazują porównywalny profil bezpieczeństwa.

⁴ W badaniu chorzy w grupie kontrolnej i badanej mogli stosować leczenie wspomagające, na które składały się aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne. Należy zatem mieć na uwadze, że schematami stosowanymi w rzeczywistości był WED w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z leczeniem standardowym.

	<p>PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE WED s.c. vs PLC⁵</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych kolejno w grupie WED s.c. i PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane: 8,4% vs 10,4%; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 19,3% vs 14,9%; • zdarzenia niepożądane: 73,5% vs 76,1%; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 4,0% vs 8,2%; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby: 1,1% vs 5,2%. <p>Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby, w przypadku których odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej.</p> <p>Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi było zwiększenie aktywności choroby ChLC oraz niedrożność jelita cienkiego. Obydwa te zdarzenia występowały ze zbliżoną częstością w grupie WED s.c. i w grupie PLC (odpowiednio: 3,7% vs 2,2% oraz 1,5% vs 0,4%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieczęściej niż u 0,7% chorych zarówno w grupie WED s.c. jak i PLC. Dla żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.</p> <p>Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w grupie WED s.c. zaliczono zwiększenie aktywności ChLC (13,1%), zapalenie nosogardzieli (9,1%) oraz ból brzucha (7,6%).</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>W dokumencie EMA 2020 określono, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Entyvio® w postaci podskórnej oceniono jako pozytywny.</p> <p>Korzyści obserwowane przy podawaniu podskórnym wedolizumabu we wskazaniach ChLC oraz WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (chorzy, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa) przewyższają ryzyko specyficzne dla tej drogi podania, które uważa się za możliwe do opanowania za pomocą rutynowych środków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane pochodzące z ChLP Entyvio®, FDA 2020, baz ADRReports 2021 i WHO UMC 2021, a także komunikatów PRAC.</p> <p>Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia wedolizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.</p>

⁵ W badaniu chorzy w grupie kontrolnej i badanej mogli stosować leczenie wspomagające, na które składały się aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne. Należy zatem mieć na uwadze, że schematami stosowanymi w rzeczywistości był WED w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z leczeniem standardowym.

WNIOSKI

Skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu zostało potwierdzone w wysokiej jakości badaniach klinicznych, czego efektem była refundacja leku w ramach Programu Lekowego „*Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD 10 K50)*”. Obecnie w ramach Programu Lekowego refundowana jest wyłącznie postać dożylna. Niniejsza analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem podawanym podskórnie a dożylnie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Dostępność wedolizumabu w postaci podskórnej zapewniłaby dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję leczenia podtrzymującego. Należy zauważyć, że leczenie farmakologiczne z podskórną drogą podania zapewnia wygodę chorym, lekarzom i opiekunom, eliminując czas, logistykę i obciążenie związane z infuzją dożylną leku.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Entyvio® w postaci podskórnej we wnioskowanym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Entyvio® (WED, wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) 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.

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 URPLWMIpB (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 Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa 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 leków⁶ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

⁶ 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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

3.3. Ocena jakości badań

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

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

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

W załączniku 7.7 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz interwencji badanej (wedolizumab). Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania dla WED s.c. jak i badania dla komparatora (WED i.v.), które mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego.

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, 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 it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to 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 wedolizumabu w postaci podskórnej w leczeniu chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do nazwy produktu leczniczego i substancji czynnej (Entyvio lub wedolizumabu) oraz ChLC.

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

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Porównanie bezpośrednie

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	Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniający kryteria włączenia do <i>Programu Lekowego B.32</i> . Do <i>Programu Lekowego B.32</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, definiowaną jako osiągnięcie wyniku w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.</p> <p>Komentarz: Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało brak badań przeprowadzonych w populacji ograniczonej do choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim. W związku z powyższym rozważano włączenie badań, w których uczestniczyli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	
Interwencja	<p>Wedolizumab podawany podskórnie jako leczenie podtrzymujące, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, w dawce 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie.</p> <p>Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).</p> <p>Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	Niezgodne z założeniami.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: Ocena leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ⁷	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
Publikacje pełnotekstowe		

⁷ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Komentarz: Ze względu na fakt, że WED s.c. jest stosowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym do analizy włączano jedynie badania, w których przedstawiono wyniki dla leczenia podtrzymującego.	Publikacje dotyczące wyłącznie indukcji.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nie oceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Porównanie pośrednie

W I. etapie przeglądu odnaleziono randomizowane badanie porównujące WED s.c. vs PLC. – badanie *VISIBLE II*. Powyższe implikuje, iż wspólną referencję dla porównania pośredniego WED s.c. vs WED i.v. może stanowić PLC (utożsamiane również jak leczenie standardowe, ponieważ w badaniu *VISIBLE II* dopuszczalne było jednoczesne stosowanie aminosalicylanów, azatiopryny, merkaptopuryny, kortykosteroidów). W związku z tym w celu wykonania porównania pośredniego poszukiwano badań RCT oceniających WED i.v. vs PLC.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniający kryteria włączenia do <i>Programu Lekowego B.32</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.32</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, definiowaną jako osiągnięcie wyniku w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.</p> <p>Komentarz: Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało brak badań przeprowadzonych w populacji ograniczonej do choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim. W związku z powyższym rozważano włączenie badań, w których uczestniczyli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodzące zapalenie jelita grubego.
Interwencje	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).</p> <p>Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	Niezgodne z założonymi
Komparator	<p>Placebo</p> <p>Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • parametry laboratoryjne; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: Ocena leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p> <p>Komentarz: Poszukiwano badań, dla których definicje punktów końcowych były zbieżne z definicjami punktów końcowych analizowanych w badaniu włączonym w I. etapie przeglądu.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania pogładowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne
	Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: Ze względu na fakt, że WED s.c. jest stosowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym do analizy włączano jedynie badania, w których przedstawiono wyniki dla leczenia podtrzymującego.	Publikacje dotyczące wyłącznie indukcyj.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 233 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 100 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 26 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy (po jednym dla nazwy handlowej i substancji czynnej);
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy (po jednym dla nazwy handlowej i substancji czynnej);
- stronę National Institutes of Health, na której odnaleziono 63 rekordy;
- stronę EU Clinical Trials Register, na której odnaleziono 39 rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji.

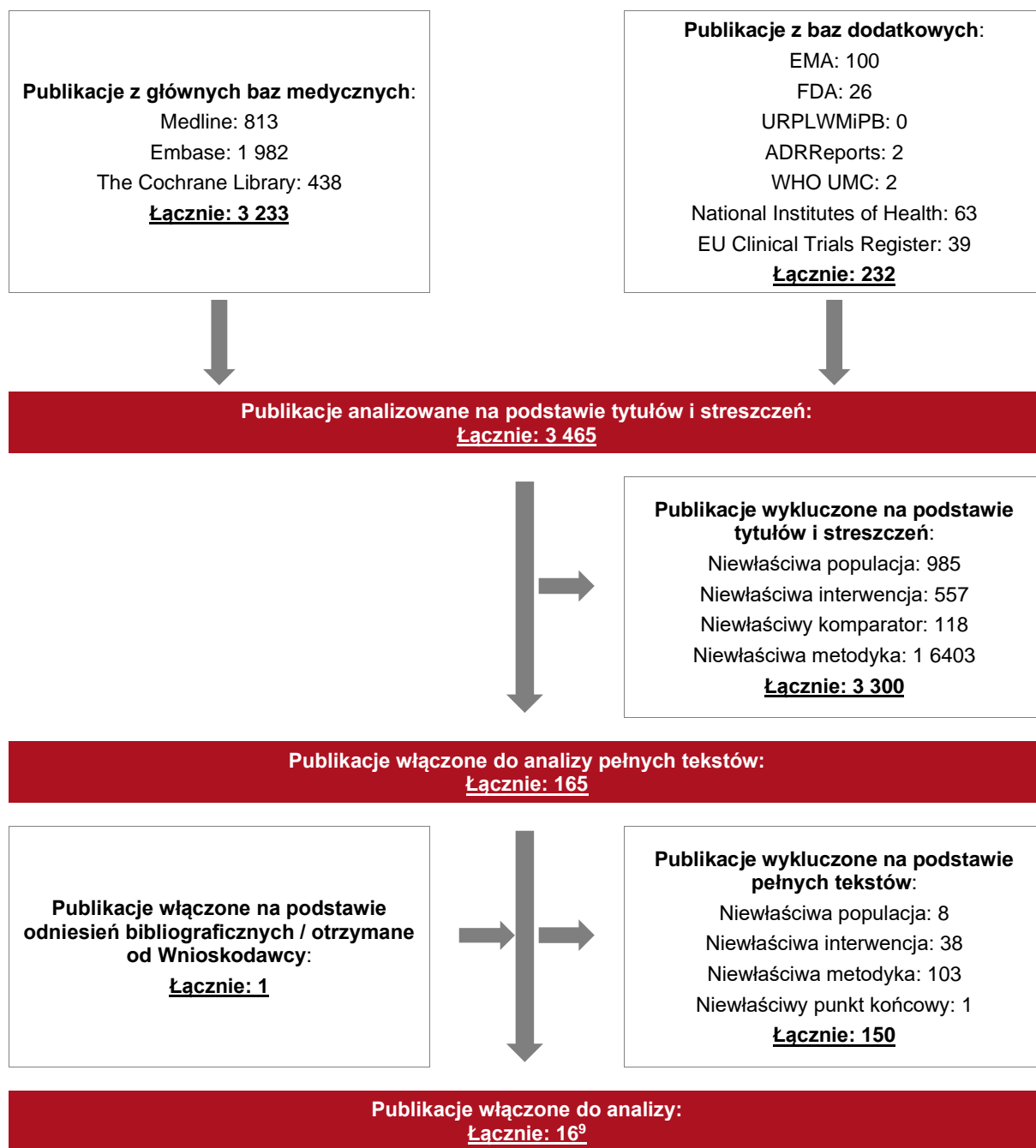
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 1). Strategia wyszukiwania została przeprowadzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno wyniki dla WED s.c., jak i badania dla komparatora (WED i.v.),

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

które mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego. W związku z powyższym proces selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w ramach jednego schematu PRISMA.

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



⁹ Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.51.2021.TG.6 z dnia 5 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 czerwca 2021 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia 1 badania pierwotnego włączonego w ramach uzupełniania.

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia do analizy populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono badania pierwotne. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla **WED s.c.**:

- **VISIBLE II** (*Vermeire 2021, dokument EMA 2020, dane ze strony clinicaltrials.com (NCT02611817), VISIBLE_protokół*) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. oraz PLC.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących WED s.c. vs WED i.v. wykonano II etap przeglądu systematycznego, w którym zidentyfikowano 1 badanie umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję:

- badanie **GEMINI II** (publikacje *Sandborn 2013, Sands 2017, dokument EMA 2014*) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED i.v. oraz PLC.

Do badania *VISIBLE II* i *GEMINI II* kwalifikowano chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI od 220 do 450 punktów), rozpoznaną co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania.

W badaniu *VISIBLE II* chorzy w otwartej fazie badania (faza indukcji) otrzymywali WED i.v. w 0. i 2 tyg. Chorzy, którzy w badaniu otwartym uzyskali odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu, kwalifikowali się do randomizacji do grupy WED s.c. lub PLC.

W badaniu *GEMINI II* randomizację przeprowadzono dwukrotnie – przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego oraz przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Ocena skuteczności leczenia indukcyjnego w badaniu *GEMINI II* miała miejsce po otrzymaniu 2 dawek (w 6. tygodniu), natomiast do leczenia podtrzymującego kwalifikowano chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 6. tygodniu, co jest zbieżne z metodyką badania *VISIBLE II*. W badaniu *GEMINI II* w ramach leczenia podtrzymującego chorzy otrzymywali WED i.v. (w dawce 300 mg co 8 tyg. lub co 4 tyg.) lub PLC. W celu przeprowadzenia porównania

pośredniego przedstawiono wyniki dla WED i.v. stosowanego co 8 tyg., ponieważ jest to dawkowanie zalecane jako podstawowe.

Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wyniki z badania:

- *VISIBLE II* dla grupy WED i.v./WED s.c. oraz WED i.v./PLC;
- *GEMINI II* dla grupy WED i.v./WED i.v. 8QW oraz WED i.v./PLC¹⁰.

Oznacza to, że grupa kontrolna (WED/PLC) z badania *GEMINI II* oceniana w czasie leczenia podtrzymującego, była leczona w czasie indukcji wedolizumabem w dwóch dawkach, co odpowiada w pełni grupie kontrolnej z badania *VISIBLE II*. Zbieżność badań pod względem metodyki zapewnia wysoką wiarygodność porównania pośredniego. W dalszej części dokumentu grupę badaną z badania *VISIBLE II* opisano jako WED s.c., a z badania *GEMINI II* jako WED i.v. Z kolei grupę kontrolną opisywano jako PLC.

W analizowanych badaniach w grupach badanych, jak i kontrolnych chorzy mogli stosować leczenie wspomagające, na które składały się: aminosalicylany, leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy, antybiotyki, probiotyki oraz leki przeciwbiegunkowe. W związku z tym należy zauważyć, że schematami stosowanymi w rzeczywistości był WED w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z leczeniem standardowym.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę wszystkich badań pierwotnych włączonych do analizy. Szczegółowa ocena krytyczna badań została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.5.

¹⁰ W badaniu *GEMINI II* była także grupa chorych, którzy zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i w leczeniu podtrzymującym przyjmowali placebo (PLC/PLC). Wyniki z tej grupy (PLC/PLC) nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, ponieważ grupa ta nie odpowiada schematowi leczenia w grupie kontrolnej z badania *VISIBLE II*

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie ¹¹	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹²	Interwencja (WED)	Komparator (PLC)
VISIBLE II (Vermeire 2021, <i>VISIBLE</i> protokół, <i>clinicaltrials.gov</i> (NCT02611817))	Badanie fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tygodnie (w tym 6 tyg. indukcji).	Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-450)	Leczenie podtrzymujące Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.: Grupa badana (WED s.c.): N=275 Grupa kontrolna (PLC): N=134	Leczenie indukcyjne: WED w dawce 300 mg i.v. w 0. i 2. tyg.; Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): WED s.c. co 2 tyg. (Q2W)	Leczenie indukcyjne: WED w dawce 300 mg i.v. w 0. i 2. tyg.; Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): PLC s.c. co 2 tyg.
						Leczenie wspomagające: Aminosalicylany (mesalamina), leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat), glikokortykosteroidy (np. prednizon, budezonid), antybiotyki (np. cyprofloksacyna, metronidazol), probiotyki (np. <i>Culturelle</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>), leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid i atropina + difenoksyilat)	
GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)	Badanie fazy III, randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione	Jadad: 5/5	52 tygodnie (w tym 6 tyg. indukcji).	Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Leczenie podtrzymujące Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.:	Leczenie indukcyjne: WED w dawce 300 mg i.v. w 0. i 2. tyg.; Leczenie podtrzymujące: (od 6. do 50. tyg.): WED 300 mg i.v. co 8 tyg. + PLC	Leczenie indukcyjne: WED w dawce 300 mg i.v. w 0. i 2. tyg.; Leczenie podtrzymujące:

¹¹ Szczegółową charakterystykę poszczególnych badań przedstawiono w Załączniku w rozdziale *Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy*

¹² Uwzględniono grupy, które analizowano w raporcie.

Badanie ¹¹	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹²	Interwencja (WED)	Komparator (PLC)
	(kohorta 1) i niezaślepienie (kohorta 2); klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>			(aktywność choroby według skali CDAI 220-450)	Grupa badana (WED i.v. Q8W): N=154; Grupa kontrolna (PLC): N=153;	i.v. co 4 tyg. (dla zachowania zaślepienia)	(od 6. do 50. tyg.): PLC i.v. co 4 tyg.
						Leczenie wspomagające: Aminosalicylany (mesalamina), leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat), glikokortykosteroidy, antybiotyki (np. cyprofloksacyna, metronidazol), probiotyki (np. <i>Culturelle</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>), leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid i atropina + difenoksylat)	

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 7.5. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

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 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *VISIBLE II* oraz *GEMINI II*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	<i>VISIBLE II</i> <i>GEMINI II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów. Oceny dokonywano w 52. tyg. (badanie <i>VISIBLE II</i> i <i>GEMINI II</i>).</p> <p>Skala CDAI składa się z 30 pytań, obejmujących 8 czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczbę wodnistych lub luźnych stolców; <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie bólów brzucha; • ogólne samopoczucie; • objawy pozajelitowe; • stosowanie leków przeciwbiegunkowych; <ul style="list-style-type: none"> • wartość hematokrytu; • masę ciała <p>na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku 0-600 punktów [Moćko 2016].</p> <p>W badaniach <i>VISIBLE II</i> oraz <i>GEMINI II</i> remisja kliniczna w 52 tyg. stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Im niższy wynik według skali CDAI, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji [EMA 2018].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Trwała remisja kliniczna	<i>VISIBLE II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio w 6. oraz 52. tyg. leczenia.</p> <p>W badaniu <i>VISIBLE II</i> trwała remisja kliniczna stanowiła eksploracyjny punkt końcowy.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>VISIBLE II</i> <i>GEMINI II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów definiowana jest jako remisja kliniczna z jednoczesnym zaprzestaniem stosowania kortykosteroidów, u chorych którzy stosowali kortykosteroidy na początku badania.</p> <p>W badaniach <i>VISIBLE II</i> oraz <i>GEMINI II</i> remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
Zwiększona odpowiedź kliniczna	<i>VISIBLE II</i> <i>GEMINI II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Zwiększona odpowiedź kliniczna zdefiniowana została jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów w 52 tyg. leczenia względem wartości początkowej.</p> <p>Zwiększona odpowiedź kliniczna to drugorzędowy punkt końcowy w badaniach <i>VISIBLE II</i> i <i>GEMINI II</i>.</p>	<p>Im niższy wynik według skali tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym [EMA 2018].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stężenie kalprotektyny w kale	<i>VISIBLE II</i>	<p>Stężenie kalprotektyny w kale, stanowiące dodatkowy punkt końcowy, uznaje się za swoisty marker oznaczania aktywności zapalnej w jelicie u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p>Obecnie zalecanym punktem odcięcia do oznaczania kalprotektyny w kale jako wynik nieprawidłowy to 50 µg kalprotektyny/g kału (tj. wartości poniżej 50 µg/g uznaje się za prawidłowe). Jeśli celem leczenia jest jedynie remisja histologiczna, za wartość graniczną należy przyjąć stężenia niższe niż 250 µg/g [Eder 2018].</p> <p>W badaniu <i>VISIBLE II</i> mierzono częstość występowania kalprotektyny w kale ≤250 µg/g.</p> <p>W badaniu <i>VISIBLE II</i> stężenie kalprotektyny w kale stanowiło dodatkowy punkt końcowy.</p>	<p>Niższy wynik parametrów tj. stężenie kalprotektyny w stolcu, stężenie CRP świadczy o redukcji stanu zapalnego w organizmie – wyższej skuteczności leczenia.</p>	<p>Oceniane parametry biochemiczne tj. stężenie CRP, stężenie kalprotektyny stanowią ważne markery stanu zapalnego błony śluzowej jelit, na podstawie których oceniane jest ryzyko wystąpienia krótkoterminowego nawrotu choroby [Kakkar 2011, Tibble 2000].</p> <p>Stężenie kalprotektyny w kale jest parametrem specyficznym dla procesów zapalnych jelita [Klenske 2019].</p> <p>Obniżenie stężenia kalprotektyny w ostrej fazie leczenia poniżej 150 µg/g uznaje się za pożądany efekt terapii, jednakże w ChLC parametr ten ma mniejsze znaczenie w ocenie aktywności choroby niż w WZJG [Costa 2004].</p> <p>Wysokie stężenie CRP (powyżej 53 mg/l) zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u chorych z ChLC [Henriksen 2008].</p>
Stężenie CRP	<i>VISIBLE II</i>	<p>Białko CRP to białko ostrej fazy, będące markerem nasilenia stanu zapalnego. Zmiany stężenia CRP zwykle odzwierciedlają dynamikę procesu zapalnego, a jego powrót do wartości prawidłowych wskazuje na wygaśnięcie zapalenia.</p> <p>Referencyjny zakres stężeń CRP wynosi 0,08-3,1 mg/l. Za punkt odcięcia ostrej fazy przyjmuje się zazwyczaj 10 mg/l [Szczeklik 2020].</p> <p>Obniżenie stężenia CRP definiowane jest jako obniżenie stężenia CRP poniżej górnego poziomu normy (<5 mg/l).</p> <p>W badaniu <i>VISIBLE II</i> zmianę stężenia CRP oceniano u chorych z podwyższonym stężeniem CRP na początku badania (wartość początkowa: 2,87 mg/l).</p>		
Wynik w skali CDAI	<i>VISIBLE II</i>	<p>Skala CDAI</p> <p>Skala CDAI składa się z 30 pytań, obejmujących 8 czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczbę wodnistych lub luźnych stolców; • nasilenie bólów brzucha; 	<p>Im niższy wynik według skali CDAI, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ogólne samopoczucie; objawy pozajelitowe; stosowanie leków przeciwbiegunkowych; wartość hematokrytu; masę ciała <p>na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku 0-600 punktów [Moćko 2016].</p>		
PRO2 (ang. <i>patient reported outcome; two item, punkty końcowe zgłaszane przez chorych</i>)	VISIBLE II	<p>PRO2 składają się ze zgłaszanych przez chorych danych dot. bólu brzucha i częstości oddawania stolca. W badaniu mierzono częstość występowania wyniku PRO2 ≤ 8 pkt.</p>	Im niższy wynik tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Wyniki PRO2 i PRO3 są skorelowane ze stopniem aktywności choroby wg skali CDAI. Wyniki wg CDAI wynoszące 150, 220 i 450 punktów skorelowane są z następującymi wynikami PRO2: 8, 14 i 34 punktów, natomiast w przypadku PRO3 jest to odpowiednio 150, 220 i 450 punktów w skali CDAI i 13, 22 i 53 punktów PRO3 [Khanna 2015]. Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie można wyciągnąć wniosek, że o istotności klinicznej świadczy uzyskanie wyniku ≤ 8 punktów w odniesieniu do PRO2 i ≤ 13 punktów w odniesieniu do PRO3.</p> <p>W ramach PROs powinno analizować się domeny istotne dla analizowanej choroby. Wyniki zgromadzone dzięki analizie PROs mogą dostarczyć danych na temat punktów końcowych, takich jak ból, które</p>
PRO3 (ang. <i>patient reported outcome; three item, punkty końcowe zgłaszane przez chorych</i>)	VISIBLE II	<p>PRO3 składają się ze zgłaszanych przez chorych danych dot. bólu brzucha, częstości oddawania stolca i samopoczucia ogółem. W badaniu mierzono częstość występowania wyniku PRO3 ≤ 13 pkt.</p>	Im niższy wynik tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				są trudne do wykrycia stosując testy kliniczne [AOTMiT 2019].
Częstość oddawania stolca i występowania bólu brzucha	VISIBLE II	<p>Częstość oddawania stolca i występowania bólu brzucha zdefiniowano jako częstość ww. zdarzeń zgłaszanych przez chorych w ciągu dnia (średnia dzienna liczba oddawanych stolców).</p> <p>W badaniu mierzono częstość oddawania stolca $\leq 1,5$ razy dziennie oraz występowania bólu brzucha ≤ 1 raz dziennie.</p>	Mniejsza częstość występowania biegunek oraz bólu brzucha świadczy o skuteczności leczenia.	<p>Biegunka występuje u ok. 70-90% chorych z ChLC, natomiast ból brzucha należy do głównych objawów tej choroby [Kosińska 2006]. Analiza regresji wykazała, że optymalnymi punktami odcięcia pozwalającymi stwierdzić wystąpienie remisji klinicznej wg skali CDAI jest częstość oddawania stolca wynosząca $\leq 1,5$ razy dziennie i ból brzucha występujący ≤ 1 raz dziennie [Khanna 2015].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że częstość oddawania stolca i bólu brzucha jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Jakość życia				
Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	VISIBLE II	<p>Kwestionariusz IBDQ (kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit) jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 32 pytania, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7-punktową skalę Likerta (1 punkt oznacza najgorszą jakość, 7 punktów oznacza najlepszą jakość). Ocenie poddane są 4 domeny: objawy ze strony jelit, objawy, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi 32-224 punktów.</p> <p>Ocena jakości życia stanowiła w badaniu VISIBLE II dodatkowy punkt końcowy.</p>	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Zwiększenie całkowitego wyniku o ≥ 16 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna [Huoponen 2020].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena na podstawie kwestionariusza WPAI-CD	VISIBLE II	<p>Kwestionariusz WPAI-CD składa się z 6 części obejmujących 4 kategorie: absenteizm (liczba opuszczonych dni roboczych przez osoby pracujące z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni), prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni), ogólną utratę wydajności pracy (utrata produktywności wynikającej z nieobecności w pracy oraz obniżonej produktywności obecnego pracownika z powodu choroby – połączenie absenteizmu i prezenteizmu) oraz upośledzenie aktywności (upośledzenie w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni) [Reilly 2008].</p> <p>Ocena jakości życia stanowiła w badaniu VISIBLE II dodatkowy punkt końcowy.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym upośledzeniu i większej produktywności.	Zmiana o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej jest uznawana za istotną zmianę w zakresie wzrostu wydajności pracy [Sandborn 2008_ab, ab.konf. D’Haens 2020].
Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D-VAS	VISIBLE II	<p>Kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem służącym do ogólnej oceny jakości życia i składa się z 5 części obejmujących następujące kategorie: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, które są oceniane na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty).</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-VAS stanowi drugą część kwestionariusza EQ-5D, służącego do ogólnej oceny jakości życia. EQ-5D-VAS to wizualna 20 cm skala analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy). Wynik w skali VAS podawany jest osobno.</p> <p>Ocena jakości życia stanowiła w badaniu VISIBLE II dodatkowy punkt końcowy.</p>	EQ-5D-VAS Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Zmniejszenie punktacji ogólnej w skali EQ-VAS oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia [ab. konf. D’Haens 2020].
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	VISIBLE II GEMINI II	<p>Profil bezpieczeństwa oceniano w badaniach VISIBLE II i GEMINI II.</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem służącym do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych</p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>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 postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 	<p>do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 5 – śmiertelny. • Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		

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:

- 8 publikacji EMA [EMA 2020, ChPL Entyvio®, PRAC 2020, PRAC 2018, PRAC 2017, PRAC 2016a, PRAC 2016, PRAC 2015];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2021];
- 1 publikację FDA [FDA 2020];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2021].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy opisujące badania kliniczne, które jeszcze nie rozpoczęły rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.2.

3.7. Ocena homogeniczności

Homogeniczność badań *VISIBLE II* i *GEMINI II* oceniono jako **wysoką**. Na podstawie większości ocenianych domen stwierdzono, iż charakteryzują się one spójną charakterystyką populacji. Odsetek chorych rasy białej oraz wiek chorych w badaniu *VISIBLE II* i *GEMINI II* określono jako porównywalny. Z kolei liczba chorych w grupie badanej była wyższa w przypadku badania *VISIBLE II*, natomiast liczba chorych w grupie kontrolnej była zbliżona w obu porównywanych badaniach.

Kryteria włączenia do badania *VISIBLE II* i *GEMINI II* byłyby zbieżne, ponieważ obejmowały chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, definiowaną jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 450 punktów. Zarówno w badaniu *VISIBLE II* i *GEMINI II* ChLC powinna zostać rozpoznana co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do analizowanej populacji.

Nie zidentyfikowano rozbieżności w odniesieniu do metodyki oraz definicji porównywanych punktów końcowych. Szczegółowe zestawienie definicji punktów końcowych przedstawiono w Rozdziale 3.6.2.1.

Zestawienia danych, na podstawie których dokonano oceny homogeniczności badań włączonych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 5.
Ocena homogeniczności badań *VISIBLE II* i *GEMINI II*

Parametr		<i>VISIBLE II</i>		<i>GEMINI II</i>	
		Chorzy biorący udział w leczeniu podtrzymującym			
		WED i.v./WED s.c.	WED i.v./PLC	WED i.v./WED i.v. 8QW	WED i.v./PLC
POPULACJA	Liczba chorych	275	134	154	153
	Mężczyźni (%)	157 (57,1)	66 (49,3)	68 (44,2)	72 (47,1)
	Wiek, średnia (SD) [lata]	38,2 (13,85)	36,1 (12,93)	35,1 (12,2)	37,3 (12,0)
	Rasa biała (%)	250 (90,9)	124 (92,5)	136 (88,3)	140 (91,5)
	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	74,08 (18,994)	69,79 (18,103)	68,5 (18,6)	69,0 (18,2)
	Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	54 (19,6)	26 (19,4)	48 (31,2)	48 (31,4)
	Wcześniejsze stosowanie ≥ 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)	168 (61,1) ¹³	71 (53,0) ¹⁴	88 (57,1)	82 (53,6)
	Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów, n (%)	95 (34,5)	44 (32,8)	59 (38,3)	56 (36,6)
INTERWENCJA		Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): WED s.c. co 2 tyg. (Q2W)		Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): WED 300 mg i.v. co 8 tyg.*	
KOMPARATOR		Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): PLC s.c. co 2 tyg.		Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): PLC i.v. co 4 tyg.	
LECZENIE WSPOMAGAJĄCE		Aminosalicylany (mesalamina), leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat), glikokortykosteroidy (np. prednizon, budezonid), antybiotyki		Aminosalicylany (mesalamina), leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat), glikokortykosteroidy, antybiotyki (np. cyprofloksacyna,	

¹³ wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego w abstrakcie konferencyjnym *Vermeire 2020*

¹⁴ wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego w abstrakcie konferencyjnym *Vermeire 2020*

Parametr		VISIBLE II		GEMINI II	
		Chorzy biorący udział w leczeniu podtrzymującym			
		WED i.v./WED s.c.	WED i.v./PLC	WED i.v./WED i.v. 8QW	WED i.v./PLC
		(np. cyprofloksacyna, metronidazol), probiotyki (np. <i>Culturelle</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>), leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid i atropina + difenoksyilat)		metronidazol), probiotyki (np. <i>Culturelle</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>), leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid i atropina + difenoksyilat)	
METODYKA	Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (randomizacja miała miejsce po ukończeniu okresu indukcji)		Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (randomizacja miała miejsce po ukończeniu okresu indukcji)	
	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i> ; Skala Jadad: 5/5		Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i> ; Skala Jadad: 5/5	
	Okres obserwacji	52 tyg. (w tym 6 tyg. indukcji)		52 tyg. (w tym 6 tyg. indukcji)	
	Liczba ośrodków	194		285	

*+PLC i.v., ponieważ zgodnie z protokołem do badania GEMINI II, w celu zachowania zaślepienia wszyscy chorzy otrzymywali infuzje co 4 tygodnie w ramach leczenia podtrzymującego

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 [APD Entyvio®]* 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 7.8);
- nie ekstrahowano wyników dotyczących okresu indukcji, ponieważ wnioskowaną interwencję stanowi WED s.c., który jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w fazie podtrzymującej leczenia;
- nadrzędne źródło danych stanowiła publikacja pełnotekstowa *Vermeire 2021*, w przypadku brakujących / uzupełniających danych wykorzystywano informacje zawarte w dokumencie *EMA 2020* (dokument EMA uznano za wiarygodne źródło informacji, ponieważ stanowi on podstawę rejestracji leku w Unii Europejskiej) oraz dane ze strony *clinicaltrials.gov*;
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego (dane cząstkowe dla pośrednich okresów obserwacji nie zostały uwzględnione). Punkty końcowe analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- w badaniu *VISIBLE II* dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności tj. różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według czynników uwzględnionych podczas randomizacji: jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, stanu remisji klinicznej w 6. tygodniu, wcześniejszego niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa / wcześniejszej ekspozycji na leczenie inhibitorami TNF-alfa lub jednoczesnego stosowania leków immunomodulujących. Jeśli liczba chorych u których wystąpił/nie wystąpił dany punkt końcowy wyniosła ≤ 5 zastosowano test Fishera. W ramach analizy przedstawiono różnicę między grupami (parametr RD) wraz z przedziałami ufności opublikowanymi przez autorów badania, przy czym samodzielnie dokonano obliczeń parametrów NNH/NNT w oparciu o opublikowany parametr RD. Jedynie w przypadku braku parametru RD dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów wykorzystując program RevMan 5.3 – wówczas obliczano także

wartość parametru OR. W pozostałych przypadkach odstąpiono od obliczania wartości parametru OR, ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD. Analogiczne podejście zastosowano w przypadku badania *GEMINI II*;

- w dokumencie *EMA 2020* przedstawiona została wartość RD wyrażona w % np. RD=70%. W celu ujednoczenia jednostek dla wszystkich wyników w raporcie przedstawiono wartość RD jako stosunek ryzyka, ale nie wyrażony w % np. RD=0,7;
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;
- nie ekstrahowano danych przedstawionych jedynie dla jednej grupy chorych (brak danych dla drugiej grupy), łącznie dla dwóch grup (bez rozróżnienia grupy stosującej WED s.c. i PLC) lub przedstawionych łącznie dla ChLC i WZJG (analiza zbiorcza bez wyodrębnienia wyników dla chorych z ChLC);
- wyniki dot. remisji klinicznej oraz zwiększonej odpowiedzi klinicznej dla podgrup chorych zostały zaprezentowane w postaci *forest-plot* opublikowanych w publikacji *Vermeire 2021* (załączniki 7.1.1 i 7.1.2);
- odstąpiono od analizy danych post-hoc, przeprowadzonej dla chorych z populacji PPS (ang. *per-protocol set* – populacja zgodna z protokołem) z wyłączeniem 18 chorych, którzy nie spełnili kryteriów odpowiedzi klinicznej i którzy zostali randomizowani do przyjmowania leczenia podtrzymującego. Należy jednak podkreślić, że wyniki tej analizy były zasadniczo zgodne z wynikami zgromadzonymi dla populacji ogółem biorącej udział w badaniu *VISIBLE II*;
- w związku z brakiem danych liczbowych w przypadku punktu końcowego dot. wyniku wg skali CDAI w analizie umieszczono wyłącznie wykres średniej zmiany wyniku względem wartości początkowej w funkcji czasu. Odstąpiono tym samym od odczytu wartości liczbowych z wykresów ze względu na związane z tym ryzyko błędnego odczytu;
- do porównania pośredniego z badania *GEMINI II* wykorzystano dane wyłącznie dla grupy leczonej schematem WED i.v. → WED i.v. Q8W;

- porównanie pośrednie dla oceny skuteczności przeprowadzono w populacji ogólnej oraz w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa i chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa;
- porównanie pośrednie dla oceny bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ogólnej;
- w porównaniu pośrednim dla oceny bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane z głównych kategorii zdarzeń tj. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem itp., a także zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI) wg klasyfikacji układów i narządów (SOC);
- odstąpiono od analizy trwałej remisji klinicznej w ramach porównania pośredniego w związku z różnicami w definicji ww. punktu końcowego w badaniach *VISIBLE II* i *GEMINI II* (w badaniu *VISIBLE II* trwała remisja kliniczna definiowana była jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio w 6. oraz 52. tyg. leczenia, natomiast w badaniu *GEMINI II* jako stan remisji klinicznej stwierdzony podczas $\geq 80\%$ ocen przeprowadzonych w trakcie trwania badania, w tym w 52. tyg. leczenia);
- odstąpiono od analizy zmiany stężenia CRP w ramach porównania pośredniego w związku z odmiennym sposobem prezentowania wyników w badaniach *VISIBLE II* i *GEMINI II* (w badaniu *VISIBLE II* ww. punkt końcowy przedstawiono w populacji chorych z podwyższonym stężeniem CRP na początku badania jako zmiana w 52 tyg. leczenia obejmująca wyłącznie okres leczenia podtrzymującego, natomiast w badaniu *GEMINI II* jako zmiana w 52 tyg. leczenia obejmująca łącznie okres indukcji i podtrzymania lub jako zmiana w 6 tyg. (0 i 2 tyg.) obejmująca wyłącznie okres leczenia indukcyjnego);
- w przypadku jakości życia odstąpiono od wykonywania porównania pośredniego, ponieważ jakość życia z badania *VISIBLE II* została przedstawiona wyłącznie na wykresach oraz nie przedstawiono wartości przedziałów ufności.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *VISIBLE II* i *GEMINI II* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.7.

Dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego w badaniu *GEMINI II* i *VISIBLE II* określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *VISIBLE II* i *GEMINI II* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	
	<i>GEMINI II</i>	<i>VISIBLE II</i>
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Indukcja: randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji;</p> <p>Leczenie podtrzymujące: randomizację prowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS, ang. <i>interactive web response system</i>).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	<p>Randomizację przeprowadzono centralnie.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Randomizację przeprowadzono centralnie.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
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)	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
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	<p>Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT¹⁵. Liczba chorych utraconych z badania w fazie indukcyjnej 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</p>	<p>Analizę przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>) obejmującej wszystkich chorych przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Chorzy, którzy otrzymali jedynie leczenie indukcyjne WED i.v. i nie zostali</p>

¹⁵ populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Domena	Badanie	
	GEMINI II	VISIBLE II
każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	(52,6%) chorych, z grupy otrzymującej WED co 4 tyg. 72 (46,8%) chorych, a grupy PLC 106 (71,6%) chorych. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	zrandomizowani do fazy podtrzymującej zostali wykluczeni z populacji FAS. W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy WED s.c. 107 (38,9%) chorych, a grupy PLC 62 (45,9%) chorych. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W badaniu *VISIBLE II* dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności tj. różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według czynników uwzględnionych podczas randomizacji: jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, stanu remisji klinicznej w 6. tygodniu, wcześniejszego niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa / wcześniejszej ekspozycji na leczenie inhibitorami TNF-alfa lub jednoczesnego stosowania leków immunomodulujących. Jeśli liczba chorych u których wystąpił/nie wystąpił dany punkt końcowy wyniosła ≤ 5 zastosowano test Fishera. W ramach analizy przedstawiono różnicę między grupami (parametr RD) wraz z przedziałami ufności opublikowanymi przez autorów badania, przy czym samodzielnie dokonano obliczeń parametrów NNH/NTT w oparciu o opublikowany parametr RD. Odstąpiono w tym przypadku od obliczania parametru OR ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD. Autorzy analizy przedstawili wartości RD dla wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

Analogicznie podejście zastosowano w przypadku badania *GEMINI II*. W badaniu *GEMINI II* dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności również analizowano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według czynników: jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa, wcześniejszego stosowania terapii immunomodulującej oraz rodzaju kohorty podczas fazy indukcji (kohorta 1 lub kohorta 2). Autorzy analizy przedstawili wartości RD dla wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

Samodzielne obliczanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Jedynie w przypadku braku parametru RD w publikacji dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów tj. RD, OR wykorzystując program RevMan 5.3 tj. dla dodatkowych punktów końcowych oraz oceny bezpieczeństwa.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie

było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

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

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

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

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

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [Wells 2009].

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
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 WED i.v. w porównaniu z WED s.c. – porównanie pośrednie

Ocenę skuteczności WED s.c. względem komparatora WED i.v. podczas leczenia podtrzymującego przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *VISIBLE II* (WED s.c. vs PLC) z wynikami badania *GEMINI II* (WED i.v. vs PLC). Na podstawie powyższych badań możliwe było przeprowadzenie porównania w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj.:

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

Podstawową analizę przeprowadzono w oparciu o pełne populacje chorych w badaniach. Natomiast dodatkowo zaprezentowano wyniki dla podgrup chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Okres obserwacji w badaniach *VISIBLE II* i *GEMINI II* trwał 52 tygodnie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Remisja kliniczna

Ocena efektów leczenia podtrzymującego wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy między WED s.c. i WED i.v. w ocenie częstości uzyskania remisji klinicznej w populacji ogólnej dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. Różnicy istotnej statystycznie nie odnotowano również w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tyg.

Punkt końcowy	VISIBLE II (Vermeire 2021)				GEMINI II (Sandborn 2013)				Wynik porównania pośredniego				
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna	Populacja ogólna												
	132 (48,0)	275	46 (34,3)	134	0,137 (0,038; 0,237)	60 (39,0)	154	33 (21,6)	153	0,17 (0,07; 0,27)	-0,033 (-0,1741; 0,1081)	n/d	NIE
	VISIBLE II (Vermeire 2021)				GEMINI II (Sands 2017)				Wynik porównania pośredniego				
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)*	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa												
	52 (48,6)	107	27 (42,9)	63	0,043 (-0,116; 0,203)	34 (51,5)	66	19 (26,8)	71	0,248 (0,089; 0,406)	-0,205 (-0,4299; 0,0199)	n/d	NIE
	VISIBLE II (Vermeire 2021)				GEMINI II (Sands 2017)				Wynik porównania pośredniego				
	WED		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)*	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa													
70 (46,4)**	151	17 (28,8)	59	0,176 (0,038; 0,314)	23 (28,0)	82	10 (12,8)	78	0,152 (0,030; 0,275)	0,024 (-0,1605; 0,2085)	n/d	NIE	

*wartości wskazane przez autorów publikacji

**odsetek chorych podany w opisie zamieszczonym w dokumencie EMA 2020 wynosi 45,4%, natomiast w tabeli przedstawiającej wyniki w podziale na podgrupy odsetek ten jest zgodny z przedstawionym, czyli wynosi 46,4%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.11.1. Zwiększona odpowiedź kliniczna

Porównanie pośrednie wskazało na brak różnic istotnych statystycznie dla WED s.c. względem WED i.v. w ocenie częstości uzyskania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w 52 tyg. zarówno dla populacji ogólnej, jak i dla populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w 52. tyg.

Punkt końcowy	VISIBLE II (Vermeire 2021)					GEMINI II (Sandborn 2013, Sands 2017)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zwiększona odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)	Populacja ogólna												
	143 (52,0)	275	60 (44,8)	134	0,073 (-0,030; 0,175)	67 (43,5)**	154	46 (30,1)	153	0,13 (0,03; 0,24)	-0,057 (-0,2037; 0,0897)	n/d	NIE
	VISIBLE II (EMA 2020)					GEMINI II (Sands 2017)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)*	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa												
	58 (54,2)	107	30 (47,6)	63	0,044 (-0,116; 0,203)	40 (60,6)	66	27 (38,0)	71	0,226 (0,063; 0,389)	-0,182 (-0,4101; 0,0461)	n/d	NIE
	VISIBLE II (EMA 2020)					GEMINI II (Sands 2017)					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)*	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa													
74 (49,0)	151	27 (45,8)	59	0,032 (-0,118; 0,182)	24 (29,3)	82	16 (20,5)	78	0,088 (-0,046; 0,221)	-0,056 (-0,2568; 0,1448)	n/d	NIE	

*wartości wskazane przez autorów publikacji

**obliczenia własne na podstawie odsetka chorych przedstawionego w publikacji

3.11.1. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W populacji ogólnej oraz subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa i chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wykazano brak znamienych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tygodniu.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tyg.

Punkt końcowy	VISIBLE II (Vermeire 2021)				GEMINI II (Sandborn 2013, Sands 2017)				Wynik porównania pośredniego				
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	Populacja ogólna												
	43 (45,3)	95	8 (18,2)	44	0,271 (0,119; 0,423)	26 (31,7)**	82	13 (15,9)	82	0,16 (0,03; 0,29)	0,111 (-0,0890; 0,3110)	n/d	NIE
	VISIBLE II (Vermeire 2021)				GEMINI II (Sands 2017)				Wynik porównania pośredniego				
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)*	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa												
	16 (41,0)	39	4 (18,2)	22	0,228 (-0,032; 0,468)	15 (39,5)	38	11 (27,5)	40	0,120 (-0,088; 0,328)	0,108 (-0,2172; 0,4332)	n/d	NIE
	VISIBLE II (Vermeire 2021)				GEMINI II (Sands 2017)				Wynik porównania pośredniego				
	WED		PLC		RD (95% CI)*	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)*	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa													
24 (46,2)	52	3 (15,0)	20	0,312 (0,052; 0,545)	10 (24,4)	41	0 (0,0)	38	0,244 (0,024; 0,451)	0,068 (-0,2581; 0,3941)	n/d	NIE	

*wartości wskazane przez autorów publikacji

**obliczenia własne na podstawie odsetka chorych przedstawionego w publikacji

3.12. Ocena skuteczności WED s.c. w porównaniu z PLC na podstawie badania RCT

Skuteczność stosowania WED s.c. w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI od 220 do 450) oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą PLC – *VISIBLE II*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 52 tygodni.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*) obejmującej wszystkich chorych włączonych do badania *VISIBLE II*, czyli chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem i.v. podawanym w fazie indukcji i otrzymali wedolizumab s.c. w ramach terapii podtrzymującej.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- **pierwszorzędowych:**
 - remisja kliniczna;
- drugorzędowych:
 - zwiększona odpowiedź kliniczna;
 - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- dodatkowych:
 - trwała remisja kliniczna;
 - stężenie kalprotektyny w kale;
 - jakość życia.

W części głównej raportu zaprezentowano wyniki dla populacji FAS, a dodatkowe wyniki w podgrupach w Załączniku 7.1.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

3.12.1. Remisja kliniczna

Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *VISIBLE II* pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisję kliniczną odnotowano u 48%

chorych w grupie WED s.c. oraz u 34,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** na korzyść badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna (CDAI ≤150)									
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	132 (48,0)	275	46 (34,3)	134	0,137 (0,038; 0,237)	8 (5; 27)	TAK p=0,008

*wartości wskazane przez autorów publikacji

3.12.2. Zwiększona odpowiedź kliniczna

W badaniu *VISIBLE II* zwiększoną odpowiedź kliniczną, stanowiącą pierwszy drugorzędowy punkt końcowy¹⁶, odnotowano u 52,0% chorych z grupy WED s.c. oraz u 44,8% chorych z grupy PLC. Nie odnotowano w badaniu istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

¹⁶ W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa popełnienia błędu pierwszego rodzaju w zakresie oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, wnioskowanie statystyczne dla pierwszego drugorzędowego punktu końcowego zostało przeprowadzone tylko wtedy, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy był statystycznie istotny

Tabela 12.
Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Zwiększona odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)									
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	143 (52,0)	275	60 (44,8)	134	0,073 (-0,030; 0,175)	n/d	NIE p=0,167

*wartości wskazane przez autorów publikacji

3.12.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W badaniu *VISIBLE II* w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano także częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów¹⁷. W grupie chorych stosujących WED s.c. w ramach leczenia podtrzymującego remisja kliniczna wystąpiła u 45,3% chorych, natomiast w grupie chorych zrandomizowanych do grupy PLC – u 18,2% chorych. Przedstawiona przez autorów badania p-wartość stanowi wartość nominalną.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

¹⁷ Zgodnie z zasadami analizy statystycznej przyjętej przez autorów badania, dla drugiego drugorzędowego punktu końcowego, czyli remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów przeprowadzono testowanie statystyczne tylko wtedy, gdy pierwszy drugorzędowy punkt końcowy był statystycznie istotny. W związku z tym, iż pierwszy drugorzędowy punkt końcowy nie był znamieny statystycznie, nie przeprowadzono wnioskowania statystycznego, a p-wartość stanowi jedynie wartość nominalną (przeprowadzono testy hierarchiczne)

Tabela 13.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)**	NNT (95% CI)	p-nominalne***
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna (CDAI ≤150) bez konieczności stosowania kortykosteroidów*									
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	43 (45,3)	95	8 (18,2)	44	0,271 (0,119; 0,423)	4 (3; 9)	p=0,002

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

**wartości wskazane przez autorów publikacji

***zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania p-nominalnego nie brano pod uwagę przy określaniu istotności statystycznej. W związku z powyższym odstąpiono od określenia istotności statystycznej, przy czym obliczono wartość NNT jeśli przedział ufności nie zawierał wartości 0.

3.12.4. Trwała remisja kliniczna

W populacji ogólnej trwała remisja kliniczna, definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów w 6. i 52. tyg. leczenia, występowała częściej w grupie stosującej WED s.c. w porównaniu do grupy stosującej placebo (28,0% vs 22,4%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Częstość występowania trwałej remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)**	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Trwała remisja kliniczna*									
<i>VISIBLE II (EMA 2020)</i>	Ogółem	52 tyg.	77 (28,0)	275	30 (22,4)	134	0,056 (-0,027; 0,139)	n/d	NIE

*zdefiniowana jako remisja kliniczna odnotowana w 6. i 52. tyg. leczenia

**wartości wskazane przez autorów publikacji

3.12.5. Stężenie kalprotektyny w kale

Kalprotektyna w kale ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ w 52. tyg. występowała częściej w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (60,5% vs 31,7%). Osiągnięcie niższego stężenia kalprotektyny w stolcu, świadczy o redukcji stanu zapalnego. W związku z powyższym różnica między grupami świadczy na korzyść grupy badanej (różnica była **istotna statystycznie**).

Wyniki obserwowane w 6. i 52. tyg. leczenia wedolizumabem wskazują na duży przyrost odsetka chorych, u których stężenie kalprotektyny w kale wynosiło ≤ 250 $\mu\text{g/g}$. Na początku badania stężenie kalprotektyny w kale ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ odnotowano jedynie u 18,6% chorych, w 6. tyg. u 34,1% chorych, natomiast w 52. tyg. u 60,5% chorych w grupie WED s.c. Wskazuje to na wysoką skuteczność wedolizumabu podawanego podskórnie. Podobnej tendencji nie zaobserwowano w grupie otrzymującej placebo. Między 6. i 52. tyg. odnotowano spadek odsetka chorych, u których stężenie kalprotektyny w kale wynosiło ≤ 250 $\mu\text{g/g}$, co świadczy o zmniejszeniu odsetka chorych z redukcją stanu zapalnego. W grupie placebo stężenie kalprotektyny w kale wynoszące ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ odnotowano u 18,9%, 33,9% i 31,7% odpowiednio na początku badania oraz w 6. i 52. tyg. leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Stężenie kalprotektyny w kale

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Kalprotektyna w kale ≤250 µg/g										
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	92 (60,5)	152	20 (31,7)	63	3,30 (1,77; 6,14)	0,29 (0,15; 0,43)	4 (3; 7)	TAK
Kalprotektyna w kale >250 – ≤500 µg/g										
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	18 (11,8)	152	10 (15,9)	63	0,71 (0,31; 1,64)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	NIE
Kalprotektyna w kale >500 µg/g										
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	42 (27,6)	152	33 (52,4)	63	0,35 (0,19; 0,64)	-0,25 (-0,39; -0,11)	n/d	NIE

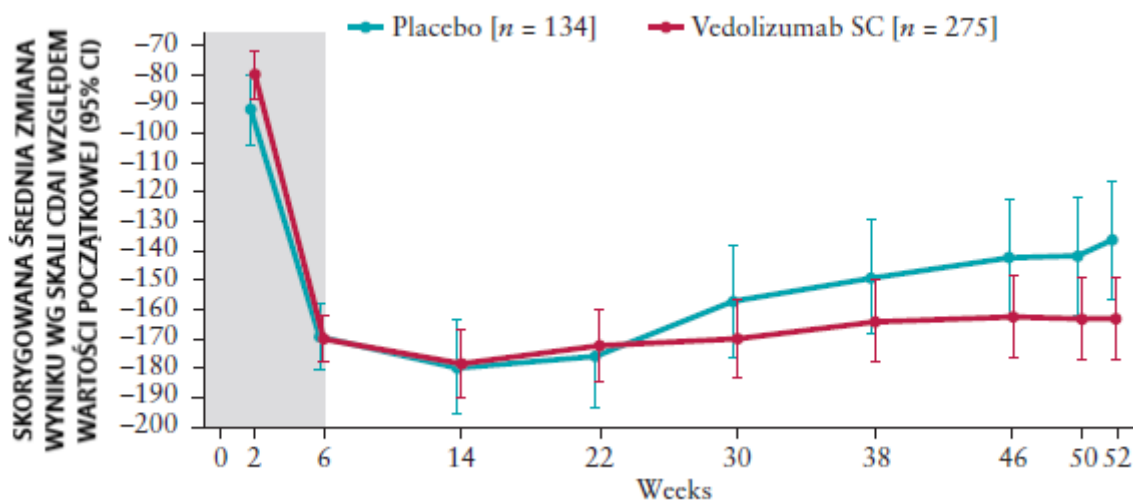
3.12.6. Wynik wg skali CDAI

U chorych otrzymujących WED s.c. po indukcyjnym leczeniu WED i.v. raportowano większą poprawę wyniku w skali CDAI w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo w czasie leczenia podtrzymującego.

Zmiana wyniku wg skali CDAI w czasie została zaprezentowana na schemacie poniżej.

Rysunek 2.

Zmiana wyniku wg skali CDAI do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



Źródło: Vermeire 2021

Brakujące dane imputowano przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji. Średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów i 95% CI uzyskano przy użyciu modelu analizy kowariancji.

Na podstawie wyników w skali CDAI definiowane są punkty końcowe zgłaszane przez chorych (PROs, ang. *patient reported outcome*).

3.12.6.1. Punkty końcowe zgłaszane przez chorych wg CDAI

W ramach PRO2 wg CDAI ocena przeprowadzona jest na podstawie dwóch podskal: bólu brzucha i częstości oddawania stolca. Z kolei w ramach PRO3 wg CDAI ocena przeprowadzona jest na podstawie trzech podskal: bólu brzucha, częstości oddawania stolca i ogólnego samopoczucia.

W 52. tyg. częstość PRO2 ≤ 8 w grupie WED s.c. i PLC wyniosła kolejno 40,4% i 29,1%. W 52. tyg. częstość PRO3 ≤ 13 również obserwowano częściej w grupie WED s.c. niż PLC (40,4%

30,6%). Wyniki te mogą wskazywać na skuteczność wedolizumabu w zakresie redukcji nasilenia objawów odczuwanych przez chorych.

Częstość oddawania stolca $\leq 1,5$ dziennie i ból brzucha ≤ 1 dziennie wyniosła w grupie WED s.c. i PLC odpowiednio 29,1% i 23,9%, co również świadczy na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Punkty końcowe zgłaszane przez chorych wg CDAI

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	p-nominalne*
			n (%)	N	n (%)	N			
PRO2 ≤8									
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	111 (40,4)	275	39 (29,1)	134	0,113 (0,017; 0,209)	9 (9; 59)	p=0,026
PRO3 ≤13									
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	111 (40,4)	275	41 (30,6)	134	0,098 (0,001; 0,195)	NNT=11 (1000; 6)	p=0,053
Dzienne oddawanie stolca ≤1,5 i ból brzucha ≤1									
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	80 (29,1)	275	32 (23,9)	134	0,052 (-0,038; 0,143)	n/d	p=0,263

*Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania p-nominalnego nie brano pod uwagę przy określaniu istotności statystycznej. W związku z powyższym odstąpiono od określenia istotności statystycznej, przy czym obliczono wartość NNT jeśli przedział ufności nie zawierał wartości 0.

3.12.7. Jakość życia

W ramach badania *VISIBLE II* oceniano także HRQoL (ang. *Health-related quality of life* – jakość życia związana ze zdrowiem) za pomocą czterech kwestionariuszy: IBDQ, EQ-5D (w tym EQ-5D VAS) oraz WPAI-CD.

3.12.7.1. Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ

Dodatnia zmiana w stosunku do wartości początkowych mierzona za pomocą kwestionariusza IBDQ została osiągnięta dla wszystkich analizowanych domen wg IBDQ (tj. w domenie objawów systemowych, jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego) zarówno w grupie stosującej WED s.c., jak i PLC, co wskazuje na poprawę jakości życia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Należy podkreślić, że w przypadku wszystkich analizowanych domen zmiana wyniku była większa w grupie chorych otrzymujących WED s.c. niż PLC.

Zmiana odnotowana w obydwu ramionach pomiędzy tygodniem 0. i tygodniem 52. była istotna klinicznie (zmiana jest istotna klinicznie jeśli wynosi ≥ 16 pkt).

W dokumencie *EMA 2020* przedstawiono informację, zgodnie z którą poprawa jakości życia utrzymywała się w większym zakresie w 52. tygodniu leczenia wśród chorych otrzymujących WED s.c. względem chorych otrzymujących placebo.

Wykres dotyczący wyników kwestionariusza IBDQ w badaniu *VISIBLE II* zaprezentowano poniżej.

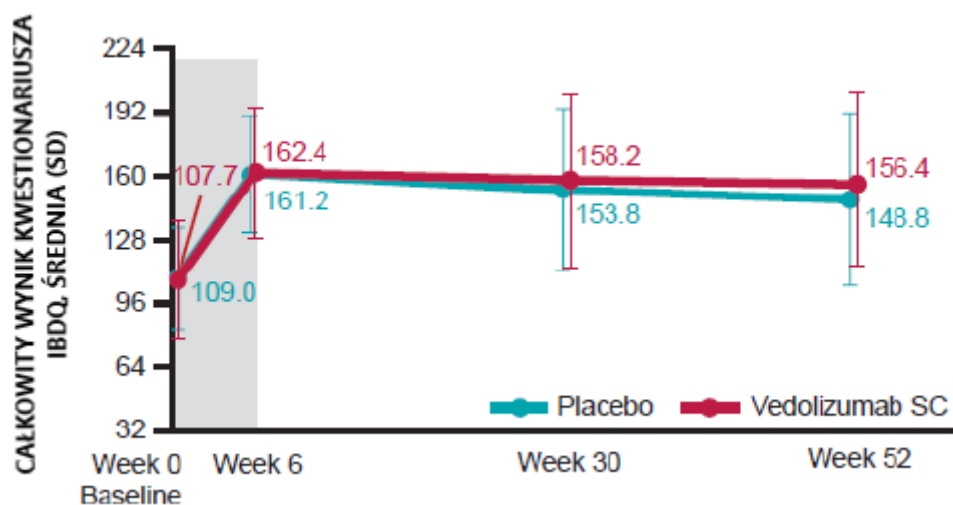
Tabela 17.
Zmiana średniego wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		MD	IS
			Zmiana wyniku	N	Zmiana wyniku	N		
Zmiana średniego całkowitego wyniku wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	48,7	b/d	39,7	b/d	9	b/d
Zmiana średniego wyniku w zakresie objawów jelitowych wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	15,7*	b/d	12,4*	b/d	3,3	b/d
Zmiana średniego wyniku w zakresie funkcjonowania emocjonalnego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	16,6*	b/d	14,1*	b/d	2,5	b/d
Zmiana średniego wyniku w zakresie funkcjonowania społecznego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	8,4*	b/d	6,7*	b/d	1,7	b/d
Zmiana średniego wyniku w zakresie objawów systemowych wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	8*	b/d	6,6*	b/d	1,4	b/d

*obliczone na podstawie różnicy średniego wyniku w 52. tyg. a średnią wartością początkową, które przedstawiono na wykresie *Supplementary Figure 5*

Rysunek 3.

Średni całkowity wynik wg kwestionariusza IBDQ do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



zakres wyników od 32 pkt (najgorszy stan zdrowia) do 224 (najlepszy stan zdrowia)

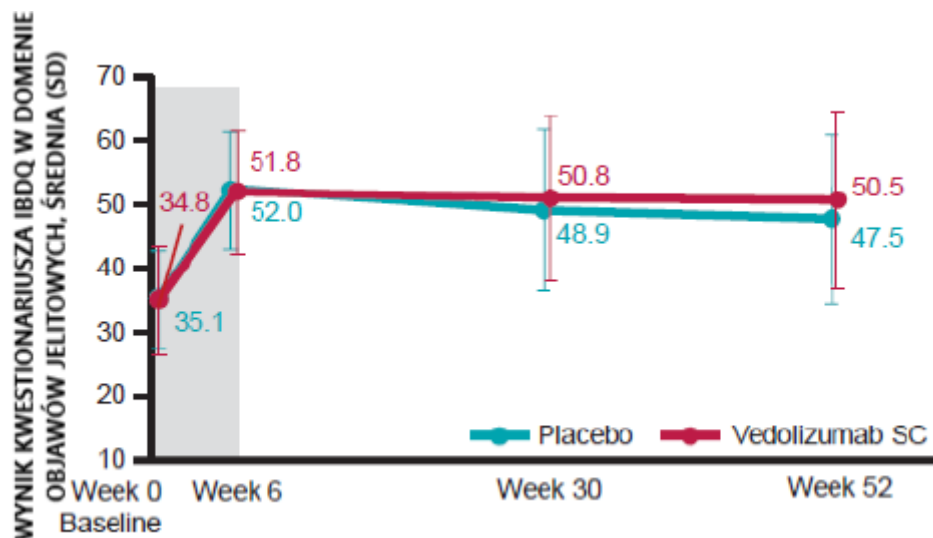
Źródło: Vermeire 2021

Kwestionariusz IBDQ zawiera 32 pytania dotyczące 4 domen jakości życia związanych ze zdrowiem: objawów jelitowych (10 pozycji), funkcjonowania emocjonalnego (12 pozycji), funkcjonowania społecznego (5 pozycji) i objawów systemowych (5 pozycji). Całkowity wynik IBDQ jest obliczany poprzez zsumowanie wyników z każdej domeny, z całkowitym wynikiem IBDQ w zakresie od 32 do 224 (ab. konf. D'Haens 2020)

Dodatkowo poniżej umieszczono wykresy przedstawiające średnie wartości wyników w funkcji czasu w domenach objawów ogólnosystemowych, jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego wg IBDQ.

Rysunek 4.

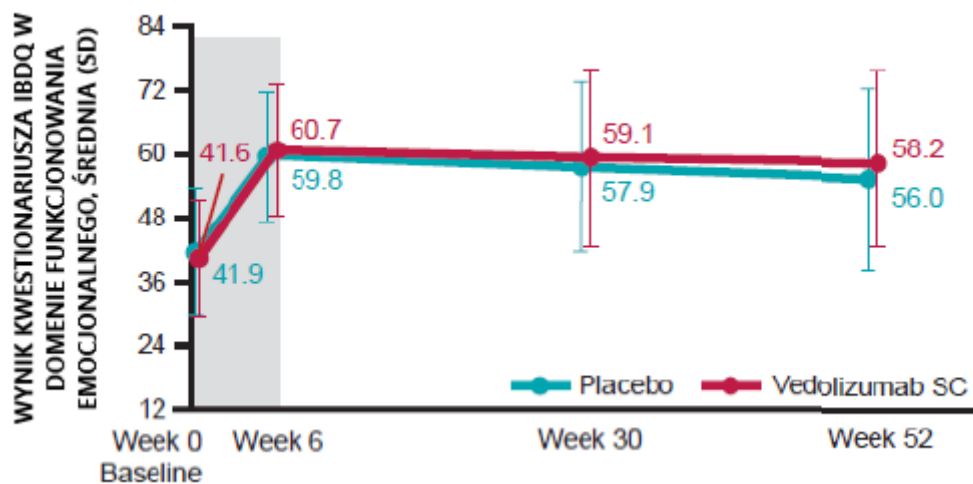
Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w zakresie objawów jelitowych do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



zakres wyników od 10 pkt (najgorszy stan zdrowia) do 70 (najlepszy stan zdrowia) (ab. *konf. D'Haens 2020*)
Źródło: *Vermeire 2021*

Rysunek 5.

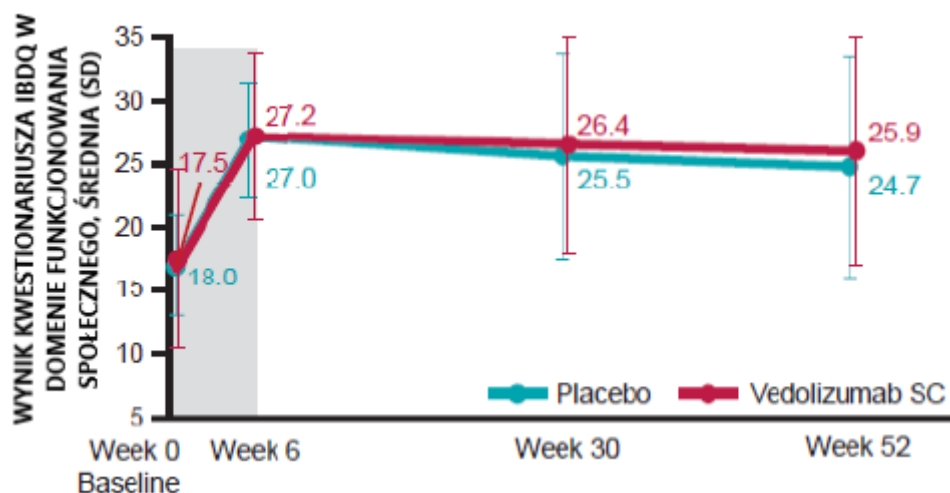
Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w zakresie funkcjonowania emocjonalnego do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



zakres wyników od 12 pkt (najgorszy stan zdrowia) do 84 (najlepszy stan zdrowia) (ab. *konf. D'Haens 2020*)
Źródło: *Vermeire 2021*

Rysunek 6.

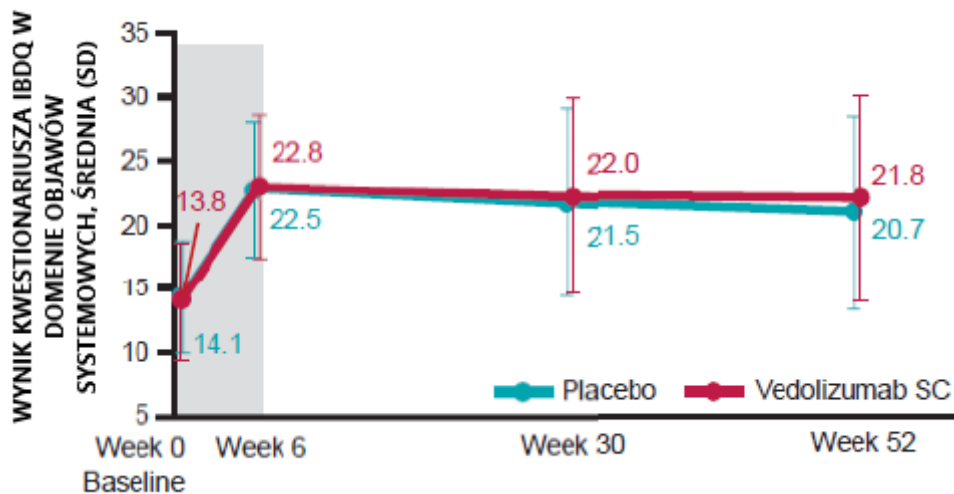
Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie funkcjonowania społecznego do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



zakres wyników od 5 pkt (najgorszy stan zdrowia) do 35 (najlepszy stan zdrowia) (ab. *konf. D'Haens 2020*)
Źródło: *Vermeire 2021*

Rysunek 7.

Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie objawów systemowych do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



zakres wyników od 5 pkt (najgorszy stan zdrowia) do 35 (najlepszy stan zdrowia) (ab. *konf. D'Haens 2020*)
Źródło: *Vermeire 2021*

3.12.7.1. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-CD

Wzrost wyniku kwestionariusza WPAI-CD świadczy o pogorszeniu się wydajności i aktywności chorego, natomiast redukcja wyniku – o poprawie.

W grupie leczonej WED s.c. obserwowano wyższą redukcję średniego wyniku w 52. tyg. względem wartości początkowych w porównaniu z PLC w zakresie ogólnego wyniku wydajności pracy oraz oceny upośledzenia, co świadczy na korzyść wedolizumabu.

W grupie WED s.c. obserwowano niewielki wzrost średniego wyniku utraty wydajności pracy wg WPAI-CD w czasie leczenia podtrzymującego względem wyniku osiągnięto w czasie indukcji. W grupie PLC wzrost ten był wyższy. Podobną tendencję dla obydwu grup zaobserwowano w przypadku średniego wyniku upośledzenia aktywności wg WPAI-CD.

Zmiana odnotowana w obydwu analizowanych grupach pomiędzy tygodniem 0. i tygodniem 52. w zakresie utraty wydajności pracy była istotna klinicznie (zmiana jest istotna klinicznie jeśli wynosi $\geq 7\%$).

Wnioskowanie to jest spójne z informacją przedstawioną w dokumencie *EMA 2020*, zgodnie z którą poprawa jakości życia utrzymywała się w większym zakresie w 52. tygodniu leczenia wśród chorych otrzymujących WED s.c. względem chorych otrzymujących placebo.

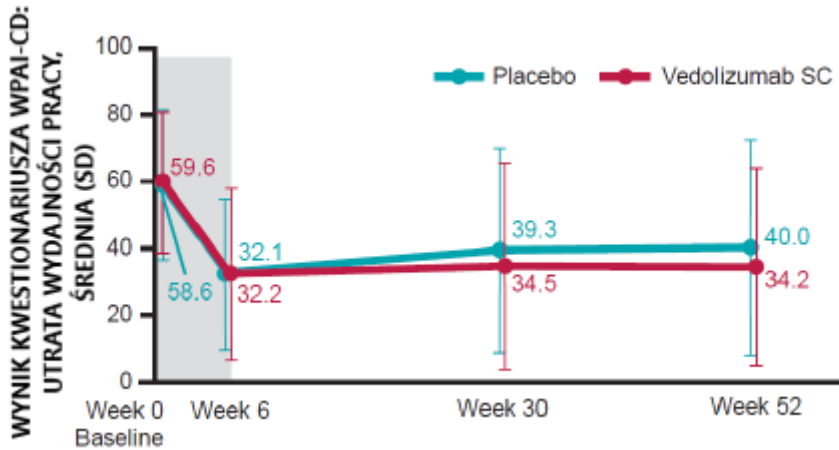
Wykresy dotyczące wyników kwestionariusza WPAI-CD w badaniu *VISIBLE II* zaprezentowano poniżej.

Tabela 18.
Zmiana średniego wyniku kwestionariusza WPAI-CD w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		MD	IS
			Zmiana wyniku	N	Zmiana wyniku	N		
Zmiana średniego wyniku wydajności pracy wg WPAI-UC względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	-25,4	b/d	-18,6	b/d	-6,8	b/d
Zmiana średniego wyniku w domenie oceny upośledzenia aktywności wg WPAI-UC względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Ogółem	52 tyg.	-24,5	b/d	-20	b/d	-4,5	b/d

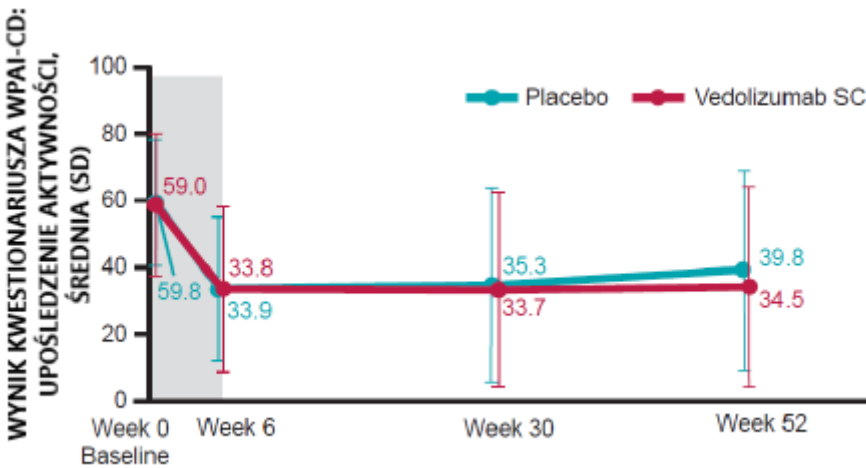
* obliczone na podstawie różnicy średniego wyniku w 52. tyg. a średnią wartością początkową, które przedstawiono na wykresie *Supplementary Figure 7*

Rysunek 8.
Średni wynik utraty wydajności pracy wg kwestionariusza WPAI-CD do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



wyższy wynik oznacza większe upośledzenie i mniejszą produktywność (ab. konf. D'Haens 2020)
Źródło: Vermeire 2021

Rysunek 9.
Średni wynik upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-CD do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



Źródło: Vermeire 2021

3.12.7.1. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS

Zmiany średniego wyniku wg EQ-5D w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych w badaniu *VISIBLE II* wynosiła 21,5 pkt w grupie WED s.c. i 19,6 pkt w grupie PLC. Zmiana odnotowana w obydwu ramionach (poprawa) pomiędzy tygodniem 0. i tygodniem 52. była istotna klinicznie (zmiana jest istotna klinicznie jeśli wynosi $\geq 0,08$ pkt).

Zgodnie z wykresami przedstawiającymi średnią wartość wyniku w funkcji czasu poprawa jakości życia utrzymywała się w nieznacznie większym zakresie w 52. tygodniu leczenia wśród chorych otrzymujących WED s.c. względem chorych otrzymujących placebo.

Wykres oraz szczegółowe dane dotyczące wyników kwestionariusza EQ-5D-VAS w badaniu *VISIBLE II* zaprezentowano poniżej.

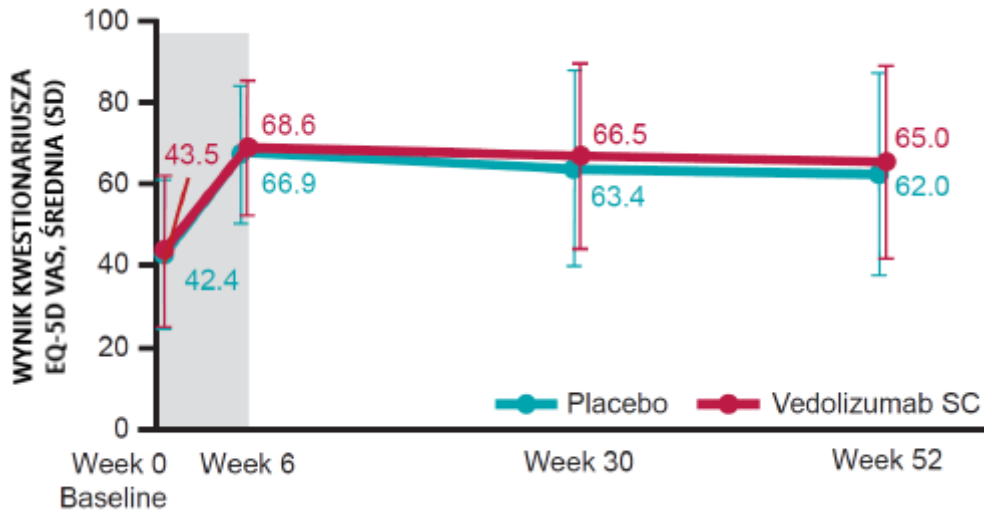
Tabela 19.

Zmiana średniego wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		MD	IS
			Zmiana wyniku	N	Zmiana wyniku	N		
Zmiana średniego wyniku wg EQ-5D-VAS względem wartości początkowych [pkt]								
VISIBLE II (Vermeire 2021)	Ogółem	52 tyg.	21,5*	b/d	19,6*	b/d	1,9	b/d

*obliczone na podstawie różnicy średniego wyniku w 52. tyg. a średnią wartością początkową, które przedstawiono na wykresie *Supplementary Figure 6*

Rysunek 10.
Średni całkowity wynik wg kwestionariusza EQ-5D w skali VAS do 52. tygodnia badania *VISIBLE II*



zakres wyników od 0 pkt (najgorszy stan zdrowia) do 100 (najlepszy stan zdrowia) (ab. *konf. D'Haens 2020*)
Źródło: *Vermeire 2021*

3.13. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. w porównaniu z WED i.v. – porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim uwzględniono zdarzenia niepożądane z głównych kategorii zdarzeń tj. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem itp., a także zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI) wg klasyfikacja układów i narządów (SOC). Zdarzenia specjalnego zainteresowania w badaniach *GEMINI II* i *VISIBLE II* zostały wybrane na podstawie mechanizmu działania WED, przewidywanego ryzyka związanego z ekspozycją na lek oraz znanych chorób współistniejących u chorych z chorobą zapalną jelit. W dokumencie *EMA 2014* wskazano, że zdarzenia AESI w badaniu *GEMINI II* obejmowały zdarzenia niepożądane związane z iniekcją, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nowotwory złośliwe, zaburzenia układu nerwowego, AE związane z infuzją. Z kolei zgodnie z protokołem badania *VISIBLE II* do AESI należały: ciężkie infekcje (w tym PML), nowotwory, uszkodzenie wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i reakcje związane z infuzją. Dla wymienionych wyżej AESI przeprowadzono porównanie pośrednie, o ile takie porównanie było wykonalne.

Ocenę profilu bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego badania *VISIBLE II* (WED s.c.) oraz badania *GEMINI II* (WED i.v.). Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- częstość występowania zgonów;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z leczeniem i AESI).

Okres obserwacji w badaniach obejmował wyłącznie okres leczenia podtrzymującego, tj. 52 tygodnie (badanie *VISIBLE II* oraz badanie *GEMINI II*).

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Zgony

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia wedolizumabem, a także wśród chorych przyjmujących placebo, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *VISIBLE II*. W badaniu *GEMINI II* u chorych stosujących WED s.c. odnotowano 1 zgon, natomiast w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Częstość występowania zgonów

Punkt końcowy	VISIBLE II (Vermeire 2021)					GEMINI II (EMA 2014)					Wynik porównania pośredniego	
	WED s.c.		PLC		OR/RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon	Zgon											
	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,01; 0,01)	1 (0,6)	154	0 (0,0)	153	OR=7,34 (0,15; 369,98) RD=0,01 (-0,01; 0,02)	OR niemożliwe do obliczenia RD= -0,010 (-0,0280; 0,0080)	NIE

3.13.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Ocena ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań *VISIBLE II* oraz *GEMINI II* wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między WED s.c. a WED i.v. w odniesieniu do terapii podtrzymującej.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	VISIBLE II (Vermeire 2021)					GEMINI II (Sandborn 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	WED s.c.		PLC		OR/RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem											
	23 (8,4)	275	14 (10,4)	134	OR=0,78 (0,39; 1,57) RD=-0,02 (-0,08; 0,04)	28 (18,2)	154	23 (15,0)	153	OR=1,26 (0,69; 2,30) RD=0,03 (-0,05; 0,11)	OR=0,62 (0,25; 1,55) RD=-0,050 (-0,1500; 0,0500)	NIE

3.13.3. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED s.c. a WED i.v. w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 22.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	VISIBLE II (Vermeire 2021)				GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014)				Wynik porównania pośredniego			
	WED s.c.		PLC		OR/RD (95% CI)		WED i.v.		PLC		OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem											
	202 (73,5)**	275	102 (76,1)**	134	OR=0,87 (0,54; 1,40)	135 (87,7)	154	128 (83,7)	153	OR=1,39 (0,73; 2,64)	OR=0,63 (0,28; 1,39)	NIE
					RD=-0,03 (-0,12; 0,06)					RD=0,04 (-0,04; 0,12)	RD=-0,070 (-0,1904; 0,0504)	
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem											
	53 (19,3)*	275	20 (14,9)*	134	OR=1,36 (0,78; 2,39)	63 (40,9)	154	51 (33,3)	153	OR=1,38 (0,87; 2,20)	OR=0,99 (0,48; 2,04)	NIE
					RD=0,04 (-0,03; 0,12)					RD=0,08 (-0,03; 0,18)	RD=-0,040 (-0,1690; 0,0890)	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia											
	11 (4,0)^	275	11 (8,2)^	134	OR=0,47 (0,20; 1,10)	12 (7,8)	154	15 (9,8)	153	OR=0,78 (0,35; 1,72)	OR=0,60 (0,19; 1,93)	NIE
					RD=-0,04 (-0,09; 0,01)					RD=-0,02 (-0,08; 0,04)	RD=-0,020 (-0,0981; 0,0581)	

*obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w dokumencie EMA 2020

**zidentyfikowano rozbieżności między wynikami opublikowanymi na stronie *clinicaltrials.gov* i w publikacji *Vermeire 2021*. W związku z nadrzędnością publikacji pełnotekstowej w raporcie przedstawiono dane pochodzące z publikacji *Vermeire 2021*. Jest to też zgodne z podejściem konserwatywnym – odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie AE był niższy w danych opublikowanych na stronie *clinicaltrials.gov* (wynosił odpowiednio 37,1% w grupie WED s.c. i 40,3% w grupie PLC).

^spośród 11 chorych stosujących WED s.c., u których wystąpiło AE prowadzące do przerwania leczenia, 3 chorych (27,2%) przerwało leczenie z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby, 2 chorych (18,2%) z powodu wystąpienia przetok odbytu oraz po 1 chorym (9,1%) z powodu wystąpienia zwężenia jelita krętego i ropnia jelitowego (oba zdarzenia u jednego chorego), podniedrożności jelit, limfopenii, zwiększenia liczby białych krwinek oraz nadwrażliwości.

^^spośród 11 chorych stosujących PLC, u których wystąpiło AE prowadzące do przerwania leczenia, 7 chorych (63,6%) przerwało leczenie z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby. Dla pozostałych 4 chorych nie podano powodu przerwania leczenia

3.13.1. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Brak różnic istotnych statystycznie u chorych stosujących WED s.c. (badanie *VISIBLE II*) względem WED i.v. (badanie *GEMINI II*) raportowano również w przypadku występowania zakażeń ogółem. Także ocena poszczególnych zdarzeń tj. zapalenia nosogardzieli, zakażeń górnych dróg oddechowych, bólu głowy, zwiększenia aktywności ChLC, bólu brzucha, nudności i wymiotów nie wskazywała na występowanie znamienych statystycznie różnic między WED s.c. a WED i.v.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Punkt końcowy	VISIBLE II (Vermeire 2021)					GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014)					Wynik porównania pośredniego	
	WED s.c.		PLC		OR/RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Zakażenia ogółem	86 (31,3)*	275	46 (34,3)*	134	OR=0,87 (0,56; 1,35) RD=-0,03 (-0,13; 0,07)	69 (44,8)	154	64 (41,8)	153	OR=1,13 (0,72; 1,77) RD=0,03 (-0,08; 0,14)	OR=0,77 (0,41; 1,44) RD=-0,060 (-0,2087; 0,0887)	NIE
Zapalenie nosogardzieli	25 (9,1)**	275	6 (4,5)***	134	OR=2,13 (0,85; 5,33) RD=0,05 (-0,003; 0,09)	23 (14,9)	154	14 (9,2)	153	OR=1,74 (0,86; 3,53) RD=0,06 (-0,01; 0,13)	OR=1,22 (0,38; 3,90) RD=-0,010 (-0,0940; 0,0740)	NIE
Zakażenie górnych dróg oddechowych	17 (6,2)	275	5 (3,7)^	134	OR=1,70 (0,61; 4,71) RD=0,02 (-0,02; 0,07)	35 (22,7)^	154	29 (19,0)^	153	OR=1,26 (0,72; 2,19) RD=0,04 (-0,05; 0,13)	OR=1,35 (0,42; 4,32) RD=-0,020 (-0,1206; 0,0806)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego												
Ból głowy	15 (5,5)	275	5 (3,7)	134	OR=1,49 (0,53; 4,19) RD=0,02 (-0,02; 0,06)	20 (13,0)	154	28 (18,3)	153	OR=0,67 (0,36; 1,24) RD=-0,05 (-0,13; 0,03)	OR=2,22 (0,67; 7,42) RD=0,070 (-0,0194; 0,1594)	NIE
PML	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	OR Niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,01; 0,01)	0 (0,0)	154	0 (0,0)	153	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,01; 0,01)	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,000 (-0,0141; 0,0141)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit												

Punkt końcowy	VISIBLE II (Vermeire 2021)					GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014)					Wynik porównania pośredniego	
	WED s.c.		PLC		OR/RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zwiększenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna	36 (13,1)	275	23 (17,2)	134	OR=0,73 (0,41; 1,28) RD=-0,04 (-0,12; 0,03)	25 (16,2)	154	29 (19,0)	153	OR=0,83 (0,46; 1,49) RD=-0,03 (-0,11; 0,06)	OR=0,88 (0,39; 1,99) RD=-0,010 (-0,1234; 0,1034)	NIE
Ból brzucha	21 (7,6)	275	11 (8,2)	134	OR=0,92 (0,43; 1,98) RD=-0,01 (-0,06; 0,05)	15 (9,7)	154	18 (11,8)	153	OR=0,81 (0,39; 1,67) RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	OR=1,14 (0,40; 3,26) RD=0,010 (-0,0790; 0,0990)	NIE
Nudności	11 (4,0)	275	7 (5,2)	134	OR=0,76 (0,29; 2,00) RD=-0,01 (-0,06; 0,03)	18 (11,7)	154	18 (11,8)	153	OR=0,99 (0,50; 1,99) RD=-0,00 (-0,07; 0,07)	OR=0,77 (0,23; 2,52) RD=-0,010 (-0,0932; 0,0732)	NIE
Wymioty	6 (2,2)	275	7 (5,2)	134	OR=0,40 (0,13; 1,23) RD=-0,03 (-0,07; 0,01)	9 (5,8)	154	13 (8,5)	153	OR=0,67 (0,28; 1,61) RD=-0,03 (-0,08; 0,03)	OR=0,60 (0,14; 2,48) RD=0,000 (-0,0680; 0,0680)	NIE

*obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w dokumencie EMA 2020

**spośród 11 chorych stosujących WED s.c., u których wystąpiło AE prowadzące do przerwania leczenia, 3 chorych (27,2%) przerwało leczenie z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby, 2 chorych (18,2%) z powodu wystąpienia przetok odbytu oraz po 1 chorym (9,1%) z powodu wystąpienia zwężenia jelita krętego i ropnia jelitowego (oba zdarzenia u jednego chorego), podniedrożności jelit, limfopenii, zwiększenia liczby białych krwinek oraz nadwrażliwości

***spośród 11 chorych stosujących PLC, u których wystąpiło AE prowadzące do przerwania leczenia, 7 chorych (63,6%) przerwało leczenie z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby. Dla pozostałych 4 chorych nie podano powodu przerwania leczenia

^zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują: zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, ostre zapalenie zatok przynosowych i nieżyt nosa

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

3.14. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. w porównaniu z PLC na podstawie badania RCT

Ocenę bezpieczeństwa wedolizumabu s.c. względem placebo u dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawiono na podstawie randomizowanego badania *VISIBLE II*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 52 tygodni.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem i AESI).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 52. tyg. badania nie odnotowano żadnego **zgonu**, zarówno w grupie otrzymującej WED s.c., jak i w grupie stosującej placebo.

W ogólnej populacji **ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem wystąpiły nieznacznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (tj. odpowiednio u 8,4% i 10,4% chorych). Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie. **Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** wystąpiły u 1,5% chorych otrzymujących WED s.c. i 1,5% chorych otrzymujących PLC. Z kolei **ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem** raportowano u 6,9% chorych w grupie WED s.c. oraz u 9,0% chorych w grupie PLC. **Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia** raportowano u 1,8% chorych z grupy badanej i 3,7% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (tj. u 73,5% chorych w grupie WED s.c. oraz u 76,1% chorych w grupie kontrolnej). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 19,3% chorych otrzymujących wedolizumab s.c. i u 14,9% chorych otrzymujących placebo, natomiast różnica między

grupami nie była istotna statystycznie. Większość zdarzeń obejmowało wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia, z których wszystkie uznano za związane z leczeniem w grupie WED s.c. **Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia** wystąpiły u 32,4% chorych w grupie WED s.c. i 32,8% w PLC. **Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia** również odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie WED s.c. i PLC (kolejno u 36,0% i 34,3% chorych), a **zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia** raportowano u 5,1% chorych w grupie WED s.c. i u 9,0% chorych w grupie PLC. Dla AE o łagodnym, AE o umiarkowanym i AE o ciężkim stopniu nasilenia różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły odpowiednio u 4,0% i 8,2% chorych w grupie WED s.c. i PLC, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Przerwanie leczenia z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej PLC niż grupy WED s.c. (5,2% vs 1,1%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *VISIBLE II*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>VISIBLE II</i> (Vermeire 2021)	52 tyg.	Zgon	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>VISIBLE II</i> (Vermeire 2021)	52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	23 (8,4)	275	14 (10,4)	134	0,78 (0,39; 1,57)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	4 (1,5)	275	2 (1,5)	134	0,97 (0,18; 5,39)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem ogółem	19 (6,9)	275	12 (9,0)	134	0,75 (0,35; 1,60)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	5 (1,8)	275	5 (3,7)	134	0,48 (0,14; 1,68)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
<i>VISIBLE II</i> (Vermeire 2021)	52 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	202 (73,5)*	275	102 (76,1)*	134	0,87 (0,54; 1,40)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE

*zidentyfikowano rozbieżności między wynikami opublikowanymi na stronie *clinicaltrials.gov* i w publikacji *Vermeiere 2021*. W związku z nadrzędnością publikacji pełnotekstowej w raporcie przedstawiono dane pochodzące z publikacji *Vermeiere 2021*. Jest to też zgodne z podejściem konserwatywnym – odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie AE był niższy w danych opublikowanych na stronie *clinicaltrials.gov* (wynosił odpowiednio 37,1% w grupie WED s.c. i 40,3% w grupie PLC)

^spośród 11 chorych stosujących WED s.c., u których wystąpiło AE prowadzące do przerwania leczenia, 3 chorych (27,2%) przerwało leczenie z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby, 2 chorych (18,2%) z powodu wystąpienia przetok odbytu oraz po 1 chorym (9,1%) z powodu wystąpienia zwężenia jelita krętego i ropnia jelitowego (oba zdarzenia u jednego chorego), podniedrożności jelit, limfopenii, zwiększenia liczby białych krwinek oraz nadwrażliwości. ^^spośród 11 chorych stosujących PLC, u których wystąpiło AE prowadzące do przerwania leczenia, 7 chorych (63,6%) przerwało leczenie z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby. Dla pozostałych 4 chorych nie podano powodu przerwania leczenia

3.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Do najczęściej raportowanych **ciężkich zdarzeń niepożądanych** w grupie WED s.c. zaliczono zwiększenie aktywności ChLC i niedrożność jelita cienkiego. Zwiększenie aktywności ChLC w grupie WED s.c. i PLC raportowano odpowiednio u 3,7% i 2,2% chorych, z kolei niedrożność jelita u 1,5% chorych w grupie WED s.c. oraz u 0,4% chorych w grupie PLC. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieczęściej niż u 0,7% chorych zarówno w grupie WED s.c. jak i PLC. Dla żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>VISIBLE II</i> (Vermeire 2021)	52 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	4 (1,5)*	275	6 (4,5)*	134	0,31 (0,09; 1,14)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ropień odbytu (ang. <i>anal abscess</i>)	1 (0,4)	275	1 (0,7)	134	0,49 (0,03; 7,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ropień jelitowy	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ropień odbytnicy (ang. <i>rectal abscess</i>)	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Zapalenie płuc	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ropień ściany brzucha	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Denga (gorączka tropikalna)	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ropień brzuszny	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Zapalenie tkanki łącznej (ang. <i>cellulitis</i>)	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ropień okrężnicy	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ropień okołodbytnicy	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Brodawczak wewnątrzprzewodowy piersi	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Niedokrwistość (ang. <i>anaemias</i>)	1 (0,4)	275	1 (0,7)	134	0,49 (0,03; 7,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Leukocytoza	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Niewielkie zwiększenie masy ciała (ang. <i>weight gain poor</i>)	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Alkoholizm	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Myśli samobójcze	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Udar krwotoczny	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Krwotok dokomorowy	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Półowiczny niedowład	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Hemiplegia	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Migotanie przedsionków	2 (0,7)	275	0 (0,0)	134	4,44 (0,23; 85,40)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Dusznicza bolesna (ang. <i>angina pectoris</i>)	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna ¹⁸	6 (2,2)	275	5 (3,7)	134	0,58 (0,17; 1,92)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE

¹⁸ zwiększenie aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Niedrożność jelit	2 (0,7)	275	0 (0,0)	134	4,44 (0,23; 85,40)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Niedrożność jelita cienkiego	1 (0,4)	275	2 (1,5)	134	0,24 (0,02; 2,68)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Zwężenie jelita krętego (ang. <i>ileal stenosis</i>)	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Przetoka odbytu	1 (0,4)	275	1 (0,7)	134	0,49 (0,03; 7,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Podniedrożność jelit	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Zapalenie trzustki	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Przetoka jelitowo-pęcherzowa	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ból brzucha	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Przetoka jelitowo-skórna	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Perforacja jelita czczego	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Wrzód jelita grubego	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Perforacja jelita grubego	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Nudności	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Wymioty	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Cholestatyczne zapalenie wątroby	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ból stawowy	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Kamica moczowodowa	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Ogólne pogorszenie sprawności fizycznej	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Zwiększona liczba białych krwinek	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Powikłania związane z zespoleniem żołądkowo-jelitowym	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Przepuklina w bliżnie pooperacyjnej	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>VISIBLE II</i> (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Zwężenie zespolenia przewodu pokarmowego	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISIBLE II (clinicaltrials.gov)	52 tyg.	Reakcja związana z infuzją	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*wszystkie zakażenia sklasyfikowane jako ciężkie miały umiarkowany stopień nasilenia, z wyjątkiem jednego przypadku zapalenia wyrostka robaczkowego o nasileniu ciężkim

3.14.3. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Do najczęściej występujących **zdarzeń niepożądanych** (innych niż AESI) odnotowanych w grupie WED s.c. zaliczono zwiększenie aktywności ChLC (15,3%), zapalenie nosogardzieli (9,1%) oraz ból brzucha (7,6%).

Należy podkreślić, że w przypadku wszystkich odnotowanych zdarzeń niepożądanych różnica między WED s.c. a PLC nie była istotna statystycznie. Wyjątek stanowią zakażenia dróg moczowych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie WED s.c. (odpowiednio 4,5% vs 0,4%).

Zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI, ang. adverse event of special interest)

Do **zdarzeń specjalnego zainteresowania** (AESI, ang. *adverse event of special interest*) należały m.in. **reakcje nadwrażliwości** obejmujące reakcje w miejscu wstrzyknięcia i reakcje związane z infuzją oraz **zakażenia**. W badaniu *VISIBLE II* reakcja nadwrażliwości wystąpiła u 8,7% stosujących WED s.c. oraz u 9,7% otrzymujących PLC, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Stopień nasilenia większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia określono jako łagodny lub umiarkowany. W trakcie leczenia podtrzymującego nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku anafilaksji, natomiast raportowano jeden przypadek alergii sezonowej u chorego leczonego WED s.c., który uznano za ciężki.

W dokumencie *EMA 2020* występowanie zakażeń zostało przeanalizowane w sposób szczegółowy, w związku z tym, że stanowią one potencjalne zagrożenie związane z leczeniem WED s.c.. **Zakażenia ogółem** raportowano u 31,3% chorych otrzymujących WED s.c. oraz u 34,3% chorych stosujących placebo, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Do najczęściej występujących **zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z zakażeniem** zaliczono zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one nieznacznie częściej u chorych z grupy badanej (17,8% w grupie WED s.c. vs 14,2% w grupie PLC). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Dodatkowo w dokumencie *EMA 2020* podano informację, zgodnie z którą **zakażenia związane z leczeniem** w grupie chorych otrzymujących WED s.c. obejmowały: ropień jelit, ropień odbytu, zakażenie *Clostridium difficile*, zakażenie grzybicze języka, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, grzybicę pstrą, zapalenie części nosowej gardła, zapalenie zatok i zakażenie górnych dróg oddechowych (każde z ww. zdarzeń występowało u jednego chorego (0,4%)). Nie określono czy zdarzenia te występowały w grupie kontrolnej.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Zakażenia ogółem – AESI	86 (31,3)*	275	46 (34,3)*	134	0,87 (0,56; 1,35)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych ¹⁹ – AESI	49 (17,8)	275	19 (14,2)	134	1,31 (0,74; 2,33)	0,04 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	25 (9,1)	275	6 (4,5)	134	2,13 (0,85; 5,33)	0,05 (-0,003; 0,09)	n/d	NIE
VISIBLE II (EMA 2020, Vermeire 2021)	52 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych ²⁰	17 (6,2)	275	5 (3,7)	134	1,70 (0,61; 4,71)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Zakażenia jamy brzusznej i przewodu pokarmowego	11 (4,0)	275	7 (5,2)	134	0,76 (0,29; 2,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc	11 (4,0)	275	4 (3,0)	134	1,35 (0,42; 4,33)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	52 tyg.	Grypa (zakażenie wirusowe)	9 (3,3)	275	5 (3,7)	134	0,87 (0,29; 2,66)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE

¹⁹ ang. *Upper respiratory tract infections*

²⁰ zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują: zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, ostre zapalenie zatok przynosowych i nieżyt nosa

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.	Zakażenia ucha	5 (1,8)	275	3 (2,2)	134	0,81 (0,19; 3,44)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia wirusowe niesklasyfikowane nigdzie indziej	6 (2,2)	275	1 (0,7)	134	2,97 (0,35; 24,89)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia wirusem opryszczki	4 (1,5)	275	6 (4,5)	134	0,31 (0,09; 1,14)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenie grzybicze niesklasyfikowane nigdzie indziej	4 (1,5)	275	1 (0,7)	134	1,96 (0,22; 17,74)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia struktur skóry i tkanek miękkich	4 (1,5)	275	1 (0,7)	134	1,96 (0,22; 17,74)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia niesklasyfikowane nigdzie indziej	3 (1,1)	275	1 (0,7)	134	1,47 (0,15; 14,24)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia dróg moczowych	1 (0,4)	275	6 (4,5)	134	0,008 (0,0,1; 0,65)	-0,04 (-0,08; -0,01)	NNT=25 (13; 100)	TAK
	52 tyg.	Zakażenia oczu i powiek	1 (0,4)	275	3 (2,2)	134	0,16 (0,02; 1,55)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia zęba i tkanek miękkich jamy ustnej	1 (0,4)	275	2 (1,5)	134	0,24 (0,02; 2,68)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia paciorkowcowe (ang. <i>Streptococcal infections</i>)	1 (0,4)	275	1 (0,7)	134	0,49 (0,03; 7,82)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.	Zakażenia bakteryjne niesklasyfikowane nigdzie indziej	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia bakterią z rodzaju <i>Campylobacter</i>	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia bakteriami z rodzaju <i>Clostridia</i>	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia rzekomobłoniaste	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia grzybicze	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zakażenia flawiwirusami	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Nowotwory złośliwe	2 (0,7)	275	3 (2,2)	134	0,32 (0,05; 1,94)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Reakcje nadwrażliwości ²¹ ogółem – AESI	24 (8,7)	275	13 (9,7)	134	0,89 (0,44; 1,81)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										

²¹ AE z standardowego słownika MedDRA dotyczące wstrząsu anafilaktycznego/anafilaktoidalnego, obrzęku naczynioruchowego i nadwrażliwości

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Ból głowy	15 (5,5)	275	5 (3,7)	134	1,49 (0,53; 4,19)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	PML – AESI	0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit**										
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna ²²	42 (15,3) [^]	275	26 (19,4) [^]	134	0,75 (0,44; 1,28)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Ból brzucha	21 (7,6)	275	11 (8,2)	134	0,92 (0,43; 1,98)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
	52 tyg.	Nudności	11 (4,0)	275	7 (5,2)	134	0,76 (0,29; 2,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	Wymioty	6 (2,2)	275	7 (5,2)	134	0,40 (0,13; 1,23)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Ból stawowy	18 (6,5)	275	9 (6,7)	134	0,97 (0,42; 2,23)	-0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
VISIBLE II (Vermeire 2021)	52 tyg.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem – AESI	8 (2,9)	275	2 (1,5)	134	1,98 (0,41; 9,44)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	52 tyg.	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	3 (1,1)	275	0 (0,0)	134	4,46 (0,40; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

²² zwiększenie aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.	Ból w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,4)	275	1 (0,7)	134	0,49 (0,03; 7,82)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	2 (0,7)	275	0 (0,0)	134	4,44 (0,23; 85,40)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	275	1 (0,7)	134	0,05 (0,001; 3,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,4)	275	0 (0,0)	134	4,43 (0,07; 288,07)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

[†]w przypadku 2 chorych stosujących WED s.c. zakażenia doprowadziły do przerwania leczenia (u jednego chorego odnotowano wystąpienie ropnia odbytu o nasileniu umiarkowanym, natomiast u drugiego – ropnia jelita o nasileniu ciężkim)

**wszystkie przypadki zapalenia żołądka i jelit (z wyjątkiem jednego) zostały uznane za niezwiązane z leczeniem. U wszystkich chorych ww. zapalenie ustąpiło
[^]zidentyfikowano rozbieżności między wynikami opublikowanymi na stronie *clinicaltrials.gov* i w publikacji *Vermeiere 2021*. W związku z nadrzędnością publikacji pełnotekstowej w raporcie przedstawiono dane pochodzące z publikacji *Vermeiere 2021*. Jest to też zgodne z podejściem konserwatywnym – odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie AE był niższy w danych opublikowanych na stronie *clinicaltrials.gov* (wynosił odpowiednio 13,1% w grupie WED s.c. i 17,2% w grupie PLC)

3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego Entyvio® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2020 roku [EMA 2020].

Wedolizumab do stosowania podskórnego (s.c.) to nowy płynny preparat do leczenia dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim oraz chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na konwencjonalną terapię lub na leczenie antagonistą czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α). Obecnie w analizowanym wskazaniu refundowany jest wedolizumab do podania dożylnego (i.v.), zarówno w fazie indukcji, jak i podtrzymania, natomiast WED s.c. stanowić będzie opcję terapeutyczną w fazie podtrzymania dla tej samej populacji chorych. Leczenie farmakologiczne z podskórną drogą podania zapewnia wygodę chorym, lekarzom i opiekunom, eliminując czas, logistykę i obciążenie związane z infuzją dożylną leku.

Badania wykazały ogólną skuteczność WED s.c. we wskazaniu ChLC. Obserwowano statystycznie istotną przewagę wedolizumabu s.c. nad placebo w zakresie odsetka chorych z remisją choroby (48,0% w grupie badanej vs 34,3% w grupie PLC). Dla bardziej rygorystycznego punktu końcowego, tj. trwałej remisji klinicznej odnotowano niewielką przewagę WED s.c. nad PLC (28,0% w grupie badanej vs 22,4% w grupie PLC). Stwierdzono również niewielką przewagę wedolizumabu podawanego podskórnym nad placebo, dotyczącą częstości występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej definiowanej jako obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową (52,0% w grupie badanej vs 44,8% w grupie PLC), przy czym różnica ta nie była znamiennej statystycznie. Ocena innego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego tj. remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tygodniu wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę interwencji badanej nad interwencją kontrolną (45,3% w grupie badanej vs 18,2% w grupie PLC). Równocześnie w dokumencie *EMA 2020* zwrócono uwagę, że ograniczona liczba chorych (8 chorych) i niższy w porównaniu do innych wyników odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie tego punktu końcowego utrudniają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Ponadto w przypadku markerów stanu zapalnego obserwowano zmianę stężenia kalprotektyny w kale (stwierdzono większy odsetek chorych ze stężeniem ≤ 250 mg/g w porównaniu z odsetkiem chorych na początku badania), równocześnie nie obserwowano

zmniejszenia się stężenia CRP u chorych z wysokim stężeniem CRP na początku badania ($\geq 2,87$ mg/l). Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych odnoszących się do jakości życia, w tym punktów końcowych zgłaszanych przez chorych (PROs, ang. *patient reported outcomes*), odnotowano przewagę wedolizumabu s.c. nad placebo.

Podkreślić należy, że zarówno w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio antagonistami TNF-alfa, jak i chorych, u których wspomniana terapia zakończyła się niepowodzeniem, raportowano zbliżoną skuteczność leczenia WED s.c. (remisję kliniczną stwierdzono odpowiednio u 48,6% i 45,4% chorych) była podobna. Odnotowano natomiast znaczne różnice w zakresie skuteczności leczenia placebo. W ww. subpopulacjach odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie remisji klinicznej wynosił odpowiednio 42,9% oraz 28,8%. W dokumencie *EMA 2020* wskazano, że wysoki odsetek chorych z odpowiedzią w grupie PLC jest obserwowany w odniesieniu do różnych punktów końcowych, co negatywnie przekłada się na odnotowane różnice między analizowanymi grupami, a zatem wpływa na wyniki badania. Równocześnie podkreślono subiektywny charakter CDAI jako punktu końcowego oraz wskazano, że heterogeniczność odpowiedzi na placebo jest obserwowana w badaniach z użyciem leków stosowanych w leczeniu IBD, co jest opisywane w piśmiennictwie. W dokumencie *EMA 2020* wskazano na podobieństwo w zakresie skuteczności wedolizumabu podawanego podskórnie i wedolizumabu podawanego dożylnie, szczególnie w zakresie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego i porównania pośredniego, w porównaniu do skuteczności obserwowanej u chorych z WZJG.

Profil bezpieczeństwa wedolizumabu s.c. wydaje się być zgodny z profilem wedolizumabu i.v. W badaniu *VISIBLE II* zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano częściej u chorych w grupie WED s.c. (19,3%) niż w grupie PLC (14,9%), przy czym najczęściej zgłaszanym zdarzeniem była reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Do zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu *VISIBLE II*, stanowiących potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem WED s.c., zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, nowotwory złośliwe, nadwrażliwość i uszkodzenie wątroby. W badaniu *VISIBLE II* nie odnotowano żadnego przypadku postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML). Ogólnie profil bezpieczeństwa wedolizumabu s.c. u chorych na ChLC wydaje się być zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u chorych na WZJG, a także z profilem wedolizumabu i.v.

Korzyści obserwowane przy podawaniu podskórnym wedolizumabu we wskazaniach ChLC oraz WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (chorzy, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami

czynnika martwicy nowotworów-alfa) przewyższają ryzyko specyficzne dla tej drogi podania, które uważa się za możliwe do opanowania za pomocą rutynowych środków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

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

3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii: PRAC 2020, PRAC 2018, PRAC 2017, PRAC 2016a, PRAC 2016, PRAC 2015;
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®;
- FDA 2020;
- ADRReports 2021;
- WHO UMC 2021.

Należy zaznaczyć, że dokumenty dotyczą przede wszystkim wedolizumabu stosowanego w podaniu dożylnym, ponieważ wedolizumab podawany drogą iniekcji podskórnej jest terapią niedawno zarejestrowaną.

3.16.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 6²³ dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do bezpieczeństwa produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab).

²³ Łącznie w wyniku przeszukania zidentyfikowano 17 dokumenty wydane przez PRAC. Jednakże w niniejszym rozdziale dokonano opisu dokumentów zawierających informacje dotyczące bezpieczeństwa wedolizumabu, odstąpiono od opisu dokumentów zawierających informacje dotyczące rozszerzenia wskazaniami do leczenia, warunkowego odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub ogólnego rozszerzenia informacji zawartych w ChPL Entyvio® na podstawie nowo opublikowanych (w odpowiednich latach) badań.

PRAC 2020

Po rozważeniu dostępnych dowodów z piśmiennictwa, systemu EudraVigilance oraz zbiorczego przeglądu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny, PRAC stwierdził, że obecnie nie ma wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem wedolizumabem a rozwojem zespołu Evansa, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej lub immunologicznej plamicy małopłytkowej. PRAC zgodził się, że dalsze działania regulacyjne nie są uzasadnione. Równocześnie w dokumencie wskazano, że podmiot odpowiedzialny powinien nadal monitorować przypadki zespołu Evansa, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej i immunologicznej plamicy małopłytkowej w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem.

PRAC 2018

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

PRAC 2017

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

PRAC 2016a

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu pozostaje bez zmian (pozostaje korzystny) w odniesieniu do

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

PRAC 2016

W dokumencie Komisja zaleca rozpatrzenie nowego zgłoszenia dotyczącego hepatotoksyczności wedolizumabu w trybie wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie, mającej wpływ na treść okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR).

PRAC 2015

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

3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.16.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

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

podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach chorych należy obserwować przez około godzinę po zakończeniu wlewu.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości. Większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W razie reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

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

Niektórzy antagoniści integryny i niektóre działające ogólnoustrojowo leki immunosupresyjne (w tym także infliksymab) związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), rzadkiego i często

prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama. Wedolizumab, wiążąc się z integryną $\alpha_4\beta_7$ występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne specyficzne dla jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników podczas stosowania wedolizumabu, jednak działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u chorych z chorobą zapalną jelit jest nieznane.

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

Nowotwory złośliwe

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

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

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

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

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

Żywe i doustne szczepionki

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi

zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo trzy dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Chorzy po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej szczepionki przeciwko cholercze zawierającej zabite bakterie. 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 choroby Leśniowskiego-Crohna 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, zwłaszcza u chorych ze zdiagnozowaną wcześniej ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Analizy eksploracyjne podgrup pochodzące z badań klinicznych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazują, że wedolizumab podawany chorym nieotrzymującym jednocześnie kortykosteroidów może być mniej skuteczny w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z chorymi otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy.

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. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania wedolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Wedolizumab należy stosować w czasie ciąży wyłącznie, gdy korzyści wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem zarówno dla matki, jak i dla płodu. Stwierdzono obecność wedolizumabu w mleku ludzkim. Wpływ wedolizumabu na dzieci karmione piersią jest nieznan. Zaleca się podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać leczenie wedolizumabem, po

rozpatrzeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikających z leczenia dla matki.

3.16.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok), ból głowy, nudności, gorączka, zmęczenie, kaszel, ból stawów. Z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po podaniu podskórnym) nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa stosowania i działań niepożądanych u chorych, którzy otrzymywali wedolizumab podskórnie, w porównaniu do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego w badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie.

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

Tabela 27.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła	Często
	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej, półpasiec	Niezbyt często
	Zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
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

Reakcje w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania (w tym ból, obrzęk, rumień lub świąd) zgłaszano u 5,1% chorych otrzymujących wedolizumab podskórnie (zbiorcza analiza bezpieczeństwa). Żadna z nich nie spowodowała przerwania badanego leczenia ani zmian schematu dawkowania. Większość reakcji w miejscu podania ustąpiła w ciągu 1-4 dni. Nie było doniesień o reakcji anafilaktycznej po podskórnym podaniu wedolizumabu.

Zakażenia

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

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

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

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie częstość zakażeń u chorych leczonych wedolizumabem z BMI 30 kg/m² pc. i powyżej była większa niż u chorych z BMI poniżej 30 kg/m² pc. W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie nieco większą częstość występowania ciężkich zakażeń zgłaszano u chorych leczonych wedolizumabem, którzy byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α w porównaniu do chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α .

Nowotwory złośliwe

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

3.16.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2019 roku zamieszczono informację, że stosowanie wedolizumabu u chorych 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 wedolizumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń. W badaniach klinicznych w grupie stosującej WED częściej zgłaszano występowanie zakażeń w obrębie górnych dróg oddechowych i błony śluzowej nosa w przeciwieństwie do grupy otrzymującej PLC. Wśród chorych stosujących wedolizumab zgłaszano także występowanie ciężkich zakażeń m.in. ropni odbytu, posocznicy, gruźlicy, wywołanego przez bakterie *Listeria* zapalenia opon mózgowych, a także przypadków zachorowań na lambliozę oraz zapalenie jelita grubego wywołanego przez wirusa cytomegalii.

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

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

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

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

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia aminotransferaz i/lub bilirubiny u chorych stosujących wedolizumab. Jednoczesne zwiększenie stężenia aminotransferaz i bilirubiny bez występowania udowodnionej niedrożności uważane jest za czynnik wskazujący na uszkodzenie wątroby o ciężkim nasileniu, które może prowadzić do

zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby. Należy przerwać stosowanie wedolizumabu u chorych z żółtaczką lub innym znaczącym uszkodzeniem wątroby.

Żywe i doustne szczepionki

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

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

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

3.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych WED, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do 29 maja 2021 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (2 271 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (2 179 przypadków), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (1 520 przypadków) oraz zaburzeń układu nerwowego (1 049 przypadków).

Tabela 28.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 520
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	379
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	221
Zaburzenia układu immunologicznego	241
Zaburzenia endokrynologiczne	32
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	205
Zaburzenia psychiczne	242
Zaburzenia układu nerwowego	1 049
Zaburzenia w obrębie oka	230
Zaburzenia ucha i błędnika	58
Zaburzenia serca	238
Zaburzenia naczyniowe	319
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	629
Zaburzenia żołądka i jelit	2 179
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	201
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	968
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	993
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	179

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	239
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	86
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	38
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 271
Badania diagnostyczne	790
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	867
Uwarunkowania społeczne	39
Procedury medyczne i chirurgiczne	274
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	11

Data przeszukania: 01.06.2021 r.

3.16.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab). Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (9 427 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (7 173 przypadki), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (5 369 przypadków) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (4 500 przypadków).

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

Tabela 29.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 500
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	826
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	410

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu immunologicznego	443
Zaburzenia endokrynologiczne	72
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	733
Zaburzenia psychiczne	721
Zaburzenia układu nerwowego	2 765
Zaburzenia w obrębie oka	641
Zaburzenia ucha i błędnika	182
Zaburzenia serca	556
Zaburzenia naczyniowe	897
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 615
Zaburzenia żołądka i jelit	7 173
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	413
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 670
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 966
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	476
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	687
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	241
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	74
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9 427
Badania diagnostyczne	2 605
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 369
Uwarunkowania społeczne	85
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 616
Kwestie związane z produktem	109

Data przeszukania: 01.06.2021 r.

4. Ograniczenia

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

- pomimo odnalezienia licznych opracowań wtórnych oceniających wedolizumab podawany dożylnie w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryterium systematyczności dla omawianej interwencji;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. z WED i.v. w populacji docelowej. Dlatego też, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, porównawcza ocena WED s.c. względem WED i.v. została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego. Należy przy tym podkreślić, że porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane. Badania te cechowały się również wysoką homogenicznością;
- nie odnaleziono badań oceniających wpływ WED s.c. na przeżycie chorych, niemniej jednak w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów. Należy zauważyć, że w randomizowanym badaniu *VISIBLE II* nie wystąpił żaden przypadek zgonu w czasie 52. tygodni obserwacji;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla WED s.c. stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż stosowanie WED w postaci podskórnej jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno. Ponadto wiadomym jest, iż wyniki badań klinicznych dla wedolizumabu i.v. zbliżone są do wyników przedstawionych w badaniach obserwacyjnych [*AKL Entyvio® 2020*]. Z uwagi na fakt, że skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. jest zbieżne z WED i.v., można przypuszczać, iż skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne WED s.c., również będzie zbliżone do wyników z badań klinicznych;
- część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności;
- brak badań długookresowych dla WED s.c. w populacji chorych z ChLC, dane dla przedłużonej fazy (OLE) badania *VISIBLE II* nie zostały dotychczas opublikowane w formie doniesień naukowych. Należy jednak podkreślić korzystny profil bezpieczeństwa długookresowego dla WED s.c. wykazany w badaniach

przeprowadzonych w populacji chorych na WZJG, a także dobrze poznany, korzystny profil bezpieczeństwa WED i.v., który jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa WED s.c. Brak ogólnych różnic między profilami bezpieczeństwa WED s.c. i WED i.v. został także wskazany w rekomendacji PBAC z 2020 r.;

- w badaniu *VISIBLE II* dla dwóch drugorzędowych punktów końcowych (II. drugorzędowego tj. remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz III. drugorzędowego tj. remisji klinicznej w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa) nie przeprowadzono wnioskowania statystycznego, a p-wartość stanowi wartość nominalną (przeprowadzono testy hierarchiczne). W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa popełnienia błędu pierwszego rodzaju w zakresie oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, wnioskowanie statystyczne dla II. i III. drugorzędowego punktu końcowego zostało przeprowadzone tylko wtedy, gdy I. drugorzędowy punkt końcowy był istotny statystycznie;
 - w przypadku jakości życia odstąpiono od wykonywania porównania pośredniego, ponieważ jakość życia z badania *VISIBLE II* została przedstawiona wyłącznie na wykresach oraz nie przedstawiono miar rozrzutu. W związku z powyższym nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej między grupami.
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym (WED s.c.) w porównaniu z wedolizumabem podawanym w infuzji dożylniej (WED i.v.).

Podczas przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane *VISIBLE II*, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c i PLC. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących WED s.c. vs WED i.v. zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. Wspólną referencję dla porównania pośredniego WED s.c. vs WED i.v. stanowiło PLC.

Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wysokiej jakości oraz wysokiej homogeniczności badania randomizowane *VISIBLE II* i *GEMINI II*.

Ponadto w raporcie przedstawiono wyniki pochodzące z badania *VISIBLE II*.

Ocena skuteczności WED s.c. vs WED i.v. – porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie WED s.c. względem komparatora WED i.v. dla leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie badań *VISIBLE II* (WED s.c. vs PLC) i *GEMINI II* (WED i.v. vs PLC). W przypadku obydwu ww. badań okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą WED s.c. i WED i.v. w odniesieniu do remisji klinicznej, zwiększonej odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w populacji ogólnej. **Powyższe implikuje, że oceniane technologie wykazują porównywalną skuteczność w zakresie kluczowych punktów końcowych.** Wartość ryzyka względnego wyniosła odpowiednio dla:

- remisji klinicznej: RD=-0,033 (95% CI: -0,1741; 0,1081);
- zwiększonej odpowiedzi klinicznej: RD=-0,057 (95% CI: -0,2037; 0,0897);
- remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów: RD=0,111 (95%CI: -0,0890; 0,3110).

W przypadku podgrupy chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa również nie odnotowano istotnych statystycznie

różnic między WED s.c. i WED i.v. w odniesieniu do remisji klinicznej, zwiększonej odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Ocena skuteczności WED s.c. vs PLC – porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności WED s.c. w porównaniu z PLC przeprowadzono na podstawie badania *VISIBLE II*. W ww. badaniu w grupie WED s.c. postać podskórną wedolizumabu podawano chorym w czasie leczenia podtrzymującego.

Częstość występowania **remisji klinicznej** w 52. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *VISIBLE II* pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisję kliniczną odnotowano u 48% chorych w grupie WED s.c. oraz u 34,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotnie statystycznie na korzyść badanej interwencji.

W badaniu *VISIBLE II* **zwiększoną odpowiedź kliniczną**, stanowiącą drugorzędowy punkt końcowy, u chorych z grupy WED s.c. odnotowano częściej (u 52% chorych) niż w grupie PLC (44,8% chorych). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa popełnienia błędu pierwszego rodzaju w zakresie oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, wnioskowanie statystyczne dla II. i III. drugorzędowego punktu końcowego zostało przeprowadzone tylko wtedy, gdy I. drugorzędowy punkt końcowy był istotny statystycznie. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki dla **remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów** nie przeprowadzono wnioskowania statystycznego, a jedynie przedstawiono wartość *p-value nominalnego*. Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów obserwowano częściej w grupie WED s.c. (45,3% chorych) niż w grupie PLC (18,2% chorych), a wartość p-nominalnego wyniosła $p=0,002$.

W populacji ogólnej **trwała remisja kliniczna**, definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów w 6. i 52. tyg. leczenia, występowała częściej w grupie stosującej WED s.c. (28,0% chorych) w porównaniu do grupy stosującej PLC (22,4%), przy czym różnica między grupami nie była znamienna statystycznie (wniosek w oparciu o wartość RD przedstawioną w dokumencie *EMA 2020*).

Kalprotektyna w kale ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ w 52. tyg. występowała częściej w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (60,5% vs 31,7%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Wyniki dotyczące kalprotektyny potwierdzają skuteczność wedolizumabu,

ponieważ osiągnięcie niższego stężenia kalprotektyny w stolcu świadczy o redukcji stanu zapalnego.

Poprawę jakości życia wg IBDQ w 52. tyg. leczenia względem wartości początkowych, a także w zakresie wszystkich analizowanych domen wg IBDQ (tj. w domenie objawów ogólnosystemowych, jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego), raportowano zarówno w grupie stosującej WED s.c., jak i PLC. Podobną tendencję odnotowano w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy: EQ-5D VAS oraz WPAI-CD. Należy podkreślić, że w przypadku ww. poprawa jakości życia była większa w grupie WED s.c. niż PLC. W dokumencie *EMA 2020* umieszczono także informację, zgodnie z którą poprawa jakości życia utrzymywała się w większym zakresie w 52. tygodniu leczenia wśród chorych otrzymujących WED s.c. względem chorych otrzymujących PLC.

Ocena bezpieczeństwa WED s.c. vs WED i.v. – porównanie pośrednie

W trakcie trwającego 52. tygodnie leczenia wedolizumabem, a także wśród chorych przyjmujących placebo, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *VISIBLE II*, natomiast w ramach badania *GEMINI II* odnotowano 1 zgon w grupie otrzymującej WED i.v.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem) ogółem, oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych WED s.c. lub WED i.v., o czym dowodzi brak istotnych statystycznie różnic między grupami w ramach wykonanego porównania pośredniego.

W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wyszczególnionych wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) tj. zakażeń ogółem, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, bólu głowy, bólu brzucha, wymiotów, nudności, zwiększenia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami. Ponadto w badaniu *GEMINI II* i *VISIBLE II* nie odnotowano żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Ocena bezpieczeństwa WED i.v. vs PLC – porównanie bezpośrednie

W czasie 52. tygodni obserwacji nie wystąpił żaden przypadek zgonu zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych kolejno w grupie WED s.c. i PLC:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 19,3% vs 14,9%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: 8,4% vs 10,4%;
- zdarzenia niepożądane: 73,5% vs 76,1%;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 4,0% vs 8,2%;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby: 1,1% vs 5,2%.

Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby, w przypadku których odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej.

Najczęstszymi **ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi** w grupie WED s.c. było zwiększenie aktywności choroby ChLC oraz niedrożność jelita cienkiego. Obydwa te zdarzenia występowały częściej w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (odpowiednio: 3,7% vs 2,2% oraz 1,5% vs 0,4%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały częściej niż u 0,7% chorych w grupie WED s.c. Dla żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Do najczęściej występujących **zdarzeń niepożądanych** odnotowanych w grupie WED s.c. zaliczono zwiększenie aktywności ChLC (13,1%), zapalenie nosogardzieli (9,1%) oraz ból brzucha (7,6%). W przypadku wszystkich odnotowanych zdarzeń niepożądanych różnica między WED s.c. a PLC nie była istotna statystycznie.

Analizowano także częstość występowania **zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI)**. W czasie badania nie stwierdzono żadnego przypadku postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML). Z kolei nadwrażliwość wystąpiła u 8,7% chorych w grupie WED s.c. oraz u 9,7% chorych w grupie PLC, a reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem odpowiednio u 2,9% i 1,5% chorych w grupie WED s.c. i PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Ponadto zakażenia ogółem odnotowano częściej w grupie stosującej PLC niż w grupie WED s.c. (34,3% vs 31,3%). Z kolei zakażenie górnych dróg oddechowych oceniane w ramach AESI, wystąpiło nieznacznie częściej w grupie badanej niż w grupy kontrolnej (17,8% vs 14,2%). W przypadku ww. zdarzeń nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Entyvio® niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować one inne wskazania objęte rejestracją.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia wedolizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Zgodnie z ChPL wśród potencjalnych zagrożeń wymieniono:

- reakcje nadwrażliwości;
- zakażenia (oportunistyczne oraz zakażenia, dla których jelito stanowi barierę ochronną)
- nowotwory złośliwe.

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

Wnioski

Analiza skuteczności wykazała **porównywalną skuteczność** wedolizumabu stosowanego podskórnie (s.c., postać roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu z wedolizumabem w postaci roztworu do infuzji (i.v.) w zakresie kluczowych punktów końcowych tj. remisji klinicznej, zwiększonej odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Profil bezpieczeństwa WED s.c. należy uznać za akceptowalny. Obserwowane działania niepożądane i sposoby zapobiegania ich wystąpieniu są dobrze znane i opisane w ChPL Entyvio®. Zgromadzone dane wskazują ponadto, że profil bezpieczeństwa WED s.c. jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa WED i.v.

Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia wedolizumabu podawanego podskórnie finansowaniem ze środków publicznych jest niezaspokojona potrzeba chorych w zakresie dostępu do skutecznych terapii w leczeniu ChLC oraz doustna droga podania leku, co zostało

podkreślone w rekomendacji Komitetu Doradczego ds. Świadczeń Farmaceutycznych (PBAC), wydanej w 2020 r. W ww. rekomendacji zwrócono uwagę, że dostępność preparatu do podania podskórnego zapewni dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję terapii podtrzymującej.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Entyvio® w postaci podskórnej we wnioskowanym wskazaniu.

6. Dyskusja

Analiza przeprowadzona w ramach niniejszego raportu wskazuje na porównywalną skuteczność wedolizumabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z wedolizumabem podawanym w infuzji dożylniej w zakresie kluczowych punktów końcowych tj. remisji klinicznej, zwiększonej odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Na podstawie randomizowanych badań klinicznych można ocenić, że profil bezpieczeństwa wedolizumabu s.c. jest zbieżny z profilem bezpieczeństwa wedolizumabu i.v. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem wedolizumabu w postaci podskórnej.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte na randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach *VISIBLE II* i *GEMINI II*, przeprowadzonych w licznej i zróżnicowanej grupie chorych. W badaniach tych ryzyko błędu analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook dla wszystkich domen oceniono jako niskie. Ponadto badania uzyskały maksymalną liczbą punktów w skali Jadad służącej do oceny jakości klinicznych badań eksperymentalnych.

Wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako średnią. W raporcie uwzględniono jedynie badanie randomizowane. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla wedolizumabu s.c. we wnioskowanej populacji. Należy przy tym podkreślić, że wedolizumab w postaci podskórnej został zarejestrowany stosunkowo niedawno. Ponadto wiadomym jest, iż wyniki badań klinicznych dla wedolizumabu i.v. zbliżone są do wyników przedstawionych w badaniach obserwacyjnych [AKL *Entyvio*® 2020]. Z uwagi na fakt, że skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. jest zbieżne z WED i.v., można ekstrapolować ww. wniosek na WED s.c., iż skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne postaci podskórnej będzie zbliżone do wyników z badań klinicznych. W związku z tym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane *VISIBLE II*, podwójnie zaślepione, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c., i PLC. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących WED s.c. vs WED i.v.

zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. Wspólną referencję dla porównania pośredniego WED s.c. vs WED i.v. stanowiło PLC (utożsamiane również jako leczenie standardowe, ponieważ w badaniu *VISIBLE II* dopuszczalne było jednoczesne stosowanie aminosalicylanów, azatiopryny, merkaptopuryny, kortykosteroidów). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o badania *VISIBLE II* i *GEMINI II*, cechujące się wysoką homogenicznością. W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 badania dla wedolizumabu stosowanego podskórnie, które jeszcze nie rozpoczęły rekrutacji chorych. Głównym celem ww. badań jest opisanie schematów leczenia stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u dorosłych chorych z WZJG lub ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych wedolizumabem zarówno we wlewie dożylnym (i.v.), jak i wstrzyknięciu podskórnym (s.c.). Planowane zakończenie odnalezionych badań przypada jednak nie wcześniej niż na 2023 rok.

W dokumencie *EMA 2020* przedstawiono wyniki długookresowego stosowania WED s.c., ale wyłącznie w postaci 2 analiz zbiorczych określonych jako ang. *pool 1* oraz *pool 2*. W pierwszej analizie zbiorczej zebrano wyniki uzyskane w czasie leczenia podtrzymującego w badaniu *VISIBLE I* (populacja WZJG) oraz przedłużeniu badań *VISIBLE I* i *VISIBLE II*. W analizie tej chorzy z ChLC stanowili 50,6%, a chorzy z WZJG 40,4% chorych. Na podstawie zbiorczej analizy wyników nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem wedolizumabu s.c. w dłuższym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy ang. *pool 1* zebrano wyniki podczas leczenia podtrzymującego w badaniu *VISIBLE I* oraz przedłużenia badania *VISIBLE I*. Analizowaną populację stanowili wyłącznie chorzy z WZJG. Wprawdzie analiza dotyczyła populacji innej niż wnioskowano to również można stwierdzić, że długotrwałe stosowanie WED nie wpływało negatywnie na bezpieczeństwo terapii. Nie odnotowano wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z leczeniem) czy ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z badaniem *VISIBLE I*. Należy podkreślić, że długookresowe wyniki WED s.c. w populacji chorych z WZJG wykazały utrzymywanie się wysokiego odsetka chorych z remisją kliniczną w 116 tyg. obserwacji.

Ponadto należy uwzględnić fakt, iż długookresowy profil bezpieczeństwa oraz skuteczność wedolizumabu podawanego dożylnie zostały dobrze poznane w praktyce klinicznej. Należy podkreślić pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem i.v. w ramach *Programu lekowego B.32.*, w której zwrócono uwagę na **utrzymywanie się wysokich wskaźników remisji klinicznej u chorych**

leczonych WED oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa wedolizumabu stosowanego długoterminowo (do 9 lat) [AOTMiT 2020]. Dodatkowo, w rekomendacji wydanej przez CADTH wskazano, że wedolizumab podawany podskórnie jest dobrze tolerowany i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, co stwierdzono w oparciu o wyniki pochodzące z badania *VISIBLE II* i długoterminowego przedłużenia badania randomizowanego [CADTH 2020].

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020* korzyści obserwowane przy podawaniu podskórnym wedolizumabu wśród chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim przewyższają ryzyko specyficzne dla tej drogi podania, które uważa się za możliwe do opanowania za pomocą rutynowych środków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W ramach poszukiwania polskich wytycznych klinicznych odnaleziono również *Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotycząc postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19*. **W dokumencie stwierdzono, że leki biologiczne podawane podskórnie mogą mieć przewagę nad podawanymi dożylnie.** Podkreślono przy tym, iż forma podskórna zmniejsza konieczność wizyt w ośrodku leczącym (możliwość podawania leku w domu, krótszy czas pobytu w ośrodku), co należy brać pod uwagę przy rozpoczynaniu nowego leczenia. Jest to szczególnie ważne w dobie rozprzestrzenienia się wirusa SARS-CoV-2, kiedy to najważniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakażenia wśród chorych z zaostrzeniem WZJG są wizyty w szpitalach lub przychodniach [Łodyga 2020].

Należy zauważyć, iż w ostatnim czasie pojawiły się 4 pozytywne rekomendacje dla produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej wydane przez CADTH, HAS, PBAC oraz SMC w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, co świadczy o dużym znaczeniu klinicznym ocenianej technologii. W rekomendacji PBAC podkreślono istnienie potrzeby skutecznych terapii w przypadku ChLC. Wskazano w niej także, że dostępność produktu leczniczego do podania podskórnego zapewni dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję terapii podtrzymującej [PBAC 2020]. W rekomendacji wydanej przez HAS w 2020 r. zwrócono uwagę na potencjalną korzyść w zakresie organizacji opieki i ścieżki opieki nad chorym, umożliwiającą uniknięcie hospitalizacji [HAS 2020]. Co więcej, Australijska Organizacja ds. Choroby Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (*Crohn's and Colitis Australia*) wyraziła zdecydowane poparcie dla umieszczenia w wykazie leków refundowanych wedolizumabu w postaci podskórnej do samodzielnego wstrzykiwania,

ponieważ oprócz wskazanych przez klinicystów licznych korzyści wynikających z leczenia WED s.c. m.in. wygody dla chorego i zmniejszenia kosztów terapii związanych ze zmniejszonymi wymaganiami dotyczącymi infuzji w szpitalu, chorzy będą mogli uniknąć nieobecności w pracy i podróży związanych z infuzjami w placówce medycznej [PBAC 2020]. Należy pamiętać, że leczenie podtrzymujące stanowi leczenie długotrwałe, natomiast dożylna podanie leku związane jest z licznymi niedogodnościami zarówno dla samych chorych, jak również dla ich opiekunów. W przypadku uzyskania przez wedolizumab s.c. pozytywnej decyzji refundacyjnej w zakresie leczenia podtrzymującego, chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna zyskają opcję leczenia o bardziej przystępnej dla chorego drodze podania. Podskórna droga podania leku może mieć szczególne znaczenie dla ludzi młodych, u których to choroba pojawia się najczęściej [APD Entyvio® 2021].

Skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu zostało potwierdzone w wysokiej jakości badaniach klinicznych, czego efektem była refundacja leku w ramach Programu Lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD 10 K50)”. Obecnie w ramach Programu Lekowego refundowana jest wyłącznie postać dożylna. Niniejsza analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem podawanym podskórnie a dożylnie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. **Należy zauważyć, że leczenie farmakologiczne z podskórną drogą podania zapewnia wygodę chorym, lekarzom i opiekunom, eliminując czas, logistykę i obciążenie związane z infuzją dożylną leku.**

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Entyvio® w postaci podskórnej we wnioskowanym wskazaniu.

7. Załączniki

7.1. Wyniki z badania *VISIBLE II* w podgrupach

7.1.1. Remisja kliniczna w podgrupach

Tabela 30.
Częstość występowania remisji klinicznej w podgrupach*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI) ^{^^}	NNT (95% CI)	IS ^{^^}
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna (CDAI ≤150)									
<i>VISIBLE II</i> (Vermeire 2021)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>Subjects Who Were Naive to TNF-α Antagonists</i>) ^{^^}	52 tyg.	52 (48,6)	107	27 (42,9)	63	0,043 (-0,116; 0,203)	n/d	p-nominalne=0,591 ^{**}
<i>VISIBLE II</i> (EMA 2020)	Chorzy z uprzednią ekspozycją na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>Subjects With Prior Exposure to TNF-α Antagonists</i>) [^]		10 (58,8)	17	2 (16,7)	12	0,422 (0,047; 0,723)	3 (2; 22)	TAK p=0,053
<i>VISIBLE II</i> (Vermeire 2021)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>Subjects With Prior TNF-α Antagonists Failure</i>)		70 (46,4)	151	17 (28,8)	59	0,176 (0,038; 0,314)	6 (4; 27)	p-nominalne=0,019 ^{**}

*w przypadku braku danych potrzebnych do analizy punktów końcowych, chorych klasyfikowano jako chorych, u których nie odnotowano remisji klinicznej / odpowiedzi na leczenie. Jeśli liczba badanych w którejkolwiek podgrupie była mniejsza niż 10 to w dokumencie *EMA 2020* nie przedstawiano dla niej wyników
^{**} zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania p-nominalnego nie brano pod uwagę przy określaniu istotności statystycznej. W związku z powyższym odstąpiono od określenia istotności statystycznej, przy czym obliczono wartość NNT jeśli przedział ufności nie zawierał wartości 0.

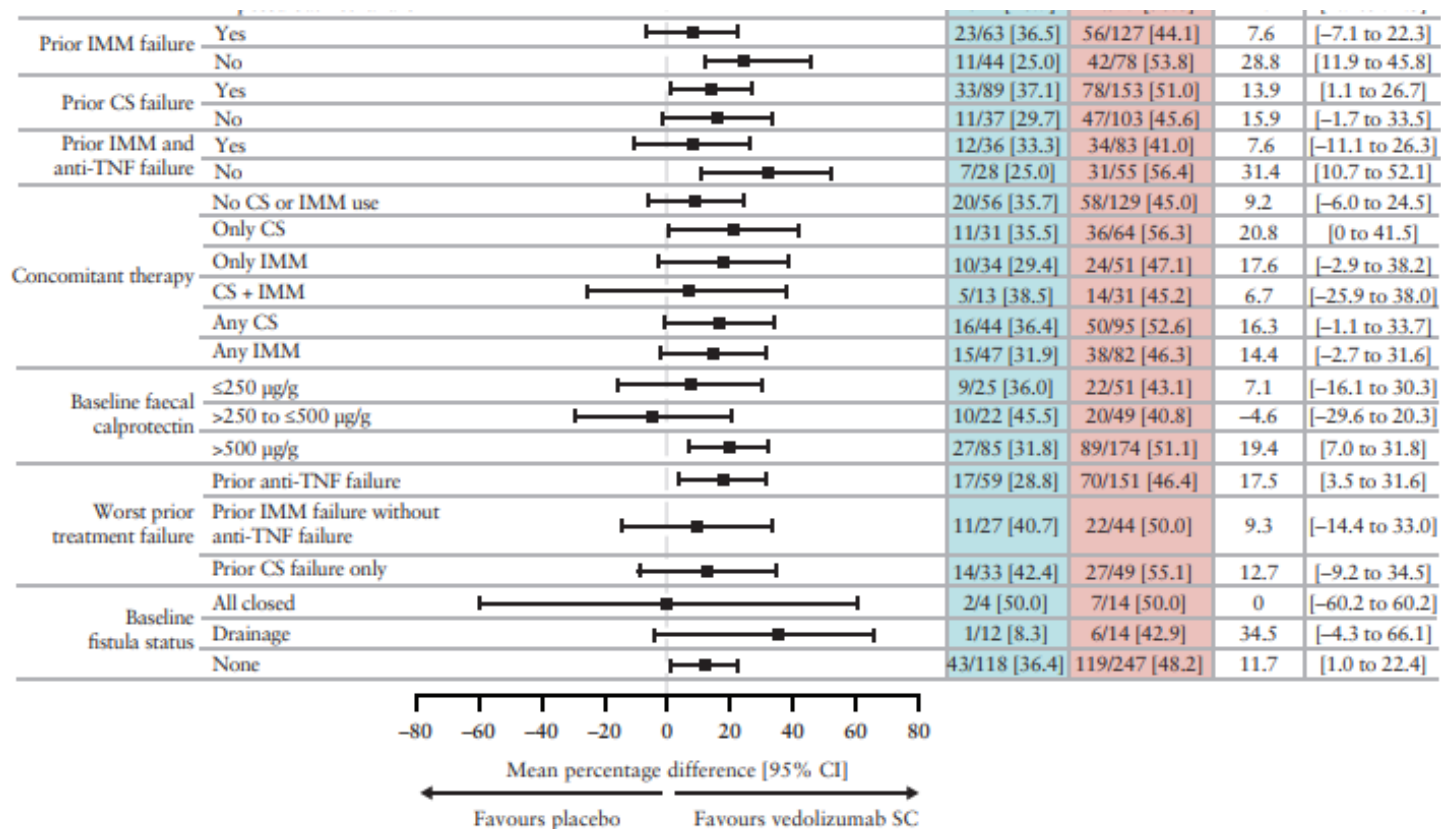
[^]chorzy leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa, ale leczenie nie zakończyło się niepowodzeniem

^{^^}wartości wskazane przez autorów publikacji

^^analiza post-hoc wykazała, iż wśród chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, którzy przyjmowali jednocześnie kortykosteroidy na początku badania i osiągnęli remisję kliniczną w tygodniu 52. wysokość dawki kortykosteroidów nie została zmniejszona u większego odsetka chorych otrzymujących placebo, w porównaniu z chorymi otrzymującymi WED s.c. (u 7 spośród 11 chorych (63,6%) otrzymujących placebo i u 5 spośród 21 chorych (23,8%)

Rysunek 11.
Częstość występowania remisji klinicznej w 52 tyg.

Subgroup	Placebo n/N [%]	Vedolizumab SC n/N [%]	Estimate	95% CI
Overall	46/134 [34.3]	132/275 [48.0]	13.7	[3.8 to 23.7]
Age				
<35 years	26/72 [36.1]	57/131 [43.5]	7.4	[-6.6 to 21.4]
≥35 to <65 years	19/59 [32.2]	71/131 [54.2]	22.0	[7.3 to 36.7]
≥65 years	1/3 [33.3]	4/13 [30.8]	-2.6	[-70.8 to 58.7]
Gender				
Male	24/66 [36.4]	82/157 [52.2]	15.9	[1.9 to 29.9]
Female	22/68 [32.4]	50/118 [42.4]	10.0	[-4.2 to 24.3]
Race				
Asian	2/6 [33.3]	4/17 [23.5]	-9.8	[-54.9 to 35.1]
White	44/124 [35.5]	124/250 [49.6]	14.1	[3.7 to 24.6]
Duration of Crohn's disease				
<1 year	5/12 [41.7]	10/30 [33.3]	-8.3	[-41.2 to 25.6]
≥1 to <3 years	8/24 [33.3]	16/30 [53.3]	20.0	[-6.0 to 46.0]
≥3 to <7 years	18/42 [42.9]	36/66 [54.5]	11.7	[-7.5 to 30.9]
≥7 years	15/56 [26.8]	69/148 [46.6]	19.8	[5.7 to 33.9]
Geographic region				
North America	6/32 [18.8]	28/78 [35.9]	17.1	[-0.1 to 34.4]
Western/Northern Europe	3/7 [42.9]	15/28 [53.6]	10.7	[-32.0 to 51.7]
Central Europe	19/59 [32.2]	55/101 [54.5]	22.3	[6.9 to 37.6]
Eastern Europe	12/21 [57.1]	28/46 [60.9]	3.7	[-21.7 to 29.2]
East Asia	2/5 [40.0]	2/14 [14.3]	-25.7	[-71.6 to 24.4]
Africa/Australia	3/5 [60.0]	2/5 [40.0]	-20.0	[-75.7 to 47.5]
Baseline disease activity				
Moderate [≤330]	29/81 [35.8]	85/160 [53.1]	17.3	[4.3 to 30.3]
Severe [>330]	17/53 [32.1]	47/115 [40.9]	8.8	[-6.7 to 24.2]
Baseline CRP				
≤5 mg/l	21/54 [38.9]	61/107 [57.0]	18.1	[2.1 to 34.2]
>5 to ≤10 mg/l	10/21 [47.6]	31/65 [47.7]	0.1	[-24.5 to 24.6]
>10 mg/l	15/59 [25.4]	40/103 [38.8]	13.4	[-1.2 to 28.0]
Disease localisation				
Ileum only	9/21 [42.9]	24/66 [36.4]	-6.5	[-30.6 to 17.6]
Colon only	6/26 [23.1]	27/55 [49.1]	26.0	[5.1 to 46.9]
Ileocolonic	26/74 [35.1]	69/122 [56.6]	21.4	[7.4 to 35.4]
Other	5/13 [38.5]	11/31 [35.5]	-3.0	[-35.0 to 29.0]
Clinical remission at Week 6				
Yes	30/70 [42.9]	77/137 [56.2]	13.3	[-0.9 to 27.6]
No	16/64 [25.0]	55/138 [39.9]	14.9	[1.5 to 28.2]
Failure	17/59 [28.8]	70/151 [46.4]	17.6	[3.8 to 31.4]
Prior anti-TNF				
Inadequate response	4/24 [16.7]	23/56 [41.1]	24.4	[0.2 to 46.8]
Loss of response	11/30 [36.7]	40/80 [50.0]	10.9	[-10.2 to 31.9]
Intolerance	2/5 [40.0]	7/15 [46.7]	6.7	[-45.3 to 56.7]
Naïve	27/63 [42.9]	52/107 [48.6]	4.3	[-11.6 to 20.3]
Exposed but not failure	2/12 [16.7]	10/17 [58.8]	42.2	[4.7 to 72.3]



7.1.2. Zwiększona odpowiedź kliniczna w podgrupach

Tabela 31.
Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w podgrupach*

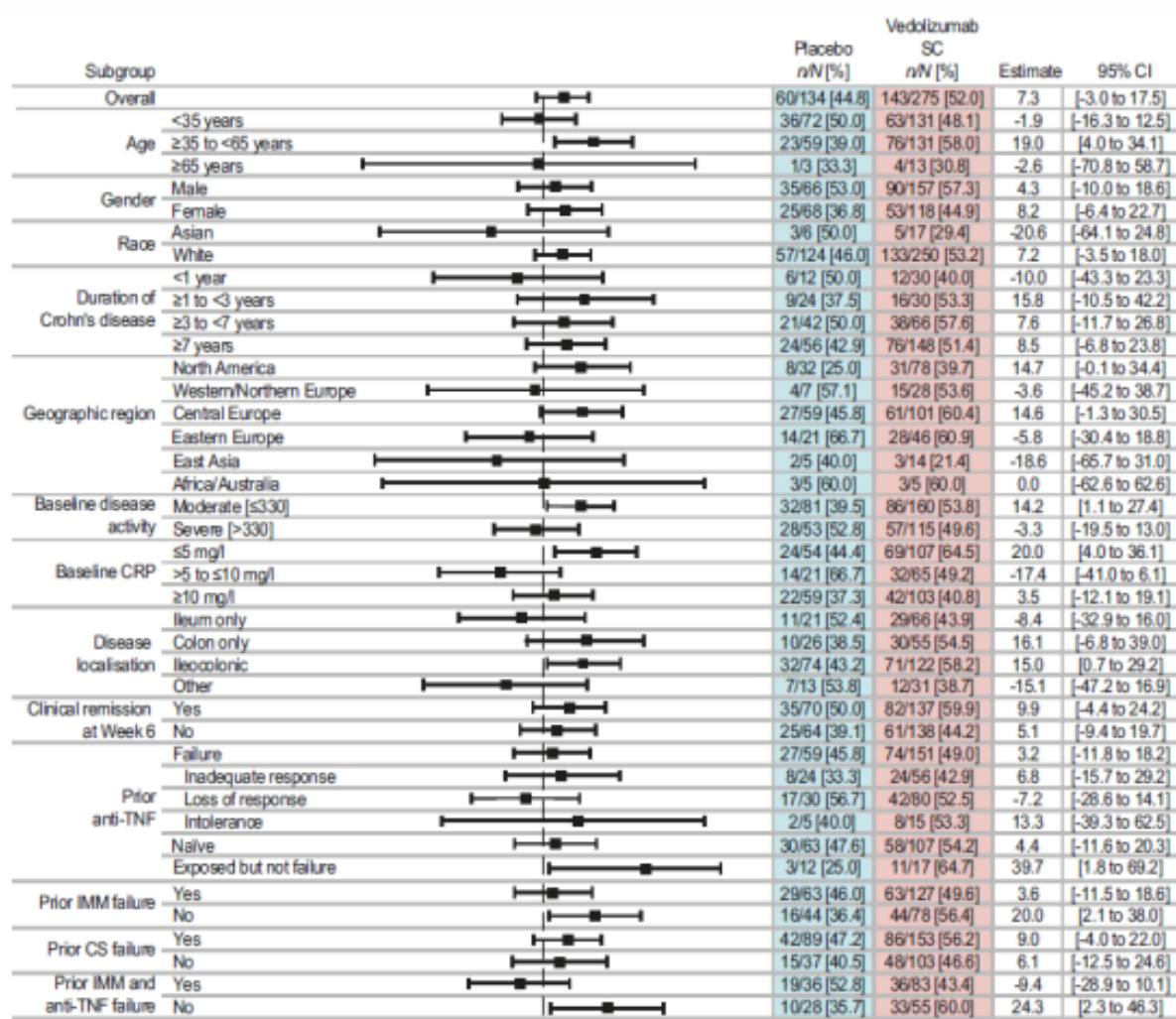
Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)**	NNT (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N			
Zwiększona odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI \geq100 punktów w porównaniu z wartością początkową)									
VISIBLE II (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>Subjects Who Were Naïve to TNF-α Antagonists</i>)	52 tyg.***	58 (54,2)	107	30 (47,6)	63	0,044 (-0,116; 0,203)	n/d	NIE
	Chorzy z uprzednią ekspozycją na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>Subjects With Prior Exposure to TNF-α Antagonists</i>) [^]		11 (64,7)	17	3 (25,0)	12	0,397 (0,018; 0,692)	3 (2; 56)	TAK
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>Subjects With Prior TNF-α Antagonists Failure</i>)		74 (49,0)	151	27 (45,8)	59	0,032 (-0,118; 0,182)	n/d	NIE

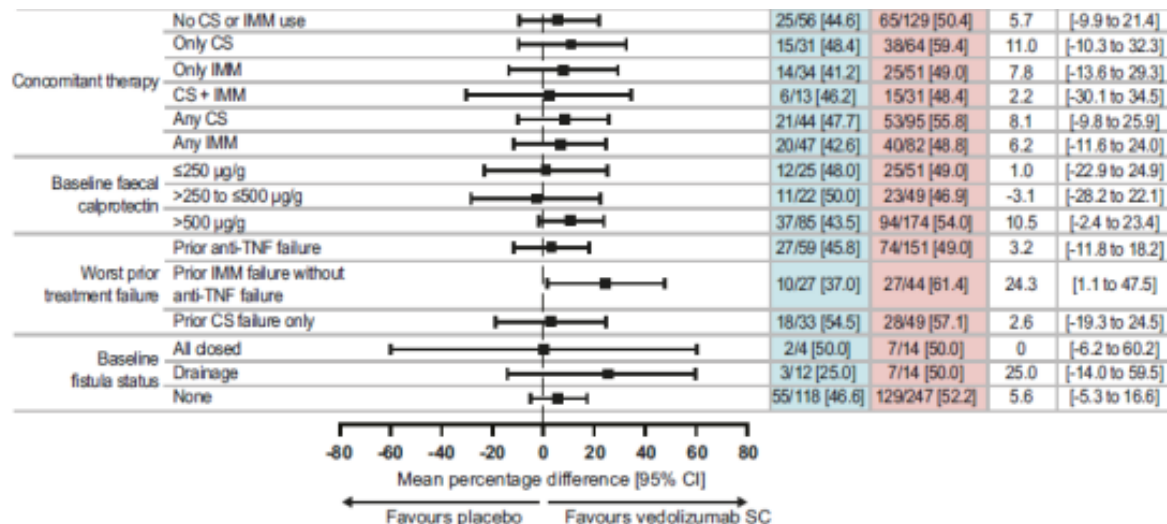
*w przypadku braku danych potrzebnych do analizy punktów końcowych, chorych klasyfikowano jako chorych, u których nie odnotowano remisji klinicznej / odpowiedzi na leczenie. Jeśli liczba badanych w którejkolwiek podgrupie była mniejsza niż 10 to w dokumencie *EMA 2020* nie przedstawiano dla niej wyników

**wartości wskazane przez autorów publikacji

***analiza post-hoc wykazała, iż wśród chorych, którzy przyjmowali jednocześnie kortykosteroidy na początku badania i u których odnotowano uzyskanie zwiększonej odpowiedzi klinicznej w tygodniu 52. wysokość dawki kortykosteroidów nie została zmniejszona u większego odsetka chorych otrzymujących placebo, w porównaniu z chorymi otrzymującymi WED s.c. (odpowiednio 8 chorych spośród 21 (38,1%) i u 8 chorych spośród 53 (15,1%)). Podobną zależność zaobserwowano w grupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, którzy na początku badania przyjmowali jednocześnie kortykosteroidy i osiągnęli remisję kliniczną w 52. tygodniu (u 7 spośród 11 chorych (63,6%) otrzymujących placebo i u 5 spośród 21 chorych (23,8%) otrzymujących WEDs.c. w ramach leczenia podtrzymującego wysokość dawki kortykosteroidów nie została zmniejszona w tygodniu 52.

Rysunek 12.
Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w 52 tyg.





7.1.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania

Tabela 32.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI) [^]	NNT (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna (CDAI ≤150) bez konieczności stosowania kortykosteroidów**									
VISIBLE II (Vermeire 2021)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>Subjects Who Were Naïve to TNF-α Antagonists</i>)	52 tyg.	16 (41,0)	39	4 (18,2)	22	0,228 (-0,032; 0,468)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI) [^]	NNT (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N			
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>Subjects With Prior TNF-α Antagonists Failure</i>)		24 (46,2)	52	3 (15,0)	20	0,312 (0,052; 0,545)	4 (2; 20)	TAK

*w przypadku braku danych potrzebnych do analizy punktów końcowych, chorych klasyfikowano jako chorych, u których nie odnotowano remisji klinicznej / odpowiedzi na leczenie. Jeśli liczba badanych w którejkolwiek podgrupie była mniejsza niż 10 to w dokumencie *EMA 2020* nie przedstawiano dla niej wyników
 **zdefiniowani jako chorzy stosujący doustne kortykosteroidy na początku badania, którzy przerwali stosowanie kortykosteroidów i są w fazie remisji klinicznej w 52 tyg.

[^]wartości wskazane przez autorów publikacji

7.1.4. Stężenie CRP

Tabela 33.
Obniżenie stężenia CRP*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Obniżenie stężenia CRP**									
<i>VISIBLE II (Vermeire 2021)</i>	Chorzy z podwyższonym stężeniem CRP na początku badania (wartość początkowa: $\geq 2,87$ mg/l)	52 tyg.	39 (23,2)	168	14 (17,5)	80	0,055 (-0,051; 0,161)	n/d	NIE

*w przypadku braku danych potrzebnych do analizy omawianego punktu końcowego, chorych klasyfikowano jako chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie

**definiowane jako obniżenie poniżej górnego poziomu normy (<5 mg/l)

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

Tabela 34

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Prospective, Non-interventional, Observational Study in Patients With IBD Receiving IV or SC Vedolizumab Therapy to Observe Route of Administration Choices and Outcomes	NCT04885920	Rekrutacja nierozpoczęta	Takeda	Obserwacyjne, prospektywne	Głównym celem badania jest opisanie schematów leczenia stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u dorosłych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ChLC leczonych wedolizumabem. zarówno we wlewie dożylnym (i.v.), jak i wstrzyknięciu podskórnym (s.c.).	30 września 2021 r.	1 grudnia 2023 r.
Prospective, Non-interventional, Observational Study in Patients With IBD Receiving IV or SC Vedolizumab Therapy to Observe Route of Administration Choices and Outcomes	ClinicalTrials.gov: NCT04890262	Jeszcze nie rekrutuje	Takeda	Obserwacyjne, prospektywne	Głównym celem badania jest opisanie schematów leczenia stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z WZJG lub ChLC leczonych WED w postaci wlewu (i.v.) lub zastrzyku podskórnego (s.c.) zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.	15 maja 2021 r.	14 kwietnia 2023 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 09.06.2021 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 35.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"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]	216 402
#2	"vedolizumab" [All Fields] OR "entyvio" [All Fields] OR "MLN0002" [All Fields] OR "mln 0002" [All Fields] OR "mln 02" [All Fields] OR "mln02" [All Fields] OR "ldp 02" [All Fields] OR "LDP-02" [All Fields] OR "ldp02" [All Fields]	1 215
#3	#1 AND #2	1 119
#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]	17 207 898
#5	#3 AND #4	813

Data wyszukiwania: 17.05.2021 r.

Tabela 36.
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, kw]
#1	("Inflammatory Bowel Disease" OR IBD OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's" OR Crohns OR Crohn OR Ileocolitis OR Ileitis OR Ileitides OR Colitis OR Enteritis OR "cleron disease" OR enterocolitis)	56 311	233 823
#2	(vedolizumab OR entyvio OR "MLN0002" OR "mln 0002" OR "mln 02" OR "mln02" OR "ldp 02" OR "LDP-02" OR ldp02)	454	3 458^^
#3	#1 AND #2	438^	3 228
#4	(random* OR etrospect OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR etrospecti* OR comparative OR etrospecti* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR etrospective* OR	n/d	17 594 342^^^

	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	2 610
#6	#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	1 982

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL²⁴ (405), 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 it

Data wyszukiwania: 17.05.2021 r.

²⁴ baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 37.

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	100
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	26
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(vedolizumab OR Entyvio) AND Crohn's disease**	63
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/	vedolizumab	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: 17.05.2021 r.

7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.5.1. *VISIBLE II*

<i>VISIBLE II [Vermeire 2021, VISIBLE_protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817)²⁵]</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy III.</p> <p>Badanie składało się z kilku faz: badań przesiewowych (4 tygodnie), otwartej fazy indukcji (6 tygodni, wszyscy chorzy otrzymywali wedolizumab i.v.), fazy leczenia podtrzymującego (46 tygodni, do tygodnia 52). Chorzy, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE II</i>, mogli wziąć udział w trwającym otwartym badaniu dodatkowym, prowadzonym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia wedolizumabem podawanym podskórnie.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, w 6. tygodniu chorym z odpowiedzią kliniczną przydzielono losowo leczenie podtrzymujące wedolizumabem podawanym podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie lub placebo. Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1, ze stratyfikacją ze względu na jednoczesne stosowanie doustnych kortykosteroidów, stan remisji klinicznej w 6. tygodniu i wcześniejsze niepowodzenie leczenia anty-TNF lub jednoczesne stosowanie immunomodulatora. Leczenie zostało przypisane przez interaktywny system odpowiedzi sieciowej (IWRS, ang. <i>interactive web response system</i>). Personel sponsora lub osoba wyznaczona zajmująca się randomizacją odpowiadała za wygenerowanie harmonogramu randomizacji przed rozpoczęciem badania. Badacz lub osoba wyznaczona przez badacza uzyskiwała dostęp do IWRS podczas badania przesiewowego w celu zarejestrowania chorego i uzyskania numeru identyfikacyjnego w celu jego identyfikacji w trakcie badania. Wszystkie informacje dotyczące randomizacji były przechowywane w zabezpieczonym obszarze, dostępnym tylko dla upoważnionego personelu.</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: ośrodki badawcze zaopatrywano w sposób zaślepiony w następujące leki: wedolizumab s.c. (108 mg/0,68 ml) lub placebo (roztwór w objętości 0,68 ml w ampułko-strzykawkach do wstrzyknięć podskórnych). Badany lek w formie płynnej dostarczano w ampułko-strzykawce z połączonymi ze sobą blokadą i tłokiem, zapakowanej w składane pudełko lub pudełko tekturowe. Zaślepienie utrzymano za pomocą IWRS.</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w otwartej fazie indukcji utracono łącznie 50 (7,8%) chorych spośród 644²⁶, w tym: 16 (2,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (1,4%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (1,2%) z powodu braku skuteczności terapii, 5 (0,8%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu ciąży oraz 9 (1,4%) z powodów innych niż wymienione; • w randomizowanej fazie podtrzymania utracono łącznie 169 (41,2%) chorych spośród 410, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • <u>w grupie WED s.c.</u> utracono 107 (38,9%) chorych spośród 275, w tym: 78 (28,4%) z powodu braku skuteczności terapii, 14 (5,1%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu, 11 (4,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,4%) z powodu ciąży i z powodu znaczącego naruszenia protokołu badania oraz 2 (0,7%) z powodów innych niż wymienione; • <u>w grupie PLC</u> utracono 62 (46,3%) chorych spośród 134, w tym: 43 (32,1%) z powodu braku skuteczności terapii, 12 (9,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (3,7%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu i po 1 (0,7%) z powodu nie otrzymania przydzielonego leczenia oraz z powodu innego niż wymienione; <p>Skala Jadad: 5/5;</p>

²⁵ charakterystykę badania uzupełniono o dane dostępne na stronie ClinicalTrials.gov (badanie NCT02611817), w szczególności dane dotyczące populacji włączonej do badania

²⁶ do części randomizowanej włączono 410 chorych, u których w tygodniu 6. wystąpiła odpowiedź kliniczna na leczenie WED i.v.

VISIBLE II [Vermeire 2021, VISIBLE_protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817)²⁵]

Wyniki dla populacji ITT: tak, dane dotyczące skuteczności przedstawiono dla badanej populacji objętej analizą (FAS, ang. *full analysis set*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku zgodnie z przydziałem leczenia. Populacja *per protocol* obejmowała wszystkich chorych z populacji ITT, którzy nie naruszyli warunków protokołu. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku podskórnego (placebo lub wedolizumab) zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem;;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Takeda;

Liczba ośrodków: 194 ośrodki w 30 krajach;

Okres obserwacji: 52 tygodnie²⁷

Analiza statystyczna: zakładając wskaźnik remisji klinicznej 38% dla wedolizumabu i 22% dla placebo w tygodniu 52., wielkość próby 258 chorych w grupie wedolizumabu i 129 chorych w grupie placebo zapewni moc 90% przy dwustronnym poziomie istotności 0,05. Statystyczne porównania między WED s.c. a PLC przeprowadzono za pomocą dwustronnego testu na poziomie istotności 0,05, stosując hierarchiczne podejście do kontroli ogólnego wskaźnika błędów typu I.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-80 r.ż.;
- rozpoznane aktywne ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznane co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania, na podstawie dowodów klinicznych i endoskopowych oraz potwierdzone raportem histopatologicznym (przypadki ChLC stwierdzone co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, dla których nie jest dostępny raport histopatologiczny, będą rozpatrywane na podstawie wagi dowodów potwierdzających diagnozę i wykluczających inne potencjalne diagnozy, i muszą być omówione ze sponsorem indywidualnie dla każdego przypadku przed włączeniem do badania);
- wynik w skali CDAI 220-450 punktów w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku oraz spełnienie 1 z poniższych warunków:
 - poziom CRP $>2,87$ mg/l;
 - ileokolonoskopia z dokumentacją fotograficzną minimum 3 owrzodzeń poza miejscem zespolenia (każde $>0,5$ cm średnicy) lub 10 owrzodzeń aftowych (sąsiednio, obejmujących co najmniej 10 cm jelita) wskazujących na ChLC, w czasie 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
 - kalprotektyna w kale >250 mcg/g stolca w okresie badania przesiewowego w połączeniu z enterografią tomografii komputerowej, enterografią rezonansu magnetycznego, radiografią jelita cienkiego ze wzmocnieniem kontrastowym lub bezprzewodową endoskopią kapsułkową ujawniającą owrzodzenia ChLC w czasie 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- zajęcie jelita krętego i / lub okrężnicy;

²⁷ w badaniu wyszczególniono fazę badań przesiewowych (4 tygodnie), otwartą fazę indukcji (6 tygodni, wszyscy chorzy otrzymywali wedolizumab i.v.), fazę leczenia podtrzymującego (46 tygodni, do tygodnia 52.)

VISIBLE II [Vermeire 2021, VISIBLE_protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817)²⁵]

- niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na co najmniej 1 inny lek, należący do grupy kortykosteroidów²⁸, immunomodulatorów²⁹ lub anty-TNF³⁰;
- zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez cały czas trwania badania i przez 18 tygodni po ostatniej dawce przez mężczyzn, którzy nie przeszli zabiegu sterylizacji i są aktywni seksualnie z partnerką w wieku rozrodczym oraz przez kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie;
- w przypadku trwającego >8 lat rozległego zapalenia jelita grubego lub zajęcia całej okrężnicy, lub trwającego >12 lat lewostronnego zapalenia jelita grubego należy udokumentować, że kolonoskopia kontrolna została wykonana w ciągu 12 miesięcy od pierwszej wizyty przesiewowej (jeśli nie przeprowadzono w ciągu ostatnich 12 miesięcy, musi zostać przeprowadzone podczas badania przesiewowego);
- w przypadku chorych z rakiem jelita grubego w wywiadzie rodzinnym, zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego w wywiadzie, w wieku >50 r.ż. lub obarczonych innymi znanymi czynnikami ryzyka wymagane jest ciągłego monitorowanie chorego pod kątem wystąpienia raka jelita grubego;

Kryteria wykluczenia:

- ropień w jamie brzusznej, rozległa resekcja okrężnicy, częściowa lub całkowita kolektomia, ileostomia, kolostomia lub znane stałe objawowe zwężenie jelita, polipy gruczolakowate okrężnicy, które nie zostały usunięte, dysplazja błony śluzowej okrężnicy;
- rozpoznany zespół krótkiego jelita lub >3 resekcje jelita cienkiego w wywiadzie;
- karmienie przez zgłębnik, diety o zdefiniowanym składzie lub żywienie pozajelitowe w czasie 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;
- obecnie wymagana lub przewidywana interwencja chirurgiczna w przypadku ChLC w trakcie badania;
- podejrzwane lub potwierdzone rozpoznanie WZJG, nieokreślonego zapalenia okrężnicy, niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, popromiennego zapalenia okrężnicy, choroby uchyłkowej związanej z zapaleniem okrężnicy lub mikroskopowego zapalenia okrężnicy;
- stosowanie jakichkolwiek terapii antyintegrynowych (np. wedolizumab, natalizumab, efalizumab, etrolizumab i AMG 181), przeciwciał przeciwko MAdCAM-1 lub rytuksymabu w wywiadzie;
- stosowanie jakichkolwiek leków biologicznych lub biopodobnych w czasie 60 dni lub 5 okresów półtrwania badania przesiewowego (w zależności od tego, który okres trwał dłużej) w wywiadzie;

²⁸ w tym stwierdzone 1) objawy przedmiotowe i podmiotowe uporczywie aktywnej choroby pomimo historii co najmniej jednego 4-tygodniowego schematu indukcji, który obejmował dawkę równoważną prednizonowi ≥ 30 mg dziennie doustnie przez 2 tygodnie lub dożylnie przez 1 tydzień w wywiadzie lub 2) dwie nieudane próby zmniejszenia dawki kortykosteroidów poniżej dawki odpowiadającej 10 mg prednizonu doustnie dziennie w 2 różnych przypadkach (w Japonii przynajmniej jedna nieudana próba zmniejszenia dawki kortykosteroidów poniżej dawki odpowiadającej 10 mg prednizonu dziennie doustnie lub dożylnie) lub 3) nietolerancja kortykosteroidów (w tym między innymi zespół Cushinga, osteopenia / osteoporoza, hiperglikemia, bezsenność i infekcja) w wywiadzie lub 4) nawrót w ciągu 3 miesięcy od zaprzestania stosowania sterydów

²⁹ w tym stwierdzone 1) objawy przedmiotowe i podmiotowe uporczywie aktywnej choroby pomimo historii co najmniej jednego 12-tygodniowego schematu doustnego podawania azatiopryny ($\geq 1,5$ mg/kg) lub 6-merkaptopuryny ($\geq 0,75$ mg/kg) (USA, UE) lub co najmniej jeden 8-tygodniowy schemat doustnej azatiopryny (≥ 50 mg) lub 6-merkaptopuryny (≥ 30 mg) (tylko Japonia) w wywiadzie lub 2) objawy przedmiotowe i podmiotowe uporczywie aktywnej choroby pomimo historii co najmniej jednego 16-to tygodniowego schematu leczenia metotreksatem (25 mg/tydzień) lub 3) nietolerancja co najmniej jednego immunomodulatora (w tym między innymi nudności / wymioty, ból brzucha, zapalenie trzustki, nieprawidłowości w testach czynności wątroby, limfopenia, mutacja genetyczna S-metylotransferazy tiopuryny, zakażenie) w wywiadzie

³⁰ w tym stwierdzone 1) objawy przedmiotowe i podmiotowe uporczywie aktywnej choroby pomimo historii co najmniej jednej indukcji z zastosowaniem infliksymabu (co najmniej 4-tygodniowy schemat 5 mg/kg, 2 dawki w odstępie 2 tygodni), adalimumabu (co najmniej 80 mg w dniu 1 i 40 mg w dniu 15), lub certolizumabu pegol (co najmniej 400 mg s.c. w tygodniu 0., 2. i 4.) w wywiadzie lub 2) nawrót objawów podczas planowanego dawkowania podtrzymującego po wcześniejszej korzyści klinicznej (przerwanie leczenia pomimo korzyści klinicznej nie kwalifikuje się) lub 3) nietolerancja na co najmniej 1 anty-TNF (w tym, ale nie wyłącznie, reakcja związana z wlewem, demielinizacja, zastoinowa niewydolność serca, zakażenie) w wywiadzie

VISIBLE II [Vermeire 2021, VISIBLE_protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817)^{25]}

- stosowanie jakichkolwiek leków niebiologicznych, takich jak cyklosporyna, takrolimus, talidomid, metotreksat lub tofacytynib, w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania badania przesiewowego (w zależności od tego, który okres trwa dłużej) w wywiadzie z wyjątkiem tych wyszczególnionych w protokole badania;
- stosowanie miejscowego (doodbytniczego) leczenia lewatywami / czopkami z kwasem 5-aminosalicylowym (5-ASA) lub kortykosteroidami w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku;
- nadwrażliwość lub uczulenie na którąkolwiek substancję pomocniczą stosowanego produktu leczniczego zawierającego wedolizumab;
- aktywne zakażenie rozpoznane w okresie badań przesiewowych lub klinicznie znaczące zakażenie (np. zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek) w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub trwające przewlekłe zakażenie;
- zakażenie *C. difficile* lub innym patogenem jelitowym 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku;
- przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C³¹;
- wrodzony lub nabyty niedobór odporności (np. zwykły zmienny niedobór odporności, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), przeszczep narządu);
- przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
- aktywna lub utajona gruźlica rozpoznana na podstawie RTG klatki piersiowej w ciągu 3 miesięcy przed tygodniem 0 i/lub pozytywnego wyniku testu diagnostycznego (pozytywny wynik lub 2 kolejne nieokreślone wyniki testu QuantiFERON lub skórna reakcja tuberkulinowa ≥ 5 mm)³²;
- jakiegokolwiek niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia sercowo-naczyniowe, płucne, wątrobowe, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, moczowo-płciowe, hematologiczne, koagulacyjne, immunologiczne, endokrynologiczne / metaboliczne lub inne schorzenia, które w opinii badacza mogłyby wpływać na wyniki badania lub zagrażać bezpieczeństwu chorego;
- jakiegokolwiek zabieg chirurgiczny wymagający znieczulenia ogólnego w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub planowany poważny zabieg operacyjny w okresie badania;
- wszelkie poważne zaburzenia neurologiczne, w tym udar, stwardnienie rozsiane, guz mózgu, choroba demielinizacyjna lub neurodegeneracyjna w wywiadzie;
- klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych;
- nowotwory złośliwe w wywiadzie (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego skóry bez przerzutów, płaskonabłonkowego raka skóry, który był odpowiednio leczony i który nie nawrócił przez co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym i raka szyjki macicy *in situ*, który był odpowiednio leczony i który nie nawrócił przez co najmniej 3 lata przed badaniem przesiewowym);
- pozytywny wynik wg listy kontrolnej subiektywnych objawów postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii podczas badania przesiewowego (lub przed podaniem pierwszej dawki badanego leku w tygodniu 0.);
- nadużywanie narkotyków (definiowane jako jakiegokolwiek nielegalne używanie narkotyków) lub historia nadużywania alkoholu w ciągu 1 roku przed badaniem przesiewowym.

Dane demograficzne³³

Parametr	WED s.c.	PLC
Liczba chorych	275	134
Mężczyźni, n (%)	157 (57,1)	66 (49,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,2 (13,85)	36,1 (12,93)
Rasa, n (%)	Biała	250 (90,9)
	Azjatycka	17 (6,2)
	Czarna / Afroamerykańska	7 (2,5)
		124 (92,5)
		6 (4,5)
		1 (0,7)

³¹można uwzględnić osoby odporne na HBV (tj. z ujemnym wynikiem badania antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg] i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B)

³²do badania można włączyć osoby z udokumentowaną, uprzednio leczoną gruźlicą z ujemnym wynikiem testu QuantiFERON

³³ dane demograficzne przedstawiono dla wyłącznie populacji biorącej udział w części randomizowanej badania

VISIBLE II [Vermeire 2021, VISIBLE_protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817)²⁵]			
	Rdzenna ludność Ameryki lub Alaski	0 (0,0)	2 (1,5)
	Rdzenna ludność Hawajów i Wysp Oceanii	0 (0,0)	1 (0,7)
	Mieszana	1 (0,4)	0 (0,0)
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	2 (0,7)	1 (0,7)
	Inna niż Hiszpanie lub Latynosi	60 (21,8)	20 (14,9)
	Nieznana lub niezgłoszona	213 (77,5)	113 (84,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		74,1 (19,0)	69,8 (18,1)
BMI, średnia (SD) [kg]		25,06 (5,915)	23,93 (5,541)
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	148 (53,8)	85 (63,4)
	Obecnie	54 (19,6)	26 (19,4)
	W przeszłości	73 (26,5)	23 (17,2)
Leczenie anty-TNF w wywiadzie, n (%)	Tak	168 (61,1)	71 (53,0)
	Nie	107 (38,9)	63 (47,0)
Czas trwania ChLC, średnia (SD) [lata]		9,5 (8,3)	8,2 (8,4)
Stopień aktywności choroby, n (%)	Umiarkowany (CDAI ≤330)	160 (58,2)	81 (60,4)
	Ciężki (CDAI >330)	115 (41,8)	53 (39,6)
Wynik w skali CDAI, mediana (min, max)	Wartość początkowa	318,0 (206,0; 559,0)	309,0 (198,0; 461,0)
	Tydzień 6	150,5 (-8,0; 362,0)	147,5 (-3,0; 326,0)
Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów, n (%)		95 (34,5)	44 (32,8)
Operacja z powodu ChLC w wywiadzie, n (%)		76 (27,6)	34 (25,4)
Brak leczenia inhibitorami TNF-alfa (ang. <i>anti-TNF naive</i>), n (%)		110 (40,0)	64 (47,8)
Leczenie inhibitorami TNF-alfa w wywiadzie, n (%)		168 (61,1)	71 (53,0)
Leczenie wyłącznie lekami immunomodulującymi w wywiadzie, n (%)		16 (5,8)	4 (3,0)
Leczenie wyłącznie doustnymi kortykosteroidami w wywiadzie, n (%)		67 (24,4)	23 (17,2)
Leczenie lekami immunomodulującymi i doustnymi kortykosteroidami w wywiadzie, n (%)		189 (68,7)	103 (76,9)
Leczenie wspomagające, n (%)	Wyłącznie leki immunomodulujące	51 (18,5)	34 (25,4)
	Wyłącznie kortykosteroidy	64 (23,3)	31 (23,1)
	Leki immunomodulujące i kortykosteroidy	31 (11,3)	13 (9,7)
Choroba przetokowa w wywiadzie, n (%)		53 (19,3)	34 (25,4)
Drenaż przetoki na początku badania, n (%)		14 (5,1)	12 (9,0)
Obecność objawów pozajelitowych, n (%)		157 (57,1)	84 (62,7)

VISIBLE II [Vermeire 2021, VISIBLE_protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817)²⁵]			
Wynik kwestionariusza IBDQ ³⁴ , średnia (SD)		107,7 (b/d)	109,0 (b/d)
Wynik wg domen kwestionariusza IBDQ ³⁵ , średnia (SD)	Symptomy jelitowe choroby	34,8 (b/d)	35,1 (b/d)
	Funkcjonowanie emocjonalne	41,6 (b/d)	41,9 (b/d)
	Sytuacja społeczna	17,5 (b/d)	18,0 (b/d)
	Ogólne samopoczucie chorego oraz poziom energii	13,8 (b/d)	14,1 (b/d)
Wynik EQ5D ³⁶ , średnia (SD)		0,7 (b/d)	0,7 (b/d)
Wynik EQ5D w skali VAS ³⁷ , średnia (SD)		43,5 (b/d)	4,4 (b/d)
Wynik kwestionariusza WPAI-CD ³⁸ , średnia (SD)		59,6 (b/d)/N=136	58,6 (b/d)/N=72
Absencja, średnia (SD)		22,7 (b/d)	20,4 (b/d)
Prezenteizm, średnia (SD)		53,4 (b/d)	53,8 (b/d)
Stężenie kalprotektyny ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ na początku badania, n (%)		51 (18,6)/N=274	25 (18,9)/N=132
Stężenie kalprotektyny w kale, mediana (min, max) [$\mu\text{g/g}$]		736,0 (10; 14 570)	870,5 (10; 15 050)
Stężenie kalprotektyny w kale, n (%)	≤ 250 $\mu\text{g/g}$	51 (18,5)	25 (18,7)
	$>250 - \leq 500$ $\mu\text{g/g}$	49 (17,8)	22 (16,4)
	>500 $\mu\text{g/g}$	174 (63,3)	85 (63,4)
Stężenie białka C-reaktywnego >5 mg/l na początku badania, n (%)		168 (61,1)	80 (59,7)
Stężenie białka C-reaktywnego, n (%)	$\leq 2,87$ mg/l	72 (26,2)	32 (23,9)
	$>2,87 - \leq 5$ mg/l	35 (12,7)	22 (16,4)
	$>5 - \leq 10$ mg/l	65 (23,6)	21 (15,7)
	>10 mg/l	103 (37,5)	59 (44,0)
Wylaczenie jelito kręte		66 (24,0)	21 (15,7)

³⁴ wynik kwestionariusza IBDQ obejmuje zakres wartości od 32 punktów (najgorszy stan zdrowia) do 244 punktów (najlepszy stan zdrowia), przy czym zmiana o ≥ 16 punktów względem wartości początkowej jest istotna klinicznie

³⁵ IBDQ dotyczy 4 domen oceny jakości życia chorego: symptomy jelitowe choroby (ból brzucha, ilość, jakość wypróżnień), gdzie wynik obejmuje zakres od 10 (najgorszy stan zdrowia) do 70 (najlepszy stan zdrowia), funkcjonowanie emocjonalne (obecność depresji, złości z powodu objawów choroby, irytacji), gdzie wynik obejmuje zakres od 12 (najgorszy stan zdrowia) do 84 (najlepszy stan zdrowia), sytuacja społeczna (stopień aktywności w życiu społecznym, kontakt z rodziną, znajomymi), ogólne samopoczucie chorego oraz poziom energii, w obu domenach wynik obejmuje zakres od 5 (najgorszy stan zdrowia) do 35 (najlepszy stan zdrowia)

³⁶ wynik kwestionariusza EQ5D obejmuje zakres wartości od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 1 (najlepszy stan zdrowia), przy czym zmiana o $\geq 0,08$ punktów względem wartości początkowej jest istotna klinicznie

³⁷ wynik kwestionariusza EQ5D w skali VAS obejmuje zakres wartości od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (najlepszy stan zdrowia), przy czym zmiana o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej jest istotna klinicznie

³⁸ wyższy odsetek oznacza większe pogorszenie produktywności/wydajności pracy i aktywności życiowej, przy czym zmiana o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej jest istotna klinicznie; utrata wydajności pracy jest połączeniem absencji i prezenteizmu

VISIBLE II [Vermeire 2021, VISIBLE_protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817) ²⁵]			
Umiejscowienie choroby, n (%)	Wyłącznie okrężnica	55 (20,0)	26 (19,4)
	Krętniczo-okrężnicze (ang. ileocolonic)	122 (44,4)	74 (55,2)
	Inne	31 (11,3)	13 (9,7)
INTERWENCJA			
<p>W fazie indukcji wszyscy chorzy otrzymywali wedolizumab 300 mg we wlewie dożylnym w tygodniu 0. i 2. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w tygodniu 6. otrzymali trzeci wlew w tygodniu 6. Chorych z odpowiedzią kliniczną w tygodniu 6. zrandomizowano do ramienia WED s.c. lub PLC.</p> <p>Interwencja badana: w 6. tygodniu chorzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące wedolizumabem do podania podskórnego (ciekły roztwór 108 mg wedolizumabu dostarczany w objętości 0,68 ml w ampułko-strzykawkach do wstrzyknięć podskórnych co 2 tygodnie).</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo w formie ciekłego roztworu dostarczanego w objętości 0,68 ml w ampułko-strzykawkach do wstrzyknięć podskórnych podawanego co 2 tygodnie.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było jednoczesne leczenie doustnym 5-ASA pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 2 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku, doustne leczenie kortykosteroidami (prednizon w stałej dawce ≤ 30 mg/dobę, budezonid w stałej dawce ≤ 9 mg/dobę lub równoważny steroid) pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 4 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku jeśli terapia kortykosteroidami została właśnie rozpoczęta lub przez 2 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku, jeśli dawki kortykosteroidów są zmniejszane (dawki kortykosteroidów powinny pozostać stabilne do czasu spełnienia przez uczestnika kryteriów rozpoczęcia schematu stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów). Dozwolone było stosowanie probiotyków pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 2 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku, leków przeciwbiegunkowych (np. loperamid, difenoksylat z atropiną) w leczeniu przewlekłej biegunki. Dozwolone było leczenie azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub metotreksatem pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 8 tygodni bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku (dawki powinny pozostać stabilne, chyba że leczenie zostanie przerwane z powodu toksyczności związanej z lekiem, przy czym po ustąpieniu toksyczności nie można wznowić leczenia). Dopuszczono użycie antybiotyków stosowanych w leczeniu ChLC (np. cyprofloksacyna, metronidazol) pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 2 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku. Dawka tych leków powinna pozostać stabilna przez cały czas trwania badania.</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; • zwiększona odpowiedź kliniczna; • stężenie kalprotektyny w kale (≤ 250 $\mu\text{g/g}$); • stężenie CRP (w podgrupie chorych z podwyższonym stężeniem CRP na początku badania); • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie³⁹:</p>			

³⁹ w celu uzupełnienia analizy o dodatkowe dane dot. bezpieczeństwa poszukiwano informacji w abstraktach konferencyjnych badania VISIBLE II. W abstrakcie VISIBLE II (Vermeire 2020_ab) i VISIBLE II (Vermeire 2020_ab_b) umieszczono informację, zgodnie z którą reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u <3% chorych leczonych WED s.c.. Ciężkie zakażenia, nowotwory i uszkodzenie wątroby odnotowano u $\leq 5\%$ chorych w obu ramionach. Przeciwciała anti-WED wykryto u 7 (2,5%) chorych leczonych ramieniem WED s.c.; u 4 z 7 chorych pojawiły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie prac analitycznych podjęto decyzję o nieuwzględnieniu tych wyników w raporcie, w związku z brakiem danych liczbowych do omawianych punktów końcowych oraz brakiem danych dla grupy otrzymującej PLC, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania wyników dla grupy badanej i kontrolnej. W.w. punktów końcowych nie analizowano w ramach niniejszej analizy

VISIBLE II [Vermeire 2021, VISIBLE_protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817)²⁵]

- obecność przeciwciał przeciwko WED;
- zmiana stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowej. W analizie nie uwzględniono tego punktu końcowego ze względu na niekompletność danych (dane są widoczne jedynie do 6 tyg. terapii, czyli do fazy indukcji). Porównania pośredniego nie przeprowadzono także dla stężenia kalprotektyny w kale ($\leq 250 \mu\text{g/g}$) (brak możliwości wykonania porównania pośredniego z powodu braku analogicznych danych dla WED i.v.);
- punkty końcowe związane z kontynuacją stosowania GKS w przypadku chorych, którzy brali GKS na początku badania i osiągnęli I./II. rzędowe punkty końcowe.

7.5.2. 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 analizie wyników uwzględniono dane dotyczące wyłącznie leczenia podtrzymującego: leczenie zaślepienie (chorzy, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w 6. tyg. badania zrandomizowani do grup: WED co 8 tyg., PLC), dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie;

W ramach analizy uwzględniono dane dla pełnej populacji chorych w badaniu, dodatkowo zaprezentowano wyniki dla podgrupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz chorych z uprzednią ekspozycją na leczenie inhibitorami TNF-alfa.

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

Zaślepienie: podwójne;

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

Opis utraty chorych z badania:

Indukcja:

Kohorta 1:

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

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

Kohorta 2:

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

Leczenie podtrzymujące:

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

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.

GEMINI II [Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017]

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

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Millenium Pharmaceuticals (spółka zależna Takeda Pharmaceuticals);

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

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

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

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

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

Dane demograficzne

Parametr	Indukcja		
	Kohorta 1		Kohorta 2
	<u>WED</u>	<u>PLC</u>	WED
Liczba chorych	220	148	747

GEMINI II [Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017]				
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)
	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)

GEMINI II [Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017]					
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]	121,6 (18,4)	124,7 (18,6)	125,2 (16,8)		
Liczba białych płytek krwi, średnia (SD) x10 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 [µg/g]	776/148	584/148	684/150	702/483	
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Jedynie jelito kręte	34 (22,1)	29 (18,8)	19 (12,4)	78 (15,4)
	Jedynie okrężnica	47 (30,5)	27 (17,5)	43 (28,1)	156 (30,8)
	Jelito kręte i okrężnica	73 (47,4)	98 (63,6)	91 (59,5)	272 (53,8)
Leczenie towarzyszące (w terapii ChLC), n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	58 (37,7)	59 (38,3)	56 (36,6)	163 (32,2)
	Leki immunosupresyjne	31 (20,1)	27 (17,5)	23 (15,0)	75 (14,8)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	22 (14,3)	23 (14,9)	26 (17,0)	92 (18,2)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne nie były stosowane	43 (27,9)	45 (29,2)	48 (31,4)	176 (34,8)
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)	

GEMINI II [Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017]					
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)
INTERWENCJA					
Indukcja:					
Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v. w 0. i 2. tygodniu – ocena po 6 tygodniach – kohorta 1. (faza zaślepiona), kohorta 2. (faza niez zaślepiona);					
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 tygodni ⁴⁰ do 52. tygodnia (faza zaślepiona); jeśli chory nie uzyskał odpowiedzi w 6. tygodniu stosowano wedolizumab co 4 tygodnie do 52. tygodnia (faza niez zaślepiona);					
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) ⁴¹ , 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					

⁴⁰ kolejno w 4 tyg. leczenia PLC, a w 8 tyg. leczenia WED

GEMINI II [Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017]

redukcję dawek kortykosteroidów od kolejnej wizyty (od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie). Redukcja dawek była następująca:

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

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

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

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Punkty końcowe dla porównania pośredniego WED i.v. vs WED s.c.:

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

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego, w tym punkty końcowe dotyczące skuteczności i jakości życia, które były zdefiniowane inaczej niż w badaniu *VISIBLE II* lub dla których nie przedstawiono wyników niezbędnych do przeprowadzenia porównania pośredniego (w tym: zmiana stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowej (brak możliwości wykonania porównania pośredniego z powodu braku analogicznych danych dla WED s.c.).

***niezadowolającą odpowiedź** na leczenie inhibitorami TNF-alfa definiowano jako u objawów ciągle utrzymującej się aktywnej choroby mimo zastosowania co najmniej jednej terapii indukcyjnej (trwającej 4 tygodnie) z wykorzystaniem: infliksymabu w dawce 5 mg/kg i.v., podawanego w 2 dawkach w co najmniej 2-tyg. odstępie; adalimumabu podawanego podskórnie w pojedynczej dawce 80 mg, po której po co najmniej 2 tyg. stosowano pojedynczą dawkę 40 mg; certolizumabu pegol podawanego jako 2 dawki po 400 mg, stosowanego w co najmniej 2-tyg. odstępie; **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

7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 38.
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 Castele 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
Bonovas 2016	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2016, 14 (10): 1385-1397
BSG 2019	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	British Society of Gastroenterology, <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , Gut. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106s
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
CADTH 2016	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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.)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Cao 2021	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	Cao W.T., Huang R., Jiang K.F. i in., <i>Predictive value of blood concentration of biologics on endoscopic inactivity in inflammatory bowel disease: A systematic review</i> , World J Gastroenterol. 2021, 27(9): 886-907
Chandar 2015	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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> , Inflamm Bowel Dis. 2015, 21 (7): 1695-708
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
Chateau 2019	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	Chateau T., Bonovas S., Le Berre C. i in., <i>Vedolizumab Treatment in Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review</i> , J Crohns Colitis. 2019 Dec 10;13(12):1569-1577
Cholapranee 2017	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
Crooks 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Crooks B., Barnes T., Limdi J.K., <i>Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms</i> , Drugs Context. 2020, 9: 2019-10-2
Debnath 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Debnath P., Rathi P.M., <i>Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: West versus East</i> , Inflamm Intest Dis. 2021, 6(1): 1-17
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 and pooled analysis</i> , J Crohns Colitis. 2017 (accepted manuscript)
Engel 2018	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Estevinho 2020	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	Estevinho M.M., Rocha C., Correia L. i in., <i>Features of Fecal and Colon Microbiomes Associate With Responses to Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2020, 18(5): 1054-1069
Ge 2015	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
Gisbert 2020	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	Gisbert J.P., Chaparro M., <i>Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice</i> , J Crohns Colitis. 2020, 14(5): 694-709
Hashash 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hashash J.G., Mourad F.H., <i>Positioning biologics in the management of moderate to severe Crohn's disease</i> , Curr Opin Gastroenterol. 2021
Hazlewood 2015	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
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
Kawalec 2016	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
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.v. i powikłań pooperacyjnych u chorych na zapalenie jelit. W publikacji nie przedstawiono wyników dla rozpatrywanej populacji chorych na ChLC stosujących WED s.c	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 s.c.	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
Lin 2015	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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)
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
Luthra 2015	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	Mao E.J., Hazlewood G.S., Kaplan G.G. i in., <i>Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2017, 45 (1): 3-13
Marafini 2021	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	Marafini I., Troncone E., Rocchetti I., Monteleone G., <i>Respiratory Tract Infections in Inflammatory Bowel Disease Patients Taking Vedolizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</i> , Front Pharmacol. 2021, 11: 585732
Moćko 2016a	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
Moosvi 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący zależności między przedoperacyjnym leczeniem WED a występowaniem powikłań pooperacyjnych. Badania włączone w ramach przeglądu pochodzą z roku 2017, a jeden z 2018 r., kiedy to WED podawany s.c. nie był zarejestrowany (biorąc pod uwagę datę dopuszczenia WED s.c. do obrotu w badaniu oceniano WED i.v.). Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego.	Moosvi Z., Duong J.T., Bechtold M.L., Nguyen D.L., <i>Systematic Review and Meta-Analysis: Preoperative Vedolizumab and Postoperative Complications in Patients with IBD</i> , Southern Medical Journal 2021, 114(2): 98–105
Nanau 2014	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
Pagnini 2018	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c..	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-</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Experienced Crohn's Disease Patients</i> , Gastroenterology Research and Practice 2018, 9
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
Peyrin-Biroulet 2019	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
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
Schreiber 2018	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
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 ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>for the treatment of inflammatory bowel diseases</i> , JGH Open. 2018 Jun 20;2(5):223-234
Singh 2014	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
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 s.c.	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
Varu 2019	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
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</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>directions</i> , Therap Adv Gastroenterol. 2018 May 8;11
Wheat 2017	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	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
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
Yzet 2021	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano badań dla WED s.c.	Yzet C., Diouf M., Singh S. i in., <i>No Benefit of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy of Biologics That Are Not Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-analysis</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2021, 19(4): 668-679.e8
Badania pierwotne			
ab. konf. Allez 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy post-hoc do badań <i>GEMINI II</i> , w którym przedstawiono wyniki skuteczności WED i.v. w zależności od lokalizacji choroby. Brak wyników dla WED s.c. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Chen 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE II</i> , w którym przedstawiono częstość występowania remisji klinicznej i zwiększonej odpowiedzi klinicznej w grupie WED s.c. w podziale na stężenia wedolizumabu oraz dane dot. obecności przeciwciał przeciwko wedolizumabowi. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dla grupy kontrolnej, co uniemożliwia wnioskowanie o względnej skuteczności interwencji badanej i kontrolnej.	Chen C., Rosario M., Polhamus D., <i>An evaluation of the exposure–efficacy relationship for subcutaneous vedolizumab maintenance treatment of Crohn's disease: Pharmacokinetic findings from VISIBLE 2</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2020, 14(Supplement_1): S056-S057
ab. konf. D'Haens 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE II</i> , w którym zidentyfikowano różnice między wartościami zaprezentowanymi na wykresach, a wartościami przedstawionymi w treści abstraktu / w formie tabelarycznej. Biorąc pod uwagę niepewność danych opublikowanych w ab. konf. D'Haens 2020 zdecydowano o wykluczenia tego źródła danych z analizy. Publikacja pełnotekstowa <i>Vermeire 2021</i> stanowi główne źródło danych w ocenie jakości życia..	D'Haens G.R., Sandborn W.J., Zhang W. i in., <i>EFFECTS OF SUBCUTANEOUS VEDOLIZUMAB ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND WORK PRODUCTIVITY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VISIBLE 2 STUDY</i> , Gastroenterology 2020, 158(6):S-437
ab. konf. D'Haens 2020_b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE II</i> , w którym zidentyfikowano różnice między wartościami zaprezentowanymi na wykresach, a wartościami przedstawionymi w treści abstraktu / w formie tabelarycznej. Ponadto zidentyfikowanie różnice względem publikacji pełnotekstowej <i>Vermeire 2021</i> . Biorąc pod uwagę niepewność danych opublikowanych w ab. konf. D'Haens 2020_b zdecydowano o wykluczenia tego źródła danych z analizy. Publikacja pełnotekstowa <i>Vermeire 2021</i> stanowi główne źródło danych w ocenie jakości życia.	D'Haens G.R., Sandborn W.J., Zhang W. i in., <i>EFFECTS OF SUBCUTANEOUS VEDOLIZUMAB ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND WORK PRODUCTIVITY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VISIBLE 2 TRIAL</i> , United European Gastroenterology Journal 2020, Vol. 8(8S): 266-267
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. Brak	Feagan B.G.; Lasch K.; Lisssoos T. i in., <i>Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naive Patients With Inflammatory Bowel Diseases</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology. 17 (1) (pp 130-138.e7), 2019

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	
ab. konf. Hardi 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy post-hoc do badania <i>GEMINI II</i> oceniający skuteczność WED i.v. (częstość występowania remisji), w którym wyniki przedstawiono łącznie dla chorych którzy stosowali WED i.v. zarówno w czasie indukcji jak i czasie leczenia podtrzymującego. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , Gastroenterology, May 2018 Volume 154, Issue 6, Supplement 1, Page S-389
ab. konf. Loftus 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI LTS</i> , w którym oceniano wyniki u chorych włączonych <i>de novo</i> do badania. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> , dla którego nie są dostępne wyniki z przedłużonej fazy badania.	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> , American Gastroenterological Association 2019, s. 387
ab. konf. Rubin 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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 <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> , w którym przedstawiono wyniki w fazie indukcji. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy nie uwzględniano wyników z badania <i>GEMINI II</i> dotyczących wyłącznie okresu indukcji, ponieważ celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa WED s.c. i WED i.v. w leczeniu podtrzymującym	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
ab. konf. Vermeire 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI LTS</i> , w którym wyniki oceniano u chorych włączonych <i>de novo</i> do badania. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> , dla którego nie są dostępne wyniki z przedłużonej fazy badania.	Vermeire S., Loftus E.V., Khalid J.M. i in., <i>Vedolizumab treatment persistence up to 3 years: post hoc analysis in vedolizumab-naïve patients from the GEMINI LTS study</i> , Journal of Crohn's and Colitis, Volume 12, Issue supplement_11 February 2018

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Vermeire 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI LTS</i> . Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego, ze względu na brak tożsamyh danych dla WED s.c. (dotychczas nie opublikowano długookresowych wyników z fazy OLE badania <i>VISIBLE II</i>).	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
ab. konf. Vermeire 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE II</i> . Abstrakt nie zawiera dodatkowych danych do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Vermeire S., Sandborn W., Danese S. i in., <i>Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in patients with moderately to severely active Crohn's disease: Results of the VISIBLE 2</i> , <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 2020, suppl 1 (115)
ab. konf. Vermeire 2020_b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE II</i> . Abstrakt nie zawiera dodatkowych danych do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Vermeire S., D'Haens G.R., Baert F.J. i in., <i>THE VISIBLE 2 PHASE 3 STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF VEDOLIZUMAB SC FOR MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE</i> , <i>Gastroenterology</i> 2020, 158(6): S-194
ab. konf. Wyant 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</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> , <i>Gastroenterology</i> , May 2019 Volume 156, Issue 6, Supplement 1, Page S-1107
Allegretti 2017	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Allegretti J. R., Barnes E. L., Stevens B. i in., <i>Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory bowel disease Treated with Vedolizumab</i> , <i>Dig Dis Sci</i> . 2017
Alric 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Alric H., Amiot A., Kirchgessner J. i in., <i>The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2020, 51(10): 948-957
Amiot 2016	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca jednoramiennego, obserwacyjnego badania <i>OBSERV-IBD</i> . Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Amiot A., Grimaud J., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease</i> , <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2016, 14 (11): 1593-1601
Amiot 2017	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca jednoramiennego, obserwacyjnego badania <i>OBSERV-IBD</i> . Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>One year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicenter cohort study</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2017, 1-12

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	
Amiot 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo wedolizumabu i.v. Badanie przeprowadzone w ramach narodowego dostępu leku we Francji. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2019, 1-14
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> , <i>Cell Host Microbe</i> 2017 10; 21 (5): 603-610
Banerjee 2021	Niewłaściwa populacja	Badanie post-hoc dla <i>GEMINI II</i> , analizujące dane dla populacji azjatyckiej z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Brak wyników dla tej populacji chorych otrzymujących WED s.c.	Banerjee R., Chuah S.W., Hilmi I.N. i in., <i>Efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease in patients from Asian countries in the GEMINI 2 study</i> , <i>Intest Res.</i> 2021, 19(1): 83-94
Baugmart 2016	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Baumgart D., Bokemeyer B., Drabik A. i in., <i>Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study</i> , <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics.</i> 43 (10) (pp 1090-1102), 2016
Biemans 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. Obserwacyjne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Biemans V.B.C.; van der Woude C.J.; Dijkstra G. i in., <i>Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry – Vedolizumab</i> , <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 Nov 2
Biemans 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Biemans V.B.C., van der Woude C.J., Dijkstra G. i in., <i>Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2020, 52(1): 123-134
Biemans 2020_b	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Biemans V.B.C., van der Woude C.J. i in., <i>Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry - Vedolizumab</i> , <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2020, 107(5): 1189-1199

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Bor 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (badanie obserwacyjne, jednoramienne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Bor R.; Fabian A.; Matuz M. i in., <i>Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease-A nationwide Hungarian cohort study</i> , Expert Opinion on Biological Therapy. 20 (2) (pp 205-213), 2020.
Buer 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Card 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> . Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego, ze względu na brak tożsamy danych dla WED s.c. (dotychczas nie opublikowano długookresowych wyników z fazy OLE badania <i>VISIBLE II</i>).	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
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 i.v. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> , dla którego nie są dostępne wyniki z przedłużonej fazy badania.	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.
Chaparro 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. obserwacyjne, jednoramienne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Christensen 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. jednoramienne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2018 Mar 19;24(4):849-860
Cohen 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Dane dla WED i.v. przedstawione w raporcie dotyczącym okresowego raportu bezpieczeństwa. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , <i>The American Journal of Gastroenterology.</i> 114():S4, JULY 2019
Coletta 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. jednoramienne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , <i>J Crohns Colitis.</i> 2020 Feb 26. pii: jjaa035
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> , <i>Gut.</i> 2017, 66 (5): 839-851
Cross 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Dane dla WED i.v. dot. liczby zdarzeń niepożądanych odnalezionych w FAERS, czyli systemie raportowania zdarzeń niepożądanych FDA. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , <i>PLoS One.</i> 2019 Dec 4;14(12)
Crowell 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. retrospektywne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , <i>Colorectal Dis.</i> 2018 Oct;20(10):905-912
Danese 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. jednoramienne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , <i>Gastroenterology.</i> 2019 Oct;157(4):1007-1018.e7
Dragoni 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad.	Dragoni G.; Bagnoli S.; Le Grazie M. i in., <i>Long-term efficacy and safety of vedolizumab in patients with</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		jednoramienne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	<i>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	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. retrospektywne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Dulai 2016	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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 US VICTORY Consortium</i> , Am J Gastroenterol. 2016, 111 (8): 1147-55
Dulai 2021	Niewłaściwa metodyka	Publikacja post-hoc badań <i>GEMINI 2</i> , <i>GEMINI 3</i> oraz <i>GEMINI LTS</i> , w której wynik przedstawiono w podziale na czas trwania choroby, ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Dulai P.S., Peyrin-Biroulet L., Demuth D. i in., <i>Early Intervention With Vedolizumab on Longer Term Surgery Rates in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the GEMINI Phase 3 and Long-term Safety Programs</i> , J Crohns Colitis. 2020, 15(2): 195–202
Eriksson 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono wyniki dla WED i.v.; ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Faleck 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. jednoramienne, retrospektywne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Faleck D.M.; Winters A.; Chablaney S. i in., <i>Shorter Disease Duration Is Associated With Higher Rates of Response to Vedolizumab in Patients With Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov;17(12):2497-2505
Feagan 2008	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla WED s.c. W badaniu przedstawiono wyniki dla WED i.v. podawanego niezgodnie 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
Feagan 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> . Brak wyników dla przedłużonej fazy badania <i>VISIBLE II</i> , co oznacza brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Feagan 2018a	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI II</i> , w którym oceniano	Feagan B.G.; Schwartz D.; Danese S. i in., <i>Efficacy of vedolizumab in fistulising</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		skuteczność WED i.v. 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. Ze względu na metodykę (bad. jednoramienne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	<i>Crohn's disease: Exploratory analyses of data from GEMINI 2</i> , J Crohns Colitis. 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 i.v. 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 skuteczności i bezpieczeństwa WED s.c. i WED i.v. w leczeniu podtrzymującym	Feagan B.G.; Lasch K.; Lissos T.; Cao C.; Wojtowicz A.M.; Khalid J.M.; Colombel J.-F., Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naive Patients With Inflammatory Bowel Diseases, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 17 (1) (pp 130-138.e7), 2019.
Feagan 2019a	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> . Dla populacji ogólnej chorych na ChLC nie zaprezentowano wyników bezpieczeństwa z uwzględnieniem podziału na schemat dawkowania. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Feagan B.G.; Sandborn W.J.; Colombel J.-F.; O'Byrne S.; Khalid J.M.; Kempf C.; Geransar P.; Bhayat F.; Rubin D.T., Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post hoc analyses of the Gemini trials, <i>J Crohns Colitis</i> . 2019 Jan 1;13(1):50-57
Hanžel 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę (bad. obserwacyjne) brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Hanžel J.; Sever N.; Ferkolj I.; Stabuc B.; Smrekar N.; Kurent T.; Kozelj M.; Novak G.; Compennolle 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
Hoffmann 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hu 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Hu A., Kotze P.G., Burgevin A. i in., <i>Combination Therapy Does Not Improve Rate of Clinical or Endoscopic Remission in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab or Ustekinumab</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2020, S1542-3565(20)30973-3
Iborra 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , Gastroenterol Hepatol. 2018 Nov;41(9):535-543
Judge 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Judge C., McGettigan N., Ryan T. i in., <i>Irish data on the safety and efficacy of vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease</i> , Scand J Gastroenterol. 2020, 55(7): 786-794
Kochar 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Kochar B., Jiang Y., Winn A. i in., <i>The Early Experience With Vedolizumab in the United States</i> , Crohns Colitis 360. 2019 Oct;1(3):otz027
Koliani-Pace 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , Inflamm Bowel Dis. 2019 Oct 18;25(11):1854-1861
Kopylov 2017	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Kopylov 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Kopylov U.; Verstockt B.; Biedermann L. i in., <i>Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF-naive patients with inflammatory bowel disease-a multicenter retrospective European study</i> , Inflamm Bowel Dis. 2018 Oct 12;24(11):2442-2451
Kopylov 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , Dig Liver Dis. 2019 Jan;51(1):68-74

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Lenti 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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> , Dig Liver Dis. 2018 Dec;50(12):1299-1304
Lightner 2017	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano wpływ wedolizumabu i.v. na zabiegi chirurgiczne. Nie jest znany status wcześniejszego leczenia chorych oraz nie podano dokładnych danych na temat nasilenia objawów choroby. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Loftus 2020	Niewłaściwa metodyka	Dane długookresowe dla WED i.v. Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego, ze względu na brak tożsamyh danych dla WED s.c. (dotychczas nie opublikowano długookresowych wyników z fazy OLE badania <i>VISIBLE II</i>).	Loftus E.V. Jr, Feagan B.G., Panaccione R. i in., <i>Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2020, 52(8): 1353-1365
Löwenberg 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Mader 2021	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym nie zawarto informacji, że WED podawano w postaci podskórnej, natomiast dane gromadzono w okresie od lipca 2017 r. do października 2018 r., kiedy to WED podawany sc. nie był zarejestrowany (biorąc pod uwagę datę dopuszczenia WED s.c. do obrotu w badaniu oceniano WED i.v.). Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego.	Mader O., Juillerat P., Biedermann L. i in., <i>Factors influencing the outcome of vedolizumab treatment: Real-life data with objective outcome measurements</i> , United European Gastroenterol J. 2021, 9(3): 398-406
Manlay 2021	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca porównanie WED i.v. vs UST, niespełniająca kryteriów włączenia do raportu. Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego.	Manlay L., Boschetti G., Pereira B. i in., <i>Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2021
Martin 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania	Martin A., Nachury M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Maintenance of remission among patients with inflammatory bowel disease after vedolizumab</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	<i>discontinuation: a multicentre cohort study</i> , Journal of Crohn's and Colitis, jja005, 2020
Meserve 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa WED i.v. Brak wyników dla WED s.c. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Meserve J.; Aniwani S.; Koliiani-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
Muhl 2021	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, w którym nie zawarto informacji, że WED podawano w postaci podskórnej, natomiast dane gromadzono od czerwca 2014 r. do maja 2020 r. kiedy to WED podawany s.c. nie był zarejestrowany (biorąc pod uwagę datę dopuszczenia WED s.c. do obrotu w badaniu oceniano WED i.v.). Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego.	Mühl L., Becker E., Müller T.M. i in., <i>Clinical experiences and predictors of success of treatment with vedolizumab in IBD patients: a cohort study</i> , BMC Gastroenterol. 2021, 21(1):33
Ng 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> . Brak wyników dla przedłużonej fazy badania <i>VISIBLE II</i> , co oznacza brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Noman 2017	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> , w której oceniano jedynie skuteczność leczenia WED i.v. 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. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> , dla którego nie są dostępne wyniki z przedłużonej fazy badania.	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	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Parikh A., Fox I., Leach T. i in., <i>Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease</i> , Inflammatory Bowel Diseases 2013, 19 (8): 1691-1699
Perin 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak	Perin R.L.; Damiao A.O.M.C.; Flores C. i in., <i>Vedolizumab in the management of inflammatory bowel diseases: A</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	<i>Brazilian observational multicentric study</i> , Arq Gastroenterol. 2019 Sep 30;56(3):312-317
Pipek 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku czeskim.	Pipek B., <i>Subcutaneous vedolizumab treatment for ulcerative colitis and Crohn's disease in clinical trial VISIBLE</i> , Gastroenterologie a hepatologie 2021, 74(6): 558-561
Plevris 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Reinglas 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Reinglas J.; Gonczli 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
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. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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 metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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 i.v. tylko w okresie indukcji (14 tyg.). Brak wyników dla WED s.c. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Shen 2019	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI I</i> i <i>GEMINI II</i> oraz dane pochodzące z globalnej bazy dot. bezpieczeństwa WED i.v. Brak wyników dla WED s.c. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Stallmach 2016	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Stallmach A., Langbein C., Atreya R. i in., <i>Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a prospective multicenter observational study</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2016, 44 (11-12): 1199-1212
Stevens 2017	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Stevens B. W., Borren N. Z., Velonias G. i in., <i>Vedolizumab Therapy Is Associated with an Improvement in Sleep Quality and Mood in Inflammatory bowel diseases</i> , <i>Dig Dis Sci.</i> 2017, 62 (1): 197-206
Tadbiri 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Tadbiri S.; Peyrin-Biroulet L.; Serrero M. i in., <i>Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2018 Feb;47(4):485-493
Tursi 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Tursi A.; Mocchi G.; Faggiani R. i in., <i>Vedolizumab is effective and safe in real-life treatment of inflammatory bowel diseases outpatients: A multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers</i> , <i>Eur J Intern Med.</i> 2019 Aug;66:85-91
Vermeire 2017	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> . Brak wyników dla przedłużonej fazy badania <i>VISIBLE II</i> , co oznacza brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Vermeire S., Loftus E. V., Colombel J. F. i in., <i>Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease</i> , <i>J Crohns Colitis.</i> 2017, 11(4): 412-424
Vermeire 2020	Niewłaściwa metodyka	Przedłużenie badania <i>GEMINI LTS</i> (jednoramienne badanie <i>XAP-PK</i>). Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego, ze względu na brak tożsamych danych dla WED s.c. (dotychczas nie opublikowano długookresowych wyników z fazy OLE badania <i>VISIBLE II</i>).	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> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2020
Verstockt 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	Verstockt B., Mertens E., Dreesen E. i in., <i>Influence of drug exposure on vedolizumab-induced endoscopic remission in anti-TNF naïve and anti-TNF exposed IBD patients</i> , <i>J Crohns Colitis.</i> 2019 Aug 29. pii: jcz151
Vivio 2016	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania	Vivio E. E., Kanuri N., Gilbertsen J.J. i in., <i>Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice</i> , <i>J Crohns Colitis</i> 2016, 10 (4): 402-9

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	
Wanatabe 2020	Niewłaściwa populacja	Publikacja, w której analizowaną populację stanowili chorzy Japończycy z chorobą Leśniowskiego-Crohna stosujący WED i.v. Biorąc pod uwagę brak badania dla WED s.c. w tej subpopulacji chorych, wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe.	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
Williet 2016	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano zależność stężenia WED i.v. w surowicy a koniecznością podania dodatkowej dawki leku w czasie 6 miesięcy. Brak wyników dla WED s.c. Ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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
Yamada 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla WED s.c. Wyłącznie wyniki dla WED i.v., ze względu na metodykę brak możliwości wykonania porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE II</i> .	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

7.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 39.
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 40.
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	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
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 obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

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

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

Tabela 41.
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 42.
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 43.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ 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	* (max. ****)
	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	* (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	* (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 44.

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	* (max. ****)
	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)	* (max. ****)
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
	a) tak	*	

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
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	b) nie		
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 45.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
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>)		

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

Tabela 46.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

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

Tabela 49.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak: rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak: rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak: rozdziały 3.11 i 3.13
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak: rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak: rozdziały 3.4 7.3 i 7.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak: rozdziały 3.5 i 7.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak: rozdział 7.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak: rozdział 7.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak: rozdział 7.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak: rozdział 7.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak: rozdział 7.5

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)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak: rozdział 7.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak: rozdział 7.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak: rozdział 7.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak: rozdziały 3.11, 3.12, 3.13, 3.14 i 7.1
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak: rozdział 3.16 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	21
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie	24
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy.	30
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>VISIBLE II</i> oraz <i>GEMINI II</i>	33
Tabela 5. Ocena homogeniczności badań <i>VISIBLE II</i> i <i>GEMINI II</i>	43
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>VISIBLE II</i> i <i>GEMINI II</i> wg zaleceń Cochrane	49
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	53
Tabela 8. Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tyg.	57
Tabela 9. Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w 52. tyg.	59
Tabela 10. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tyg.....	61
Tabela 11. Częstość występowania remisji klinicznej	64
Tabela 12. Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej	66
Tabela 13. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	68
Tabela 14. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej	70
Tabela 15. Stężenie kalprotektyny w kale	72
Tabela 16. Punkty końcowe zgłaszane przez chorych wg CDAI	75

Tabela 17. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową.....	77
Tabela 18. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza WPAI-CD w porównaniu z wartością początkową.....	82
Tabela 19. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w porównaniu z wartością początkową.....	85
Tabela 20. Częstość występowania zgonów	89
Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.....	91
Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	93
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacja układów i narządów (SOC).....	96
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>VISIBLE II</i>	100
Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	104
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	112
Tabela 27. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®	125
Tabela 28. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem	130
Tabela 29. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Entyvio®	131
Tabela 30. Częstość występowania remisji klinicznej w podgrupach*.....	145
Tabela 31. Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w podgrupach*	149
Tabela 32. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach*	152

Tabela 33. Obniżenie stężenia CRP*	153
Tabela 34. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu w populacji docelowej	154
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	155
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	155
Tabela 37. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	157
Tabela 38. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów	172
Tabela 39. Kryteria Cook	194
Tabela 40. Skala AMSTAR 2	194
Tabela 41. Ocena jakości danych wg skali Jadad	195
Tabela 42. Ocena jakości danych wg skali NICE	196
Tabela 43. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	196
Tabela 44. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	197
Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	199
Tabela 46. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	200
Tabela 47. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	202
Tabela 48. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	202
Tabela 49. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	203

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	27
Rysunek 2. Zmiana wyniku wg skali CDAI do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	73
Rysunek 3. Średni całkowity wynik wg kwestionariusza IBDQ do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	78
Rysunek 4. Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie objawów jelitowych do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	79
Rysunek 5. Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie funkcjonowania emocjonalnego do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	79
Rysunek 6. Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie funkcjonowania społecznego do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	80
Rysunek 7. Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie objawów systemowych do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	80
Rysunek 8. Średni wynik utraty wydajności pracy wg kwestionariusza WPAI-CD do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	83
Rysunek 9. Średni wynik upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-CD do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	83
Rysunek 10. Średni całkowity wynik wg kwestionariusza EQ-5D w skali VAS do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE II</i>	86
Rysunek 11. Częstość występowania remisji klinicznej w 52 tyg.....	147
Rysunek 12. Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w 52 tyg.....	151

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
ab.konf. D'Haens 2020	D'Haens G.R., Sandborn W.J., Zhang W. i in., <i>EFFECTS OF SUBCUTANEOUS VEDOLIZUMAB ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND WORK PRODUCTIVITY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3 VISIBLE 2 STUDY</i> , <i>Gastroenterology</i> 2020, 158(6):S-437
APD Entyvio®	Analiza problemu decyzyjnego, Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Podejście światowych agencji HTA do istotności klinicznej punktów końcowych</i> , Warszawa 2019
CADTH 2020	CADTH, <i>Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.), Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn disease</i> , https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0647%20Entyvio%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20January%2022%2C%202021_for%20posting.pdf (data dostępu: 22.06.2021 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 22.06.2021 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
Costa 2004	Costa F., Mumolo M.G., Ceccarelli L. i in., <i>Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease</i> , <i>Gut.</i> 2005; 54(3):364-8
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
HAS 2020	HAS, Commission de la Transparence, <i>Summary 16 September 2020, Entyvio 108 mg, solution for injection in pre-filled syringe and in pre-filled pen</i> , https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/entyvio_16092020_summary_ct18606.pdf (data dostępu: 22.06.2021 r.)
Henriksen 2008	Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. i in., <i>IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study.</i> <i>Gut.</i> 2008; 57(11):1518-23
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 10.03.2020r.)
Huoponen 2020	Huoponen S., Eberl A., Räsänen P. i in., <i>Health-related quality of life and costs of switching originator infliximab to biosimilar one in treatment of inflammatory bowel disease.</i> <i>Medicine (Baltimore).</i> 2020; 99(2):e18723
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> , <i>Control of Clinical Trials</i> 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> <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005,61(3): 687-694

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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.
Kakkar 2011	Kakkar A., Wasan S., Farraye F., <i>Targeting Mucosal Healing in Crohn's Disease,</i> Gastroenterology & Hepatology 2011, 7(6):374-380
Khanna 2015	Khanna R., Zou G., D'Haens G. i in., <i>A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity,</i> Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jan;41(1):77-86
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> Ther Adv Gastroenterol 2019, 12: 1–11
Kosińska 2006	Kosińska B., <i>Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń,</i> Nowiny Lekarskie 2006, 75 (4): 382-388
PBAC 2020	PBAC, <i>Public Summary Document, November 2020 PBAC Meeting, VEDOLIZUMAB, Injection 108 mg in 0.68 mL pre-filled syringe, Injection 108 mg in 0.68 mL pre-filled pen, Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.</i> https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/vedolizumab-psd-nov-2020.pdf (data dostępu: 22.06.2021 r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
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> Gastroenterology 2002, 122: 512-530
Sandborn 2008_ab	Sandborn W., Reilly M., Brown M, i in., <i>Determination of the minimally important difference in WPAI: CD score that indicates a relevant impact on work productivity,</i> 2007 IBD Abstracts S24:P-046
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
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: 10.06.2021r.)
Tibble 2000	Tibble J.A., Sigthorsson G., Bridger S. i in., <i>Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease.</i> Gastroenterology. 2000; 119(1):15-22
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 2009	Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., <i>Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis,</i> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
Badania pierwotne	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EMA 2020	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Entyvio®</i> , EMEA/H/C/002782/X/0040, 2020, 1-93
EMA 2014	European Medicines Agency, <i>Assessment report. Entyvio</i> , EMA/CHMP/676643/2013, 2014
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 Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy</i> , Inflamm Bowel Dis. 2017, 23(1): 97-106
Vermeire 2021	Vermeire S., D'Haens G., Baert F. i in., <i>Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial</i> , J Crohns Colitis. 2021, jjab133
VISIBLE 2_protokół	Protokół do badania NCT02611817, <i>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</i> , Takeda 2017
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADDReports 2021	European database of suspected adverse drug reaction reports, Entyvio®, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 01.06.2021 r.)
ChPL Entyvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/entyvio-epar-summary-public_pl.pdf (data dostępu 31.05.2021 r.)
FDA 2020	Food and Drug Administration, Entyvio® (vedolizumab), aktualizacja 03/2020, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125476s025s030l1.pdf (data dostępu: 01.06.2021 r.)
PRAC 2020	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the meeting on 31 August – 03 September 2020, EMA/PRAC/698632/2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf (data dostępu: 01.06.2021 r.)
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.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PRAC 2015	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the meeting on 08-11 June 2015</i> , EMA/PRAC/443961/2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-june-2015_en.pdf (data dostępu: 31.03.2020 r.)
WHO UMC 2021	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, Entyvio®, 2021, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 01.06.2021 r.)