



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 16.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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.4231.50.2021.AW.8 z dnia 4 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 czerwca 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
Porównanie bezpośrednie	24
Porównanie pośrednie.....	26
3.6. Badania włączone	29
3.6.1. Opracowania wtórne	31
3.6.2. Badania pierwotne	32
3.6.3. Dodatkowe publikacje	48
3.7. Ocena homogeniczności.....	49
3.8. Ekstrakcja danych.....	53
3.9. Ocena jakości informacji	55
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	57

3.11. Ocena skuteczności WED i.v. w porównaniu z WED s.c. – porównanie pośrednie	62
3.11.1. Remisja kliniczna	62
3.11.2. Wygojenie błony śluzowej	64
3.11.3. Trwała odpowiedź kliniczna.....	66
3.11.4. Trwała remisja kliniczna	68
3.11.5. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	70
3.11.6. Jakość życia.....	72
3.12. Ocena skuteczności WED s.c. vs WED i.v. na podstawie badania RCT – zestawienie wyników	76
3.12.1. Remisja kliniczna	77
3.12.1. Wygojenie błony śluzowej	80
3.12.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	80
3.12.3. Trwała remisja kliniczna	82
3.12.4. Trwała odpowiedź kliniczna.....	82
3.12.5. Remisja endoskopowa	82
3.12.6. Remisja histologiczna.....	83
3.12.7. Minimalna aktywność histologiczna.....	84
3.12.8. Stężenie kalprotektyny w kale	84
3.12.9. Średnia zmiana dawki kortykosteroidów.....	85
3.12.10. Kolektomia	85
3.12.11. Jakość życia.....	86

3.13. Ocena skuteczności WED s.c. w porównaniu z PLC na podstawie badania RCT
88

3.13.1. Remisja kliniczna 90

3.13.2. Wygojenie błony śluzowej 94

3.13.1. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów..... 95

3.13.2. Trwała remisja kliniczna 97

3.13.1. Trwała odpowiedź kliniczna..... 98

3.13.2. Remisja endoskopowa 98

3.13.3. Remisja histologiczna..... 99

3.13.4. Minimalna aktywność histologiczna..... 100

3.13.5. Odpowiedź kliniczna 101

3.13.6. Stężenie kalprotektyny w kale 102

3.13.7. Średnia zmiana dawki kortykosteroidów..... 103

3.13.1. Konieczność przeprowadzenia kolektomii 104

3.13.2. Hospitalizacja związana z WZJG 104

3.13.1. Czas od randomizacji do pogorszenia choroby 105

3.13.2. Jakość życia..... 105

3.14. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia WED s.c. na podstawie *VISIBLE OLE*
113

3.14.1. Remisja kliniczna 114

3.14.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów..... 114

3.14.3. Jakość życia..... 116

3.15. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. w porównaniu z WED i.v. – porównanie pośrednie	118
3.15.1. Zgon.....	118
3.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	120
3.15.3. Zdarzenia niepożądane ogółem	122
3.15.4. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	124
3.16. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. vs WED i.v. na podstawie badania RCT – zestawienie wyników	127
3.16.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	127
3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	130
3.16.3. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	132
3.17. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. w porównaniu z PLC na podstawie badania RCT	136
3.17.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	136
3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	140
3.17.3. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	142
3.18. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. na podstawie danych długookresowych	149
3.18.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	150
3.18.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wg klasyfikacja układów i narządów (SOC).....	151
3.18.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	152

3.18.4. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)	153
3.19. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	157
3.20. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	159
3.20.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	159
3.20.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	161
3.20.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	167
3.20.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	170
3.20.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	171
4. Ograniczenia.....	173
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	175
6. Dyskusja	183
7. Załączniki	188
7.1. Ocena skuteczności WED s.c. w porównaniu z PLC – wyniki w podgrupach ...	188
7.1.1. Remisja kliniczna w podgrupach	188
7.1.2. Trwała remisja kliniczna w podgrupach	192
7.1.3. Trwała odpowiedź kliniczna w podgrupach.....	193
7.1.4. Wygojenie błony śluzowej w podgrupach	194
7.1.5. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach	194
7.1. Ocena skuteczności WED s.c. vs WED i.v. – zestawienie wyników w podgrupach	196
7.1.1. Remisja kliniczna w podgrupach	196

7.1.2. Trwała remisja kliniczna w podgrupach	196
7.1.3. Trwała odpowiedź kliniczna w podgrupach.....	197
7.1.4. Wygojenie błony śluzowej w podgrupach	197
7.1.5. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach	197
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	199
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	200
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	202
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	203
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	209
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	213
7.7.1. <i>VISIBLE I</i>	213
7.7.2. <i>VISIBLE OLE</i>	220
7.7.3. <i>GEMINI I</i>	224
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	233
7.9. Skale oceny jakości badań.....	258
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	265
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	266
8. Spis tabel	268
9. Spis rysunków	274
10. Bibliografia.....	275

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
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
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> – analiza obejmująca wszystkich zrandomizowanych chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
IBDQ	ang. <i>inflammatory bowel disease questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
INF	infliksymab
IS	istotność statystyczna
ISR	ang. <i>injection site reactions</i> – reakcja w miejscu wstrzyknięcia
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravascular</i> – dożylnie
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny system odpowiedzi sieciowej
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe

Skrót	Rozwinięcie
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – metoda przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
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
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
Q8W	co 8 tygodni
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RHI	ang. <i>The Roberts Histopathology Index</i> – wskaźnika histopatologii Roberts
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskónie
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

Skrót	Rozwinięcie
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WED i.v.	wedolizumab w postaci infuzji
WED s.c.	wedolizumab w postaci podskórnej
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WPAI-UC	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Ulcerative Colitis</i> – kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności: wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. 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 wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach <i>Programu Lekowego B.55</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.55</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznąaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego¹, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub • nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub • z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.
<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.²</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 końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p>

¹ Opis populacji uwzględnia proponowane zmiany w ramach *Programu lekowego B.55*. Zgodnie z obecnie funkcjonującym programem lekowym do leczenia wedolizumabem kwalifikują się chorzy z WZJG o nasileniu ciężkim (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r.).

² Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.

	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA³</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)⁴. • 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 pełnotekstowe⁵. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W ramach analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (<i>Bhandari 2021, Jairath 2021, CADTH 2020, D'Amico 2020</i>), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. Wyniki przeglądów wskazują, że leczenie wedolizumabem dożylnym i podskórnym wiązało się z podobnymi wskaźnikami remisji klinicznej w leczeniu podtrzymującym i zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Wnioski autorów przeglądu są zbieżne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy</p> <p><u>Badania pierwotne dla WED s.c. włączone do analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie VISIBLE I (publikacja <i>Sandborn 2020</i>, dokument <i>EMA 2020, VISIBLE_protokół, ab. konf. Sandborn 2019</i>, przegląd <i>CADTH 2020</i>) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c., WED i.v. oraz PLC; • badanie VISIBLE OLE (<i>ab. konf. Vermeire 2020</i>, dokument <i>EMA 2020</i>) – badanie jednoramienne, otwarte, fazy IIIb stanowiące przedłużenie badania <i>VISIBLE I</i>. <p>Badanie <i>VISIBLE I</i> nie zostało zaprojektowane w celu porównania dwóch postaci wedolizumabu. Testowanie statystyczne przeprowadzono jedynie dla porównania WED s.c. i PLC. Biorąc pod uwagę, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego.</p> <p><u>W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 badanie umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie GEMINI I (publikacje <i>Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, Sandborn 2019</i>, dokument <i>EMA 2014</i>) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED i.v. oraz PLC.

³ 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.

⁴ Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

⁵ Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

SKUTECZNOŚĆ

PORÓWNANIE POŚREDNIE WED s.c. vs WED i.v.⁶

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą WED s.c. i WED i.v. w odniesieniu do remisji klinicznej, wygojenia błony śluzowej, trwałej odpowiedzi na leczenie, trwałej remisji 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:

- remisji klinicznej: RD=0,062 (95% CI: -0,11; 0,23);
- wygojenia błony śluzowej: RD=0,037 (95% CI: -0,14; 0,22);
- trwałej odpowiedzi na leczenie: RD=0,033 (95% CI: -0,16; 0,22);
- trwałej remisji klinicznej: RD=-0,021 (95% CI: -0,20; 0,16);
- remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów: RD=0,030 (95% CI: -0,25; 0,31).

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 ww. punktów końcowych.

Różnica między grupami w zakresie poprawy **jakości życia** wg kwestionariusza IBDQ była istotna statystycznie na korzyść grupy WED s.c. w porównaniu z grupą WED i.v. W grupie leczonej WED s.c. odnotowano większą poprawę jakości życia w 52. tyg. względem wartości początkowej (MD=22,80 (95%CI: 6,61; 38,99)). Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy WED s.c. odnotowano także dla zmiany średniego wyniku w domenie objawów jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego. Również w przypadku kwestionariusza EQ-5D-VAS w grupie WED s.c. odnotowano większą zmianę (poprawę jakości życia) względem wartości początkowej niż w grupie WED i.v. (MD=8,30 (95%CI: 0,16; 16,44)). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE WED s.c. vs PLC⁷

W badaniu *VISIBLE I* remisję kliniczną, wygojenie błony śluzowej, trwałą odpowiedź na leczenie 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: 46,2% vs 14,3%;
- wygojenia błony śluzowej: 56,6% vs 21,4%;
- trwała odpowiedź na leczenie: 64,2% vs 28,6%.

W przypadku pozostałych drugorzędowych punktów końcowych tj. trwałej remisji klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów stwierdzono numeryczną przewagę WED s.c. w porównaniu z PLC, jednak różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Jak wskazali autorzy badania niewystarczająca liczba chorych mogła skutkować brakiem istotności statystycznej w przypadku niektórych

⁶ W analizie zaprezentowano również zestawienie wyników dla ramion WED s.c. i WED i.v. z badania *VISIBLE I*, przy czym porównanie pośrednie należy traktować jako nadrzędne źródło danych, a zestawienie wyników jako dodatkowe dane uzupełniające.

⁷ 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.

BEZPIECZEŃSTWO

drugorzędowych punktów końcowych, dla których obserwowano numeryczną przewagę WED s.c. nad PLC.

Częstość występowania zdarzeń w grupie WED s.c. i PLC wyniosła odpowiednio dla:

- trwałej remisji klinicznej: 15,1% vs 5,4%;
- remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów 28,9% vs 8,3%.

Różnica między grupą WED s.c. a PLC dotycząca zmiany wyniku wg kwestionariuszy jakości życia w porównaniu z wartością początkową (IBDQ, EQ-5D-VAS, WPAI-UC) była istotna statystycznie na korzyść wedolizumabu.

KONTYNUACJA LECZENIA WED s.c.

Ocenę skuteczności kontynuacji terapii WED s.c. przeprowadzono na podstawie badania otwartego *VISIBLE OLE*. W badaniu wyróżniono następujące wyniki dla:

- chorych zrandomizowanych w ramach badania *VISIBLE I* do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE*: remisję kliniczną w 116. tyg. obserwacji raportowano u 58,0% chorych, a remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 108 tyg. leczenia odnotowano u 70% chorych;
- chorych niezrandomizowanych w badaniu *VISIBLE I* (ze względu na brak odpowiedzi w 6 tyg.), którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE* - remisję kliniczną w 118. tyg. obserwacji raportowano u 30,8% chorych, a remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 110. tyg. leczenia odnotowano u 25% chorych.

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

W trakcie trwającego 52. tygodni leczenia wedolizumabem, a także wśród chorych przyjmujących placebo, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *VISIBLE I* oraz *GEMINI I*.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem) 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, zapalenia zatok, zakażenia dróg moczowych, nowotworów złośliwych oraz zwiększenia aktywności WZJG stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami. Ponadto w badaniu *GEMINI I* i *VISIBLE I* nie odnotowano żadnego przypadku postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Powyższe implikuje, że oceniane technologie wykazują porównywalny profil bezpieczeństwa.

	<p>PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE WED s.c. vs PLC⁸</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 związane z leczeniem: 0,9% vs 0,0%; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 26,4% vs 17,9%; ciężkie zdarzenia niepożądane: 9,4% vs 10,7%; ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 0,9% vs 1,8%; zdarzenia niepożądane: 65,1% vs 76,8%; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 4,7% vs 8,9%. <p>Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zwiększenie aktywności choroby WZJG, z istotnie statystycznie większym odsetkiem chorych doświadczających tego zdarzenia w grupie PLC (32,1%) niż w grupie WED s.c. (14,2%).</p> <p>DŁUGOTERMINOWA⁹ OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W ramach długoterminowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano wyniki łączne zebrane podczas leczenia podtrzymującego w badaniu <i>VISIBLE I</i> oraz otwartego przedłużenia badania <i>VISIBLE I</i> tj. badania <i>VISIBLE OLE</i>. Na podstawie zbiorczej analizy wyników nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem wedolizumabu s.c.</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>
<p>STOSUNEK 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 w WZJG przewyższają ryzyko specyficzne dla tej drogi podania, które uważa się za możliwe do opanowania za pomocą rutynowych środków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu zostało potwierdzone w wysokiej jakości badaniach klinicznych, czego efektem była refundacja leku w ramach Programu Lekowego „Leczenie wrzodziejące zapalenia jelita grubego”. Obecnie w ramach Programu Lekowego refundowana jest wyłącznie postać dożylna. Niniejsza analiza wykazała brak istotnych</p>

⁸ 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.

⁹ Odsetek chorych z ekspozycją na WED s.c. trwającą ≥ 6 , ≥ 12 , ≥ 18 oraz ≥ 24 miesiące wyniósł odpowiednio 88,8%, 63,7%, 22,4% oraz 4,3%.

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, 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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 refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

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

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

Zgodnie z 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 leków¹⁰ (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.

¹⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

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 [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] 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], a badania jednoramienne w skali NICE [Skala NICE].

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

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego) 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 deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor 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 deskrytory 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 na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do nazwy produktu leczniczego i substancji czynnej (Entyvio lub wedolizumabu) oraz WZJG.

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 badań pierwotnych – porównanie bezpośrednie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach <i>Programu Lekowego B.55</i> . Do <i>Programu Lekowego B.55</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni. Populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>wrzodziejącego zapalenia jelita grubego¹¹, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną. 	w zależności od pochodzenia etnicznego [Permpoon 2016].
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"> odpowiedź kliniczna; remisja kliniczna; wygojenie błony śluzowej; jakość życia; 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	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).¹²</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe

¹¹ Opis populacji uwzględnia proponowane zmiany w ramach *Programu lekowego B.55*. Zgodnie z obecnie funkcjonującym programem lekowym do leczenia wedolizumabem kwalifikują się chorzy z WZJG o nasileniu ciężkim (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r.).

¹² kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	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.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	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 ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie randomizowane *VISIBLE I*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c., WED i.v. oraz PLC. Należy zauważyć, że badanie to nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do WED s.c. i WED i.v. (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana). Testowanie statystyczne przeprowadzono jedynie dla

porównania WED s.c. i PLC. Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego.

W badaniu *VISIBLE I* porównywano WED s.c. vs PLC. Powyższe implikuje, iż wspólną referencję dla porównania pośredniego WED s.c. vs WED i.v. może stanowić PLC (utożsamiane również jako leczenie standardowe, ponieważ w badaniu *VISIBLE I* 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 (w ramach którego chorzy mogli stosować leczenie standardowe).

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach <i>Programu Lekowego B.55</i>.</p> <p>Do Programu Lekowego B.55 kwalifikują się chorzy z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego¹³, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną. 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.
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	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:	Punkty końcowe dotyczące

¹³ Opis populacji uwzględnia proponowane zmiany w ramach *Programu lekowego B.55*. Zgodnie z obecnie funkcjonującym programem lekowym do leczenia wedolizumabem kwalifikują się chorzy z WZJG o nasileniu ciężkim (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r.).

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • 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>	<p>farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. Publikacje pełnotekstowe.</p>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania pogładowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne</p>
	<p>Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.</p>	
	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	<p>Publikacje w językach innych niż polski i angielski</p>
	<p>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.</p>	<p>Publikacje dotyczące wyłącznie indukcji.</p>

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 491 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 26 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 100 publikacji;
- stronę internetową URPLWMI PB, 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).

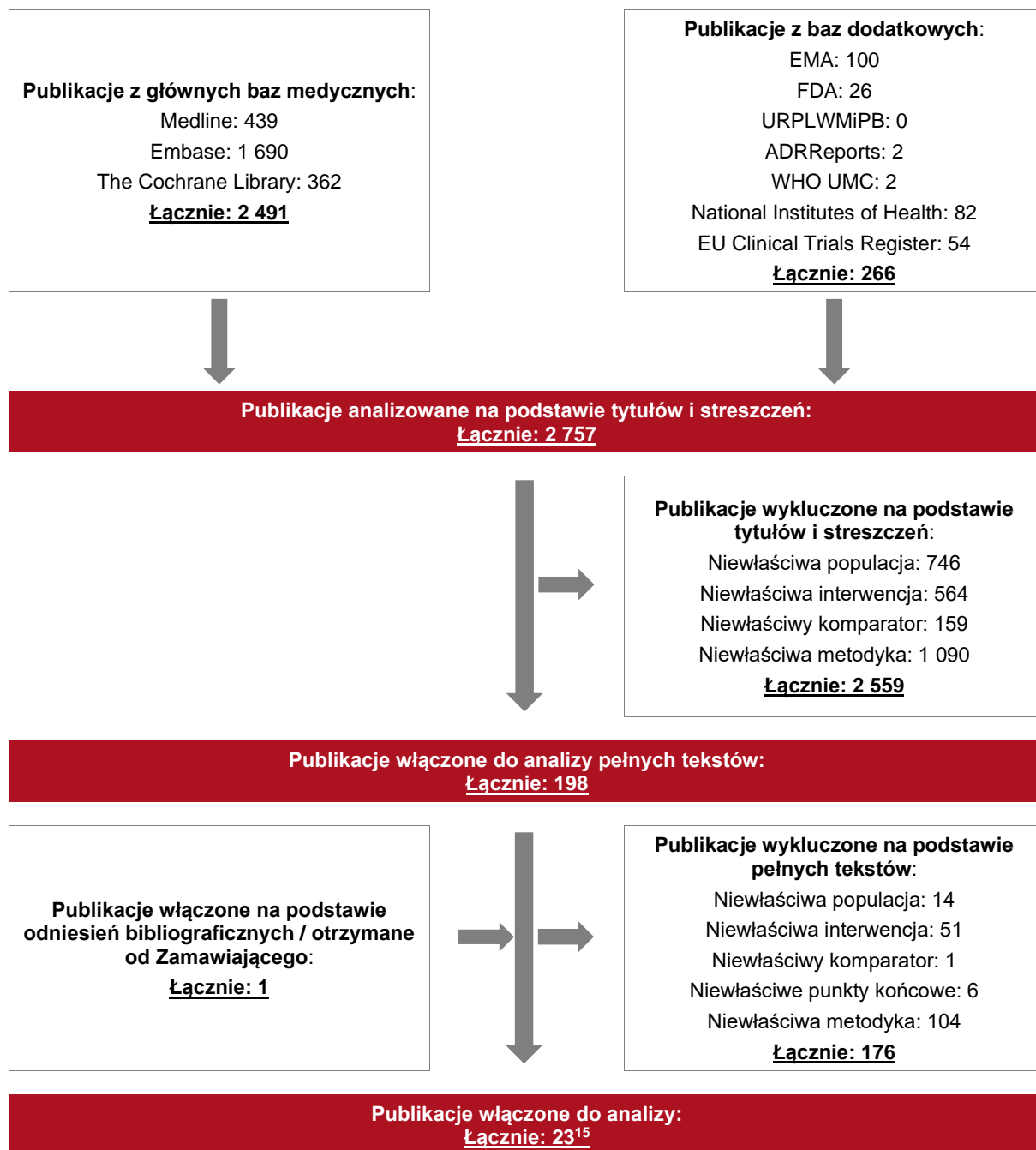
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 23 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁴ (Rysunek 1). 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 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 1.1.

¹⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



¹⁵ Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.50.2021.AW.8 z dnia 4 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 czerwca 2021 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia 1 badania wtórnego włączonego w ramach uzupełniania.

3.6.1. Opracowania wtórne

W ramach analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (*Bhandari 2021, Jairath 2021, CADTH 2020, D'Amico 2020*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ*).

W ramach przeglądu *Bhandari 2021* przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów w większości badań dla WED obserwowano istotną odpowiedź kliniczną i remisję kliniczną. Określono, że WED jest terapią dobrze tolerowaną oraz jest bezpieczny w leczeniu WZJG.

Celem przeglądu *Jairath 2021* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i tofacytynibu w leczeniu chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Autorzy przeglądu wykazali, że leczenie wedolizumabem dożylnym i podskórnym wiązało się z podobnymi wskaźnikami remisji klinicznej w leczeniu podtrzymującym i niższymi wskaźnikami zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi terapiami.

W publikacji przygotowanej przez kanadyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (*CADTH 2020*) ocenie poddano korzystne i szkodliwe efekty działania WED s.c. w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź na leczenie, utratę odpowiedzi lub nietolerancję leczenia standardowego lub infliksymabem, inhibitorami TNF alfa. Autorzy stwierdzili, że skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu s.c jest podobna do wedolizumabu i.v. Podkreślono przy tym, że badanie w którym oceniano WED s.c. i WED i.v. (*VISIBLE I*) nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do wskazanych terapii.

Przegląd *D'Amico 2020* miał na celu podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leków biologicznych w WZJG oraz analiza długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa zatwierdzonych leków biologicznych. Ponadto oceniano jak profil bezpieczeństwa może wpływać na decyzje terapeutyczne i modyfikować postępowanie w WZJG. W publikacji wskazano, że długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa WED stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej są ograniczone. Równocześnie zwrócono uwagę, że wyniki dotyczące bezpieczeństwa WED były podobne w przypadku obu dróg podawania (podskórnego i dożylnego). Poza pogorszeniem WZJG, u

chorych stosujących WED s.c. najczęstszymi AE były zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość i zakażenia górnych dróg oddechowych.

W przeglądach systematycznych dane dla WED s.c. pochodzą wyłącznie z badania *VISIBLE I*. Wyniki z badania *VISIBLE I* zostały szczegółowo opisane w części klinicznej i są zbieżne z wynikami przedstawionymi w opracowaniach wtórnych. Wyniki z badania *VISIBLE I* przedstawiono w Rozdziale 3.12 i 3.16 (zestawienie wyników z ramion WED s.c. vs WED i.v.) oraz w Rozdziale 3.11 i 3.17 (porównanie WED s.c. vs PLC). W przeglądzie systematycznym *CADTH 2020* przedstawiono dodatkowe punkty końcowe z badania *VISIBLE I*, które również uwzględniono ww. rozdziałach.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.5 i 7.60.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Dla wnioskowanej interwencji tj. **wedolizumabu podawanego podskórnie (s.c.)** zidentyfikowano 2 badania:

- badanie ***VISIBLE I*** (publikacja *Sandborn 2020*, dokument *EMA 2020*, *VISIBLE_protokół*, *ab. konf. Sandborn 2019*, przegląd *CADTH 2020*) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c., WED i.v. i PLC;
- badanie ***VISIBLE OLE*** (*ab. konf. Vermeire 2020*, dokument *EMA 2020*) – badanie jednoramienne, otwarte, fazy IIIb stanowiące przedłużenie badania *VISIBLE I*.

Należy zauważyć, że badanie *VISIBLE I* nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do WED s.c. i WED i.v. (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana) [*CADTH 2020*]. Testowanie statystyczne przeprowadzono jedynie dla porównania WED s.c. i PLC. Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. **W analizie zaprezentowano również zestawienie wyników dla ramion WED s.c. i WED i.v. z badania *VISIBLE I*, przy czym porównanie pośrednie należy traktować jako nadrzędne źródło danych, a zestawienie wyników jako dodatkowe dane uzupełniające.**

W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 badanie umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję:

- badanie **GEMINI I** (publikacje *Feagan 2013*, *Feagan 2017a*, *Feagan 2017b*, *Sandborn 2019*¹⁶, dokument *EMA 2014*) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED i.v. oraz PLC.

Do badania *VISIBLE I* i *GEMINI I* kwalifikowano chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG (wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2), u których wystąpiło niepowodzenia leczenia standardowego i/lub niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa.

W badaniu *VISIBLE I* 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., WED i.v. lub PLC. W badaniu *GEMINI I*, w odróżnieniu badania *VISIBLE I*, randomizację przeprowadzono dwukrotnie – przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego oraz przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Ocena skuteczności leczenia indukcyjnego w badaniu *GEMINI I* miała miejsce po otrzymaniu 2 dawek (w 6. tygodniu), co jest zbieżne z metodyką badania *VISIBLE I*. Do leczenia podtrzymującego kwalifikowali się wyłącznie chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 6. tygodniu – w czasie leczenia podtrzymującego chorym podawano WED i.v. (w dawce 300 mg co 8 tyg. lub co 4 tyg.) lub PLC. W ramach 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 I* dla grupy WED i.v./WED s.c. oraz WED i.v./PLC;
- *GEMINI I* dla grupy WED i.v./WED i.v. Q8W oraz WED i.v./PLC¹⁷.

Oznacza to, że grupa kontrolna (WED/PLC) z badania *GEMINI I* oceniana w czasie leczenia podtrzymującego, była leczona w czasie indukcji wedolizumabem w dwóch dawkach, co

¹⁶ Publikacja *Sandborn 2019* posłużyła wyłącznie do przedstawienia charakterystyki badania *GEMINI I*.

¹⁷ W badaniu *GEMINI I* była także grupa chorych, którzy przez cały okres przyjmowali placebo (PLC/PLC – w indukcji chorzy otrzymywali placebo w fazie randomizowanej badania, natomiast terapię podtrzymującą placebo kontynuowali w fazie otwartej badania (brak zaślepienia)). Wyniki z tej grupy (PLC/PLC) nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, ponieważ grupa ta nie odpowiada schematowi leczenia w grupie kontrolnej z badania *VISIBLE I*

odpowiada w pełni grupie kontrolnej z badania *VISIBLE I*. Zbieżność badań pod względem metodyki zapewnia wysoką wiarygodność porównania pośredniego. W dalszej części dokumentu grupę badaną z badania *VISIBLE I* opisano jako WED s.c., a z badania *GEMINI I* 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, 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.

W analizie uwzględniono również wyniki z badania *VISIBLE OLE* (przedłużenie badania *VISIBLE I*) prowadzone w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia WED s.c. Do badania *VISIBLE OLE* kwalifikowano:

- chorych zrandomizowanych, którzy ukończyli badanie *VISIBLE I* (ang. *randomized completer subjects*);
- chorych zrandomizowanych, którzy doświadczyli pogorszenia choroby w czasie badania *VISIBLE I* (ang. *randomized early terminator subjects*) – chorzy zostali wycofani z badania między 6. a 52. tyg. z powodu nasilenia się choroby lub konieczności zastosowania terapii ratunkowej, a następnie mogli zostać włączeni do badania *VISIBLE OLE*;
- chorych niezrandomizowanych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. (ang. *nonrandomized week 14 responder*) – chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badania *VISIBLE I*, mogli otrzymać 3 dawkę WED w czasie indukcji, a następnie po uzyskaniu odpowiedzi w 14. tyg. mogli zostać włączeni do badania *VISIBLE OLE*.

Wyniki z badania *VISIBLE OLE* opublikowano w dokumencie *EMA 2020*, dla podgrupy chorych zrandomizowanych, którzy ukończyli badanie *VISIBLE I* oraz chorych niezrandomizowanych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.7.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie ¹⁸	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹⁹	Interwencja ¹⁹ (WED)	Komparator ¹⁹ (PLC)
VISIBLE I	RCT, podwójnie zaślepione, typu <i>double dummy</i> , wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5.	52 tygodnie (w tym 6 tyg. indukcji).	Dorośli chorzy na WZJG (aktywna postać choroby) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Leczenie podtrzymujące Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.: Grupa badana WED s.c.: N=106 WED i.v.: N=54 Grupa kontrolna PLC: N=56	WED s.c. Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): WED s.c. 108 mg co 2 tyg. (Q2W) + PLC i.v. co 8 tyg. (Q8W) (aby uzyskać zaślepienie <i>double dummy</i>)	Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): PLC s.c. co 2 tyg. + PLC i.v. co 8 tyg. (Q8W) (aby uzyskać zaślepienie <i>double dummy</i>)
						WED i.v. Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): WED i.v. co 8 tyg. (Q8W) + PLC i.v. co 2 tyg. (Q2W) (aby uzyskać zaślepienie <i>double dummy</i>)	
						Leczenie wspomagające: aminosalicylany (mesalamina), leki immunosupresyjne (azatiopryna) oraz glikokortykosteroidy.	

¹⁸ Szczegółową charakterystykę poszczególnych badań przedstawiono w Załączniku w rozdziale *Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy*

¹⁹ Uwzględniono grupy, które analizowano w raporcie.

Badanie ¹⁸	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹⁹	Interwencja ¹⁹ (WED)	Komparator ¹⁹ (PLC)
VISIBLE OLE	Jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy IIIb; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno).	118 tyg. (okres łączny dla badania VISIBLE I oraz VISIBLE OLE) Badanie trwające, z okresem obserwacji maksymalnie do 5 lat ²⁰ , część danych przedstawiono dla analizy okresowej dla daty odcięcia 17 maja 2019 r ²¹	Chorzy z badania VISIBLE I, którzy zostali zrandomizowani w ramach badania VISIBLE I i ukończyli badanie lub przerwali badanie z powodu progresji choroby lub nie zostali zrandomizowani w ramach badania VISIBLE I, ale odpowiedzieli na leczenie w 14 tyg.	Populacja całkowita ²² : N=287 Grupa WED s.c. ²³ → WED s.c.: N=89	Wszyscy chorzy otrzymywali WED s.c. w dawce 108 mg. W badaniu chorych podzielono na dwie kohorty:	n/d
						<ul style="list-style-type: none"> kohorta A otrzymująca WED s.c. w dawce 108 mg Q2W; kohorta B otrzymująca WED s.c. w dawce 108 mg QW. 	
						Leczenie wspomagające: doustne związki 5-ASA; doustne leczenie kortykosteroidami; probiotyki; leki przeciwbiegunkowe do zwalczania przewlekłej biegunki; antybiotyki stosowane w	

²⁰ W badaniu VISIBLE OLE czas trwania leczenia WED s.c. będzie różny dla poszczególnych chorych, zależnie od uzyskiwanych korzyści klinicznych, ale będzie on wynosił maksymalnie 5 lat, przy czym uczestnicy odbędą ostatnią wizytę dotyczącą bezpieczeństwa 18 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki WED s.c. Dodatkowo, po zakończeniu badania/wycofaniu się chorego, uczestnicy wezmą udział w 6-miesięcznej (licząc od podania ostatniej dawki badanego leku) ankiecie uzupełniającej; planowana data zakończenia badania to 10.02.2022 r.

²¹ W dokumencie EMA 2020 wskazano dwie daty odcięcia, raport okresowy z badania klinicznego VISIBLE OLE, oparty jest o dane z datą odcięcia 31 maja 2018 r., natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił tymczasową aktualizację u chorych na WZJG do okresu zbierania danych (ang. *data lock point*) z dnia 17 maja 2019 r.

²² Populacja całkowita N=287 obejmuje chorych, którzy w ramach badania VISIBLE I stosowali PLC, WED i.v. lub WED s.c. (mogli to być chorzy, którzy ukończyli badanie VISIBLE I lub przerwali leczenie przed zakończeniem badania nazwani odpowiednio ang. *randomized completers subjects* i ang. *randomized early terminators subjects*, a także chorzy niezrandomizowani po okresie indukcji, którzy otrzymali dodatkową dawkę WED i.v. i u których wystąpiła odpowiedź na leczenie WED i.v. ang. *nonrandomized week 14 responder*)

²³ chorzy leczeni WED s.c. w fazie podtrzymania w ramach badania VISIBLE I

Badanie ¹⁸	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹⁹	Interwencja ¹⁹ (WED)	Komparator ¹⁹ (PLC)
						leczeniu nieswoistego zapalenia jelit; azatiopryna lub 6-merkaptopuryna, metotreksat.	
GEMINI I	RCT, podwójnie zaślepione (kohorta 1) i niezaślepione (kohorta 2), wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5.	52 tygodnie (w tym 6 tyg. indukcji).	Dorośli chorzy na WZJG (aktywna postać choroby) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Leczenie podtrzymujące Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.: Grupa badana (WED i.v. Q8W): N=122; Grupa kontrolna (PLC): N=126;	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. (Q8W) + PLC i.v. (podawane pomiędzy dawkami WED tak aby częstość wynosiła co 4 tyg. dla zachowania zaślepienia)	Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): PLC i.v. co 4 tyg. (dla zachowania zaślepienia)
						Leczenie wspomagające: aminosalicylany, leki immunosupresyjne oraz glikokortykosteroidy.	

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 7.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

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

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

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	VISIBLE I GEMINI I VISIBLE OLE	<p>W ramach skali Mayo ocenie się 4 kategorie:</p> <p><i>Częstość oddawania stolca (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 – normalna liczba stolców dla danego chorego; • 1 – 1-2 stolce więcej niż zwykle; • 2 – 3-4 stolce więcej niż zwykle; • 3 – ≥5 stolców więcej niż zwykle. <p><i>Krwawienie z odbytu (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 – brak krwawienia; • 1 – smugi krwi w stolcu w mniej niż połowie stolców; • 2 – widoczna krew w stolcu w większości przypadków; • 3 – krwawienie. <p><i>Zmiany endoskopowe (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 – bez zmian lub choroba nieaktywna; • 1 – łagodna postać choroby – zaczerwienienie, zanik rysunku naczyniowego, łagodna kruchość naczyń; • 2 – umiarkowana postać choroby – znaczne zaczerwienienie, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki; • 3 – ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia. <p><i>Ogólna ocena wg lekarza (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 – normalna; • 1 – łagodna postać choroby; • 2 – umiarkowana postać choroby; • 3 – ciężka postać choroby. <p>Całkowity wynik w skali Mayo zawiera się w zakresie od 0 do 12, a wynik w poszczególnych kategoriach mieści się w zakresie od 0 do 3 pkt [Glinkowski 2018].</p>	<p>Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [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
		Remisja kliniczna zdefiniowana jest jako łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr (kategoria) nie przyjmuje wartości >1 . W badaniu <i>VISIBLE I</i> oraz <i>GEMINI I</i> remisja kliniczna w 52 tyg. stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.		
Trwała remisja kliniczna	<i>VISIBLE I</i> <i>GEMINI I</i>	Trwała remisja kliniczna zdefiniowana jest jako remisja kliniczna w tygodniu 6. oraz 52. W badaniu <i>VISIBLE I</i> i <i>GEMINI I</i> trwała remisja kliniczna stanowiła drugorzędowy punkt końcowy		
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo	<i>VISIBLE I</i> <i>VISIBLE OLE</i>	W badaniu oceniano także remisją kliniczną wg zmodyfikowanej skali Mayo obejmującej 3 różne definicje: <ul style="list-style-type: none"> definicja 1: wynik w domenie częstości oddawania stolca=0, krwawień z odbytu=0, endoskopowej=0 lub 1 (skala zmodyfikowana tak, że wartość 1 w domenie endoskopowej nie obejmuje kruchości śluzówki); definicja 2: wynik w domenie częstości oddawania stolca=0 lub 1 lub zmiana o ≥ 1 względem wartości początkowej, wynik w domenie krwawień z odbytu=0, endoskopowej=0 lub 1 (skala zmodyfikowana tak, że wartość 1 w domenie endoskopowej nie obejmuje kruchości śluzówki); definicja 3: remisja kliniczna zgodna z definicją 1 lub definicją 2. W badaniu <i>VISIBLE I</i> remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo w 52 tyg. stanowiła dodatkowy punkt końcowy		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>VISIBLE I</i> <i>GEMINI I</i>	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowana jest jako remisja kliniczna z jednoczesnym zaprzestaniem stosowania kortykosteroidów, u chorych którzy stosowali kortykosteroidy na początku badania. W badaniu <i>VISIBLE I</i> i <i>GEMINI I</i> remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Trwała odpowiedź kliniczna	<i>VISIBLE I</i> <i>GEMINI I</i>	<p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbyticy lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii.</p> <p>Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako odpowiedź kliniczna w tygodniu 6. oraz 52.</p> <p>W badaniu <i>VISIBLE I</i> i <i>GEMINI I</i> odpowiedź kliniczna w 52 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy</p>	<p>Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG 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>
Wygojenie błony śluzowej	<i>VISIBLE I</i> <i>GEMINI I</i>	<p>Wygojenie błony śluzowej definiowane jest jako wynik w domenie endoskopowej skali Mayo ≤ 1 (choroba normalna/nieaktywna lub łagodna).</p> <p>W badaniu <i>VISIBLE I</i> wygojenie błony śluzowej w 52 tyg. stanowiło pierwszy (wg rankingu istotności punktów) drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> wygojenie błony śluzowej w 52 tyg. stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo świadczy o większej skuteczności wygojenia błony śluzowej.</p> <p>Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej jest jednym z elementów oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które są punktami końcowymi istotnymi klinicznie, należy zatem uznać, że jest również punktem końcowym istotnym klinicznie.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej [EMA 2018].</p>
Remisja endoskopowa	<i>VISIBLE I</i>	<p>Remisję endoskopową definiuje się jako wynik w domenie endoskopowej wg skali Mayo=0.</p> <p>W badaniu <i>VISIBLE I</i> remisja endoskopowa w 52 tyg. stanowiło dodatkowy punkt końcowy</p>	<p>Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej [EMA 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Remisja histologiczna	<i>VISIBLE I</i>	Remisję histologiczną definiowano na 2 sposoby tj. z wykorzystaniem 2 skali pomiarowych jako: <ul style="list-style-type: none"> wartość wskaźnika histopatologii Robarts (RHI) <3; wynik wg indeksu Geboes <2²⁴. W badaniu <i>VISIBLE I</i> remisja histologiczna w 52 tyg. stanowiło dodatkowy punkt końcowy.	Mniejszy wynik w skali Geboes i niższa wartość indeksu histopatologii Robarts, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką minimalną zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę histologiczną błony śluzowej [EMA 2018]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Minimalna aktywność histologiczna	<i>VISIBLE I</i>	Minimalną aktywność histologiczną definiowano na 2 sposoby tj. z wykorzystaniem 2 skali pomiarowych jako: <ul style="list-style-type: none"> wartość wskaźnika histopatologii Robarts (RHI) <3,2; wynik wg indeksu Geboes <5. W badaniu <i>VISIBLE I</i> remisja histologiczna w 52 tyg. stanowiło dodatkowy punkt końcowy.	Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	
Stężenie kalprotektyny w kale	<i>VISIBLE I</i>	Stężenie kalprotektyny w kale, stanowiące dodatkowy punkt końcowy, uznaje się za swoisty marker oznaczania aktywności zapalnej w jelicie u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit. 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]. W badaniu <i>VISIBLE I</i> mierzono częstość występowania: <ul style="list-style-type: none"> kalprotektyny w kale ≤250 µg/g; kalprotektyny w kale >250 do ≤500 µg/g; kalprotektyny w kale >500 µg/g. W badaniu <i>VISIBLE I</i> częstość występowania stężenia kalprotektyny w kale wg wskazanych wyżej zakresów w 52 tyg. stanowiło dodatkowy punkt końcowy.	Niższy wynik parametrów tj. stężenie kalprotektyny w stolcu, świadczy o redukcji stanu zapalnego w organizmie – wyższej skuteczności leczenia.	Oceniane parametry biochemiczne m.in. stężenie kalprotektyny stanowią ważne markery stanu zapalnego błony śluzowej jelit, na podstawie których oceniane jest ryzyko wystąpienia krótkoterminowego nawrotu choroby [Kakkar 2001]. Obniżenie stężenia kalprotektyny w ostrej fazie leczenia poniżej 150 µg/g uznaje się za pożądany efekt terapii [Costa 2004].

²⁴ Szczegółowy opis wskaźnika RHI i Geboes opisano w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Średnia zmiana dawki kortykosteroidów	VISIBLE I	W badaniu oceniano średnią zmianę dawki kortykosteroidów w 52 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową (dodatkowy punkt końcowy).	Im mniejsza dawka stosowanych kortykosteroidów tym większa skuteczność leczenia. Im wyższa reedukacja dawki tym wyższa skuteczność leczenia.	Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG zaleca się ocenę m.in. liczby chorych, u których wystąpiła remisja objawowa i/lub endoskopowa bez jednoczesnego stosowania kortykosteroidów oraz liczby chorych, u których wystąpiła remisja objawowa i/lub endoskopowa przy stosowaniu kortykosteroidów z uwzględnieniem podziału na dawkę [EMA 2018]. W związku z powyższym w opinii analityków punkt końcowy związany ze stosowaniem kortykosteroidów należy uznać za klinicznie istotny.
Częstość przeprowadzenia kolektomii	VISIBLE I	Konieczność kolektomii stanowiła eksploracyjny punkt końcowy zgłaszany przez chorych, definiowany jako przeprowadzenie tego typu operacji w czasie okresu obserwacji.	Im wyższa częstość przeprowadzonych kolektomii tym niższa skuteczność leczenia.	Zgodnie z wytycznymi wskazaniem do kolektomii jest m.in. niepowodzenie leczenia wedolizumabem [ECCO 2017]. W przypadku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG niereagującego na kortykosteroidy i.v. lub w przypadku WZJG o przewlekłej steroidooporności lub steroidozależnego WZJG również należy rozważyć kolektomię [WGO 2015]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Czas od randomizacji do pogorszenia choroby oraz min. wynik wg częściowej skali Mayo ≥ 5 pkt.	VISIBLE I	Czas od randomizacji do pogorszenia choroby (definiowanej jako wzrost wyniku wg częściowej skali Mayo o ≥ 3 pkt. od 6. tygodnia potwierdzony w czasie 2 kolejnych wizyt lub wzrost wyniku o 9 pkt. w czasie 2 kolejnych wizyt jeśli wynik wg częściowej skali Mayo w 6 tyg. wynosił >6 pkt.) oraz min. wynik wg częściowej skali Mayo ≥ 5 pkt.	Im krótszy czas od randomizacji do pogorszenia choroby oraz osiągnięcia min. wyniku wg częściowej skali Mayo ≥ 5 pkt tym	Pogorszenie się choroby jest istotnym klinicznym punktem końcowym. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania VISIBLE I liczba zdarzeń była na tyle mała, że interpretacja tego

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			niższa skuteczność leczenia.	punktu końcowego jest ograniczona.
Hospitalizacja związana z WZJG	<i>VISIBLE I</i>	W badaniu częstość występowania hospitalizacji z powodu WZJG stanowiła dodatkowy punkt końcowy.	Im wyższa częstość hospitalizacji tym niższa skuteczność leczenia.	Wskazaniem do hospitalizacji z powodu WZJG jest ciężki rzut choroby. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie. Należy jednak zauważyć, że w z powodu małej częstości hospitalizacji w badaniu <i>VISIBLE I</i> interpretacja tego punktu końcowego była ograniczona.
Jakość życia				
Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	<i>VISIBLE I</i> <i>GEMINI I</i>	Kwestionariusz IBDQ jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 32 pytania, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7-punktową skalę Likerta (1 punkt oznacza najgorszą jakość, 7 punktów oznacza najlepszą jakość). Ocenie poddane są 4 domeny: objawy ze strony jelit (10 pozycji), czynność układów (5 pozycji), funkcjonowanie emocjonalne (12 pozycji) i funkcjonowanie społeczne (5 pozycji). Zakres oceny wynosi 32-224 punktów. Ocena jakości życia stanowiła w badaniu <i>VISIBLE I</i> i <i>GEMINI I</i> dodatkowy punkt końcowy.	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Bezwzględna zmiana wyniku o ≥ 30 pkt. lub o ≥ 15 pkt. względem PLC stanowi najmniejszą istotną różnicę (MID) [CADTH 2020].
Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D	<i>VISIBLE I</i> <i>GEMINI I</i>	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). Druga część (tzw. EQ-VAS) to wizualna 20 cm skala analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia	EQ-VAS Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	W dokumencie <i>CADTH 2020</i> przedstawiono informację, iż brak jest danych dla MID w populacji WZJG, przy czym MID dla chorych IBD wynosi: <ul style="list-style-type: none"> 10,9 pkt. (skala VAS), 0,05 pkt. (wynik indeksu) – dla poprawy jakości życia;

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		w skali od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy). Wynik w skali VAS podawany jest osobno. Ocena jakości życia stanowiła w badaniu <i>VISIBLE I</i> i <i>GEMINI I</i> dodatkowy punkt końcowy.		<ul style="list-style-type: none"> -14,4 (VAS), -0,067 (wynik indeksu) dla pogorszenia jakości życia [CADTH 2020]. <p>W abstrakcie konferencyjnym do badania <i>VISIBLE II</i> (chorzy z ChLC) odnaleziono informację, iż redukcja ogólnej punktacji wg EQ-5D o $\geq 0,8$ pkt. lub o ≥ 10 pkt. w skali EQ-VAS oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia [ab. konf. D'Haens 2020].</p>
Ocena na podstawie kwestionariusza WPAI-UC	<i>VISIBLE I</i>	<p>Kwestionariusz WPAI-UC składa się z 6 części obejmujących 4 kategorie: absencję (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 absencji i prezenteizmu) oraz upośledzenie aktywności (upośledzenie w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni).</p> <p>Ocena jakości życia stanowiła w badaniu <i>VISIBLE I</i> dodatkowy punkt końcowy.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym upośledzeniu i większej produktywności.	<p>Brak danych dla MID w populacji WZJG [CADTH 2020].</p> <p>Zmiana o ≥ 7 pkt. jest uznawana za MID w populacji ChLC [CADTH 2020].</p>
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<i>VISIBLE I</i> <i>GEMINI I</i> <i>VISIBLE OLE</i>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<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. severity):</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); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <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 analizowanych w ramach porównania pośredniego oceniono jako **wysoką**. Odsetek mężczyzn, odsetek chorych rasy białej oraz średni wiek chorych w badaniu *VISIBLE I* i *GEMINI I* określono jako porównywalny.

Kryteria włączenia do badania *VISIBLE I* i *GEMINI I* byłyby zbieżne, ponieważ obejmowały chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Aktywność choroby oceniana wg skali Mayo była zbliżona w obydwu badaniach i wyniosła w grupie WED i.v./WED s.c. i WED i.v./PLC odpowiednio 9,0 i 9,0 (badanie *VISIBLE I*) oraz w grupie WED i.v./WED i.v. 8QW i WED i.v./PLC kolejno 8 i 8 (badanie *GEMINI I*). Nie odnotowano znaczących rozbieżności w zakresie częstości wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa między badaniami, w tym w odniesieniu do odsetka chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Nie stwierdzono innych znaczących rozbieżności w odniesieniu do analizowanej populacji, metodyki badań czy definicji 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 I* i *GEMINI I*

Parametr		<i>VISIBLE I</i>		<i>GEMINI I</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	106	56	122	126	
	Mężczyźni (%)	65 (61,3)	34 (60,7)	70 (57,4)	69 (54,8)	
	Rasa biała (%)	92 (86,8)	42 (75,0)	104 (85,2)	101 (80,2)	
	Wiek, średnia [lata]	38,1 (13,1)	39,4 (11,7)	41,0 (13)	40,3 (14)	
	Czas trwania choroby, średnia [lata]	8,0 (6,2)	7,4 (7,1)	6,2 (5)	7,8 (7)	
	Ocena w skali Mayo*, mediana (min, max)	9,0 (6; 12)	9,0 (6; 11)	8 (4; 12)	8 (5; 12)	
	Miejsce zmian (%)	Odbytnica i esica	15 (14,2)	7 (12,5)	18 (14,8)	9 (7,1)
		Postać lewostronna	46 (43,4)	24 (42,9)	51 (41,8)	53 (42,1)
		Postać rozległa	7 (6,6)	4 (7,1)	b/d	b/d
		Cała okrężnica	37 (34,9)	21 (37,5)	39 (32,0)	47 (37,3)
Proksymalne do zagięcia śledzionowego okrężnicy		b/d	b/d	14 (11,5)	17 (13,5)	

Parametr	VISIBLE I		GEMINI 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
Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa	40 (37,7)	20 (35,7)	50 (41,0)	47 (37,3)
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)	39 (36,8)	19 (33,9)	43 (35,2)	38 (30,2)
Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów, n (%)	45 (42,5)	24 (42,9)	48 (39,3)	48 (38,1)
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 ²⁵	Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): PLC s.c. co 2 tyg. (Q2W)**		Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): PLC i.v. co 4 tyg. (dla zachowania zaślepienia)	
LECZENIE WSPOMAGAJĄCE	Aminosalicylany, leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy		Aminosalicylany, leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy	
METODYK Δ	Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (randomizacja miała miejsce po ukończeniu okresu indukcji)		Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (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

²⁵ Trzecie ramię w badaniu *VISIBLE I* stanowił aktywny komparator (WED i.v.). Chorzy otrzymali WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. W fazie indukcji, a następnie leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): WED i.v. co 8 tyg. (Q8W) + PLC s.c. co 2 tyg. (aby utrzymać zaślepienie *double dummy*). Badanie nie zostało zaprojektowane do porównania skuteczności dwóch form podawania WED (dożylnie vs podskórnie) dlatego WED i.v. nie został uwzględniony w analizie. Z kolei trzecie ramię w badaniu *GEMINI I* stanowił WED i.v. podawany co 4 tyg. co jest niezgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL.

Parametr	VISIBLE I		GEMINI 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
Okres obserwacji	52 tyg. (w tym 6 tyg. indukcji)		52 tyg. (w tym 6 tyg. indukcji)	
Liczba ośrodków	141		211	

*na początku badania

**+ PLC i.v. aby utrzymać zaślepienie double dummy

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] 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 7.10);
- jako dodatkowe źródło danych dla badania *VISIBLE I* wykorzystano opracowanie wtórne *CADTH 2020*;
- jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację pełnotekstową *Sandborn 2020*, a następnie dokument EMA i opracowanie wtórne *CADTH 2020*. Z kolei dane pochodzące z materiałów konferencyjnych traktowano jako źródło o najmniejszej wiarygodności (w sytuacji rozbieżności wyników pomiędzy abstraktem konferencyjnym, a pozostałymi źródłami lub brakiem danych dotyczących danego punktu końcowego w abstrakcie, wynik ekstrahowano ze źródeł nadrzędnych);
- nie ekstrahowano wyników dotyczących okresu indukcji, ponieważ wnioskowaną interwencję stanowi WED s.c., który jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w fazie podtrzymującej leczenia;
- 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 Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. W przypadku badania *VISIBLE I* najdłuższy okres obserwacji obejmował 52 tyg., a w badaniu *VISIBLE OLE* 118 tyg. (okres łączny dla badania *VISIBLE I* oraz *VISIBLE OLE*);
- w badaniu *VISIBLE I* 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 niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa lub jednoczesnego stosowanie leków immunomodulujących. Jeśli liczba chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy w

grupie WED s.c. lub PLC wynosiła ≤ 5 wówczas obliczenia wykonano za pomocą dokładnego testu 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. 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. Jedynie w przypadku braku parametru RD dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów tj. RD, OR wykorzystując program RevMan 5.3 tj. dla dodatkowych punktów końcowych. Analogiczne podejście zastosowano w przypadku badania *GEMINI I*;

- 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;
- autorzy analizy do badania *VISIBLE I* przedstawili wartość RD wyrażoną 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;
- nie ekstrahowano danych przedstawiających wyniki dla populacji łącznej, np. WZJG+ChLC w badaniu *VISIBLE OLE*;
- nie ekstrahowano danych przedstawionych jedynie dla jednej grupy chorych (brak danych dla drugiej grupy);
- do porównania pośredniego z badania *GEMINI I* wykorzystano wyniki wyłącznie dla grupy WED → WED 8QW tj.;
- porównanie pośrednie dla oceny skuteczności przeprowadzono w populacji ogólnej oraz w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa i chory po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W przypadku jakości życia w badaniu *VISIBLE I* przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji ogólnej;
- 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 klasyfikacja układów i narządów (SOC);

- w przypadku zestawienia wyników dla ramion WED s.c. i WED i.v. z badania *VISIBLE I* dotyczących oceny jakości życia w publikacji głównej *Sandborn 2020* opublikowano jedynie wartość LSMD dla porównania WED vs PLC, nie przedstawiono średnich zmian wyniku kwestionariusza dla WED s.s. i WED i.v. Średnie zmiany dla każdej z interwencji przedstawiono jedynie na wykresie, przy czym odczyt tych wartości mógłby się wiązać z błędem odczytu. W związku z powyższym zdecydowano o ekstrakcji wyników jakości życia z przeglądu systematycznego *CADTH 2020*, w którym przedstawiono średnią zmianę IBDQ, EQ-5D i WPAI-UC dla WED s.c. oraz WED i.v.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *VISIBLE I* i *GEMINI I* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.9.

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

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Domena	Badanie	
	<i>GEMINI I</i>	<i>VISIBLE I</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 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>

Domena	Badanie	
	GEMINI I	VISIBLE I
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Randomizację przeprowadzono centralnie. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Badanie podwójnie zaślepienie, maskowane. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Badanie podwójnie zaślepienie, maskowane. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ²⁶ . Liczba chorych utraconych z badania w fazie indukcji z kohorty 1. wynosiła 7 (3,1%) dla grupy WED oraz 14 (9,4) dla grupy PLC. W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy WED co 8 tyg. 45 (36,9%) chorych, a grupy PLC 78 (61,9%) chorych. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	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 zrandomizowani do fazy podtrzymującej zostali wykluczeni z populacji FAS. W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy WED s.c. 29 (27,4%) chorych, a grupy PLC 35 (62,5%) chorych. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
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. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.

²⁶ populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W badaniu *VISIBLE I* 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 niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa lub jednoczesnego stosowania leków immunomodulujących. Jeśli liczba chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy w grupie WED s.c. lub PLC wynosiła ≤ 5 wówczas obliczenia wykonano za pomocą dokładnego testu 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. 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 I*. W badaniu *GEMINI I* dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności również analizowano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według czynników: jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, wcześniejszego leczenie 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 (np. remisji endoskopowej, remisji histologicznej) 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
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie

kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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

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

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

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

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 I* (WED s.c. vs PLC) z wynikami badania *GEMINI I* (WED i.v. vs PLC) Na podstawie powyższych badań możliwe było przeprowadzenie porównania w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj.:

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

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.

Wyniki przedstawiono dla okres obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna występowała z porównywalną częstością wśród chorych leczonych WED s.c. lub WED i.v., o czym dowodzi brak istotnych statystycznie różnic dotyczących tego punktu końcowego w ramach wykonanego porównania pośredniego, zarówno w populacji ogólnej jak i podgrupie 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 I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2013)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Populacja ogólna													
Remisja kliniczna	49 (46,2)	106	8 (14,3)	56	0,323 (0,197; 0,450)	51 (41,8)	122	20 (15,9)	126	0,261 (0,149; 0,372)	0,062 (-0,11; 0,23)	NIE	
	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa												
	36 (53,7)	67	7 (18,9)	37	0,321 (0,152; 0,490)	33 (45,8)	72	15 (19,0)	79	0,266 (0,118; 0,414)	0,055 (-0,17; 0,28)	NIE	
	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
n (%)	N	n (%)	N	n (%)		N	n (%)	N					
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa													
13 (33,3)	39	1 (5,3)	19	0,281 (0,013; 0,529)	16 (37,2)	43	2 (5,3)	38	0,278 (0,106; 0,450)	0,0030 (-0,31; 0,31)	NIE		

3.11.2. Wygojenie błony śluzowej

Wyniki porównania pośredniego dotyczącego wpływu wedolizumabu na wygojenie błony śluzowej świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między WED s.c. a WED i.v. zarówno w populacji ogólnej jak i wśród chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej w 52. tyg.

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2013)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Populacja ogólna													
Wygojenie błony śluzowej	60 (56,6)	106	12 (21,4)	56	0,357 (0,221; 0,493)	63 (51,6)	122	25 (19,8)	126	0,320 (0,203; 0,438)	0,037 (-0,14; 0,22)	NIE	
	VISIBLE I (EMA 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa												
	42 (62,7)	67	11 (29,7)	37	0,312 (0,127; 0,497)	43 (59,7)	72	19 (24,1)	79	0,354 (0,198; 0,511)	-0,042 (-0,28; 0,20)	NIE	
	VISIBLE I (EMA 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa												
18 (46,2)	39	1 (5,3)	19	0,409 (0,147; 0,641)	18 (41,9)	43	3 (7,9)	38	0,298 (0,116; 0,481)	0,11 (-0,20; 0,42)	NIE		

3.11.3. Trwała odpowiedź kliniczna

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED s.c. a WED i.v. w odniesieniu do częstości występowania trwałej odpowiedzi klinicznej. Wniosek ten dotyczy populacji ogólnej oraz podgrupy chorych wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej w 52. tyg.

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2013)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Populacja ogólna													
Trwała odpowiedź kliniczna	68 (64,2)	106	16 (28,6)	56	0,361 (0,212; 0,509)	69 (56,6)	122	30 (23,8)	126	0,328 (0,208; 0,447)	0,033 (-0,16; 0,22)	NIE	
	VISIBLE I (EMA 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa												
	42 (62,7)	67	13 (35,1)	37	0,258 (0,065; 0,450)	47 (65,3)	72	21 (26,6)	79	0,382 (0,226; 0,538)	-0,12 (-0,37; 0,12)	NIE	
	VISIBLE I (EMA 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
n (%)	N	n (%)	N	n (%)		N	n (%)	N					
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa													
26 (66,7)	39	3 (15,8)	19	0,509 (0,249; 0,727)	20 (46,5)	43	6 (15,8)	38	0,268 (0,074; 0,462)	0,24 (-0,07; 0,55)	NIE		

3.11.4. Trwała remisja kliniczna

Trwała remisja kliniczna występowała z porównywalną częstością wśród chorych leczonych WED s.c. lub WED i.v., o czym dowodzi brak istotnych statystycznie różnic dotyczących tego punktu końcowego w ramach wykonanego porównania pośredniego, zarówno w populacji ogólnej jak i podgrupie chorych wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Częstość występowania trwałej remisji klinicznej w 52. tyg.

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2013)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Populacja ogólna													
Trwała remisja kliniczna	16 (15,1)	106	3 (5,4)	56	0,097 (-0,066; 0,257)	25 (20,5)	122	11 (8,7)	126	0,118 (0,031; 0,205)	-0,021 (-0,20; 0,16)	NIE	
	VISIBLE I (EMA 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa												
	15 (22,4)	67	3 (8,1)	37	0,143 (-0,059; 0,335)	16 (22,2)	72	10 (12,7)	79	0,092 (-0,027; 0,210)	0,051 (-0,18; 0,28)	NIE	
	VISIBLE I (EMA 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
n (%)	N	n (%)	N	n (%)		N	n (%)	N					
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa													
1 (2,6)	39	0 (0,0)	19	0,026 (-0,243; 0,292)	9 (20,9)	43	1 (2,6)	38	0,150 (0,012; 0,287)	-0,12 (-0,42; 0,18)	NIE		

3.11.5. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED s.c. a WED i.v. w odniesieniu do częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Wniosek ten dotyczy populacji ogólnej oraz podgrupy chorych wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 12.

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

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2013)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Populacja ogólna													
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	13 (28,9)	45	2 (8,3)	24	0,206 (-0,045; 0,437)	22 (31,4)	70	10 (13,9)	72	0,176 (0,039; 0,313)	0,030 (-0,25; 0,31)	NIE	
	VISIBLE I (EMA 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa												
	7 (30,4)	23	1 (8,3)	12	0,221 (-0,138; 0,533)	14 (35,9)	39	8 (18,6)	43	0,170 (-0,020; 0,360)	0,051 (-0,33; 0,44)	NIE	
	VISIBLE I (EMA 2020)					GEMINI I (Feagan 2017b)					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		RD (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa												
6 (27,3)	22	1 (8,3)	12	0,189 (-0,162; 0,521)	6 (23,1)	26	1 (4,3)	23	0,157 (-0,031; 0,345)	0,032 (-0,36; 0,42)	NIE		

3.11.6. Jakość życia

Różnica między grupą kontrolną a badaną (w zakresie zmiany wyniku względem wartości początkowych) została wyrażona w badaniu *GEMINI I* jako różnica średnich (MD), a w badaniu *VISIBLE I* jako różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSMD). Przy czym zarówno w badaniu *GEMINI I* jak i *VISIBLE I* do wyznaczenia zmiany wyniku względem wartości początkowych zastosowano analizę kowariancji. Na podstawie opisów przedstawionych w publikacjach nie można stwierdzić czy sposób obliczania różnicy (MD/LSMD) między grupami może faworyzować którąś z rozpatrywanych terapii. Zdecydowano jednak o wykonaniu porównania pośredniego dla zmian wyniku wg kwestionariusza jakości życia, mając na uwadze potencjalnie ograniczenia związane z inną metodą obliczania różnic między grupami w badaniach.

3.11.6.1. Zmiana wyniku kwestionariusz IBDQ

Na podstawie porównania pośredniego stwierdzono, iż większą zmianę (poprawę) w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowej odnotowano w grupie stosującej WED s.c. w porównaniu z grupą WED i.v. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy WED s.c. odnotowano także dla zmiany średniego wyniku w domenie objawów jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2017a)					Wynik porównania pośredniego	
	WED s.c.		PLC		LSMD* (95% CI)	WED i.v.		PLC		MD* (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ	Zmiana całkowitego wyniku wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]											
	b/d	106	b/d	56	43,9 (30,6; 57,1)	48,4 (3,4)	122	27,3 (3,3)	126	21,1 (11,8; 30,4)	22,80 (6,61; 38,99)	TAK
	Zmiana wyniku w zakresie objawów jelitowych wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]											
	b/d	106	b/d	56	14,9 (10,6; 19,2)	17,1 (1,1)	122	8,5 (1,1)	126	8,6 (5,5; 11,8)	6,30 (0,97; 11,63)	TAK
	Zmiana wyniku w zakresie funkcjonowania emocjonalnego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]											
	b/d	106	b/d	56	15,6 (10,7; 20,6)	16,2 (1,3)	122	9,1 (1,2)	126	7,1 (3,6; 10,6)	8,50 (2,44; 14,56)	TAK
Zmiana wyniku w zakresie funkcjonowania społecznego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]												
b/d	106	b/d	56	7,5 (5,0; 10,0)	7,9 (0,7)	122	5,2 (0,6)	126	2,6 (0,9; 4,4)	4,90 (1,85; 7,95)	TAK	

*skorygowana zmiana wyniku oceniana metodą LOCF (ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

3.11.6.2. Zmiana wyniku kwestionariusz EQ-5D-VAS

Na [REDACTED] porównania pośredniego stwierdzono, iż większą zmianę (poprawę) w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS względem wartości początkowej odnotowano w grupie stosującej WED s.c. w porównaniu z grupą WED i.v. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w porównaniu z wartością początkową

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2017a)					Wynik porównania pośredniego	
	WED s.c.		PLC		LSMD* (95% CI)	WED i.v.		PLC		MD* (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS	Zmiana całkowitego wyniku wg EQ-5D-VAS względem wartości początkowych [pkt]											
	b/d	106	b/d	56	17,6 (11,0; 24,3)	19,0 (1,7)	122	9,7 (1,7)	126	9,3 (4,6; 14,0)	8,30 (0,16; 16,44)	TAK

*skorygowana zmiana wyniku oceniana metodą LOCF (ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

3.12. Ocena skuteczności WED s.c. vs WED i.v. na podstawie badania RCT – zestawienie wyników

W badaniu *VISIBLE I* oceniano skuteczność WED s.c., WED i.v. i PLC, dlatego zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników dla WED s.c. vs WED i.v. z badania *VISIBLE I*. Należy zauważyć, że badanie *VISIBLE I* nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do WED s.c. i WED i.v. (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana) [CADTH 2020]. Testowanie statystyczne przeprowadzono jedynie dla porównania WED s.c. i PLC. **Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników porównanie pośrednie należy traktować jako nadrzędne źródło danych, a zestawienie wyników jako dodatkowe dane uzupełniające.**

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- **pierwszorzędowych:**
 - remisja kliniczna;
- **drugorzędowych:**
 - wygojenie błony śluzowej;
 - trwała remisja kliniczna;
 - trwała odpowiedź kliniczna;
 - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- **dotychczasowych:**
 - remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo (w tym remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt i wizyty w 52 tyg.);
 - remisja endoskopowa;
 - remisja histologiczna;
 - minimalna aktywność histologiczna;
 - stężenie kalprotektyny w kale;
 - średnia zmiana dawki kortykosteroidów;
 - kolektomiia;
 - 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

3.12.1.1. Częstość występowania remisji klinicznej

Remisję kliniczną raportowano u 46,2% chorych w grupie WED s.c. oraz u 42,6% chorych w grupie WED i.v.

Remisję kliniczną podczas $\geq 80\%$ wizyt (w tym w 52. tyg.) wg zmodyfikowanej skali Mayo obserwowano numerycznie częściej w grupie WED s.c. niż w grupie WED i.v. (55,7% vs 46,3%).

W badaniu *VISIBLE I* przedstawiono również częstość występowania remisji klinicznej wg trzech alternatywnych definicji uwzględniających zmodyfikowaną skalę Mayo. Częstość występowania remisji klinicznej wyniosła odpowiednio w grupie WED s.c. i WED i.v.: 39,6% vs 35,2% (definicja 1), 44,3% vs 40,7% (definicja 2), 46,2% vs 40,7% (definicja 3).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna[^]						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	49 (46,2)	106	23 (42,6)	54
Remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt (w tym w tyg. 52) wg zmodyfikowanej skali Mayo^{^^^}						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	59 (55,7)	106	25 (46,3)	54
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 1*						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	42 (39,6)	106	19 (35,2)	54
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 2**						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	47 (44,3)	106	22 (40,7)	54
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 3***						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	49 (46,2)	106	22 (40,7)	54

*wynik w domenie częstości oddawania stolca=0, krwawień z odbytu=0, endoskopowej=0 lub 1 (skala zmodyfikowana tak, że wartość 1 w domenie endoskopowej nie obejmuje kruchości śluzówki)

**wynik w domenie częstości oddawania stolca=0 lub 1 lub zmiana o ≥ 1 względem wartości początkowej, wynik w domenie krwawień z odbytu=0, endoskopowej=0 lub 1 (skala zmodyfikowana)

tak, że wartość 1 w domenie endoskopowej nie obejmuje kruchości śluzówki)

***remisja kliniczna zgodna z definicją 1 lub definicją 2

^całkowity wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 i brak indywidualnego wyniku w którejkolwiek z domen > 1

^^na podstawie wartości podanej przez autorów publikacji

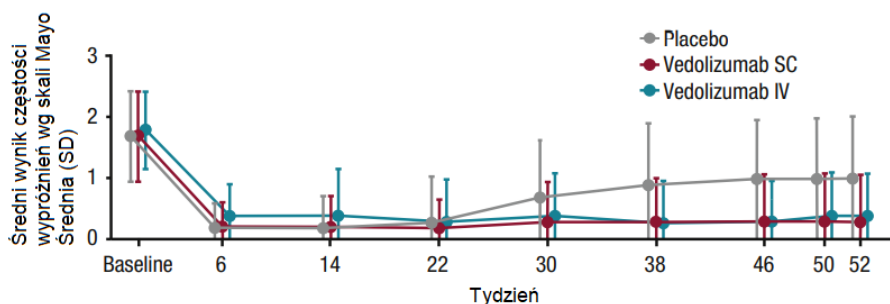
^^w dokumencie EMA 2020 przedstawiono informację, że pomiaru remisji klinicznej podczas $\geq 80\%$ dokonano w oparciu o zmodyfikowaną skalę Mayo. Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik w częściowej skali Mayo ≤ 2 oraz żadna pojedyncza kategoria nie przyjmuje wartości > 1 (z wykluczeniem oceny endoskopowej).

3.12.1.2. Częstość wypróżnień

Zgodnie z wykresem przedstawiającym średni wynik częstości wypróżnień w poszczególnych tygodniach podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. i WED i.v. obserwowano utrzymywanie się średniego wyniku wg skali Mayo tj. wyniku wynoszącego nieco powyżej 0, gdzie 0 świadczy o normalnej liczbie stolców. Wyniki w obydwu grupach były zbieżne.

Rysunek 2.

Średni wynik w domenie częstości wypróżnień wg skali Mayo do 52. tygodnia badania *VISIBLE I*

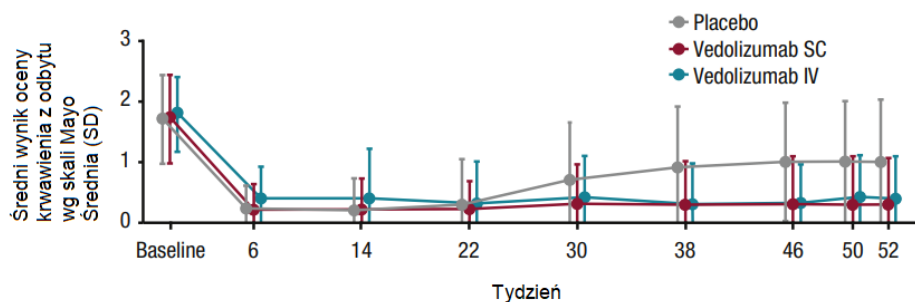


Źródło: Sandborn 2020

3.12.1.3. Ocena krwawienia z odbytu

Zgodnie z wykresem przedstawiającym średni wynik dot. oceny krwawień z odbytu w poszczególnych tygodniach podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. i WED i.v. obserwowano utrzymywanie się wyniku wg skali Mayo, tj. wyniku wynoszącego nieco powyżej 0, gdzie 0 świadczy o braku krwawienia. Wyniki w obydwu grupach były zbieżne.

Rysunek 3.
Średni wynik w domenie oceny krwawienia z odbytu wg skali Mayo do 52. tygodnia badania *VISIBLE I*



Źródło: Sandborn 2020

3.12.2. Wygojenie błony śluzowej

W 52. tyg. obserwacji wygojenie błony śluzowej raportowano u ok. 57% chorych w grupie WED s.c., a w grupie WED i.v. u ok. 54% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Wygojenie błony śluzowej (wynik w domenie endoskopowej wg skali Mayo ≤1)						
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020, Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	60 (56,6)	106	29 (53,7)	54

3.12.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Liczba chorych przyjmujących doustne kortykosteroidy na początku badania w grupie WED s.c. wyniosła 45 oraz 21 w przypadku grupy WED i.v. Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów obserwowano u ok. 29% chorych zarówno w grupie WED s.c. jak i WED i.v.

Wśród chorych z remisją kliniczną w 52 tyg. w grupie WED s.c. i WED i.v. odpowiednio 26,7% i 28,6% chorych nie stosowało kortykosteroidów przez 180 dni.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów*						
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020, Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	13 (28,9)	45	6 (28,6)	21
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz niestosowanie kortykosteroidów przez 90 dni						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	12 (26,7)	45	6 (28,6)	21
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz niestosowanie kortykosteroidów przez 180 dni						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	12 (26,7)	45	6 (28,6)	21

*zdefiniowana jako chorzy stosujący doustne kortykosteroidy na początku badania (tydzień 0.), którzy odstawili doustne kortykosteroidy i byli w remisji klinicznej w 52.tygodniu

3.12.4. Trwała remisja kliniczna

W badaniu *VISIBLE I* trwałą remisję kliniczną odnotowano u 15,1% chorych z grupy WED s.c. oraz u 16,7% chorych z grupy WED i.v.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 18.
Częstość występowania trwałej remisji klinicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Trwała remisja kliniczna*						
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020, Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	16 (15,1)	106	9 (16,7)	54

*definiowana jako remisja w 6. i 52 tyg.

3.12.1. Trwała odpowiedź kliniczna

W 52. tygodniu okresu obserwacji trwałą odpowiedź kliniczną u chorych z grupy WED s.c. odnotowywano rzadziej (u 64,2% chorych) niż w grupie WED i.v. (72,2% chorych).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Trwała odpowiedź kliniczna						
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020, Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	68 (64,2)	106	39 (72,2)	54

3.12.2. Remisja endoskopowa

Remisję endoskopową odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie WED s.c. i WED i.v. (29,2% vs 27,8%).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Częstość występowania remisji endoskopowej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja endoskopowa (wynik w domenie endoskopowej wg skali Mayo=0)						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	31 (29,2)	106	15 (27,8)	54

3.12.3. Remisja histologiczna

Remisję histologiczną wg wskaźnika histopatologii Robarts (RHI <3) obserwowano u 16,2% chorych w grupie WED s.c. oraz u 18,5% chorych w grupie WED i.v. Z kolei remisję histologiczną wg indeksu Geboes (Geboes <2) nie odnotowano u żadnego chorego w grupie WED s.c., a w grupie WED i.v. u 1 (1,9%) chorego.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Częstość występowania remisji histologicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N*	n (%)	N*
Remisja histologiczna (RHI <3)						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	17 (16,2)	105	10 (18,5)	54
Remisja histologiczna (Geboes <2)						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	0 (0,0)	105	1 (1,9)	54

*liczba chorych po wykluczeniu osób, które ukończyły badanie i dla których nie dysponowano prawidłowymi, nieutraconymi danymi. Chorzy z brakującymi danymi do określenia statusu punktu końcowego zostali zaklasyfikowani jako chorzy, u których nie wystąpiło zdarzenie

3.12.4. Minimalna aktywność histologiczna

Minimalna aktywność histologiczna wg indeksu Geboes (Geboes <3,2) wystąpiła u 13,3% chorych w grupie WED s.c. oraz u 11,1% chorych w grupie WED i.v. Z kolei minimalną aktywność histologiczną wg wskaźnika RHI (RHI <5) stwierdzono u 18,1% chorych w grupie WED s.c. oraz u 24,1% chorych w grupie WED i.v.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Minimalna aktywność histologiczna na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N*	n (%)	N*
Minimalna aktywność histologiczna (Geboes <3,2)						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	14 (13,3)	105	6 (11,1)	54
Minimalna aktywność histologiczna (RHI <5)						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	19 (18,1)	105	13 (24,1)	54

*liczba chorych po wykluczeniu osób, które ukończyły badanie i dla których nie dysponowano prawidłowymi, nieutraconymi danymi. Chorzy z brakującymi danymi do określenia statusu punktu końcowego zostali zaklasyfikowani jako chorzy, u których nie wystąpiło zdarzenie

3.12.5. Stężenie kalprotektyny w kale

Kalprotektynę w kale w 52 tyg. obserwacji stwierdzono u 67,9% chorych w grupie WED s.c. oraz u 72,2% chorych w grupie WED i.v.

Kalprotektyna w kale ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ występowała ze zbliżoną częścią w grupie WED s.c. i WED i.v. (69,4% vs 69,2%).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 23.
Stężenie kalprotektyny w kale na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Kalprotektyna w kale						

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	72 (67,9)	106	39 (72,2)	54
Kalprotektyna w kale ≤250 µg/g						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	50 (69,4)	72	27 (69,2)	39
Kalprotektyna w kale >250 do ≤500 µg/g						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	7 (9,7)	72	3 (7,7)	39
Kalprotektyna w kale >500 µg/g						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	15 (20,8)	72	9 (23,1)	39

3.12.6. Średnia zmiana dawki kortykosteroidów

Średnia zmiana dawki kortykosteroidów w 52. tyg. badania w porównaniu z wartością początkową była zbliżona w grupie WED s.c. i WED i.v. tj. -13,4 mg/d (WED s.c.) oraz -14,2 mg/d (WED i.v.). Wyniki te wskazują, że dawka stosowanych kortykosteroidów uległa redukcji w czasie leczenia w obydwu grupach.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Średnia skorygowana zmiana dawki stosowanych kortykosteroidów względem wartości początkowych na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Średnia skorygowana zmiana dawki stosowanych kortykosteroidów względem wartości początkowych [mg/d]						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	-13,4 (1,5)	45	-14,2 (2,2)	21

3.12.7. Kolektomia

3.12.7.1. Częstość przeprowadzania kolektomii

W czasie badania nie odnotowano żadnego przypadku kolektomii w grupie WED i.v. oraz w grupie WED s.c.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Częstość przeprowadzania kolektomii na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Częstość przeprowadzania kolektomii						
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	Ogółem	52 tyg.	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54

3.12.8. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu *VISIBLE I* analizowano wyniki z 3 kwestionariuszy: IBDQ, EQ-5D oraz WPAI-UC. W publikacji *Sandborn 2020* przedstawiono wartość parametru LSM dla różnicy między grupą WED vs PLC, nie wyodrębniono natomiast danych dla średniej zmiany wyniku względem wartości początkowych dla grupy WED s.c. oraz WED i.v. Dane te odnaleziono w przeglądzie systematycznym *CADTH 2020*. Poniżej zaprezentowano wyniki w oparciu o dokument *CADTH 2020*.

3.12.8.1. Zmiana wyniku kwestionariusza IBQD

W grupie WED s.c. w porównaniu z grupą WED i.v. obserwowano większą zmianę (poprawę) średniego wyniku wg IBDQ w 52. tyg. względem wartości początkowych, która wyniosła kolejno 65,33 i 58,60 pkt.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 26.
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N
Zmiana całkowitego wyniku wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]						
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	Ogółem	52 tyg.	65,33 (3,93)	105	58,60 (5,50)	54

3.12.8.2. Zmiana dla wyniku indeksu EQ-5D

Średnia zmiana w 52. tygodniu dla wyniku indeksu EQ-5D w porównaniu z wartością początkową była zbliżona w grupie WED s.c. i WED i.v. (0,141 vs 0,143). Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *CADTH 2020 MID* dla wyniku indeksu EQ-5D wynosi >0,05. W związku z powyższym różnica między grupami nie była istotna klinicznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 27.

Średnia zmiana dla wyniku indeksu EQ-5D w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana dla wyniku indeksu EQ-5D [pkt]						
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	Ogółem	52 tyg.	0,141 (0,201)	86	0,143 (0,195)	43

3.12.8.3. Zmiana wyniku kwestionariusz WPAI-UC

W grupie WED s.c. i WED i.v. obserwowano zbliżoną zmianę (poprawę) średniego wyniku wg WPAI-UC w 52 tyg. względem wartości początkowych, która wyniosła kolejno -39,5 i -39,3 pkt.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 28.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana całkowitego wyniku wg WPAI-UC względem wartości początkowych [pkt]						
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	Ogółem	52 tyg.	-39,5 (30,87)	86	-39,3 (29,79)	43

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

Skuteczność stosowania WED s.c. w leczeniu dorosłych chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali Mayo od 6 do 12 z endoskopowym wynikiem cząstkowym ≥ 2) oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą PLC - *VISIBLE I*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 52 tygodni.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*) obejmującej wszystkich chorych przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Chorzy, którzy otrzymali jedynie leczenie indukcyjne wedolizumabem i.v. i nie zostali zrandomizowani do fazy podtrzymującej zostali wykluczeni z populacji FAS.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- **pierwszorzędowych:**
 - remisja kliniczna;
 - **drugorzędowych:**
 - wygojenie błony śluzowej;
 - trwała remisja kliniczna;
 - trwała odpowiedź kliniczna;
 - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
 - **dodatkowych:**
 - remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo (w tym remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt i wizyty w 52 tyg.);
 - remisja endoskopowa;
 - remisja histologiczna;
 - minimalna aktywność histologiczna;
 - odpowiedź kliniczna podczas $\geq 60\%$ wizyt;
 - stężenie kalprotektyny w kale;
 - średnia zmiana dawki kortykosteroidów;
 - 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.

3.13.1. Remisja kliniczna

3.13.1.1. Częstość występowania remisji klinicznej

Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *VISIBLE I* pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisję kliniczną raportowano u 46,2% chorych w grupie WED s.c. oraz u 14,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była **istotnie statystycznie**, a niskie wartości parametru NNT (tj. 4), świadczą o dużej sile badanej interwencji. Zgodnie z informacją opublikowaną w dokumencie *EMA 2020* różnica między grupami była również **istotna klinicznie**.

Remisję kliniczną podczas $\geq 80\%$ wizyt (w tym w 52. tyg.) wg zmodyfikowanej skali Mayo również obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (55,7% vs 17,9%).

W badaniu *VISIBLE I* przedstawiono również częstość występowania remisji klinicznej wg trzech alternatywnych definicji uwzględniających zmodyfikowaną skalę Mayo. Niezależnie od definicji odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy WED s.c. nad PLC. Częstość występowania remisji klinicznej wyniosła odpowiednio w grupie WED s.c. i PLC: 39,6% vs 10,7% (definicja 1), 44,3% vs 14,3% (definicja 2), 46,2% vs 14,3% (definicja 3).

Powyższe wyniki dowodzą, że niezależnie od zastosowanej definicji remisji klinicznej, obserwowano spójne wyniki, co wspiera wiarygodność analizy.

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania u chorych leczonych WED s.c. obserwowano utrzymywanie się poprawy wyniku w częściowej skali Mayo²⁷ podczas leczenia podtrzymującego oraz dalszą poprawę wyniku w czasie. Z kolei u chorych z grupy PLC odnotowano pogorszenie się wyniku w częściowej skali Mayo w czasie leczenia podtrzymującego.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

²⁷ Częściowa skalą Mayo (PMS, ang. *Partial Mayo Score*) wykorzystujące trzy nieinwazyjne elementy pełnej skali (częstość wypróżnień, krwawienie z odbytnicy i ogólną ocenę lekarza, z których każdemu przypisany jest wynik od 0 do 3 zgodnie z oceną kliniczną).

Tabela 29.
Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI) ^{^^}	NNT (95% CI)	IS ^{^^}
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna[^]									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	49 (46,2)	106	8 (14,3)	56	0,323 (0,197; 0,450)	4 (3; 6)	TAK p<0,001
Remisja kliniczna (bez ogólnej oceny wg lekarza)									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	0,370 (0,245; 0,496)	3 (3; 5)	TAK p<0,001
Remisja kliniczna podczas ≥80% wizyt (w tym w tyg. 52) wg zmodyfikowanej skali Mayo^{^^^}									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	59 (55,7)	106	10 (17,9)	56	0,378 (0,249; 0,508)	3 (2; 5)	TAK p<0,001
Remisja kliniczna podczas ≥60% wizyt									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	0,399 (b/d)	Nie możliwe do obliczenia	b/d
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 1[*]									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	42 (39,6)	106	6 (10,7)	56	0,292 (0,170; 0,414)	4 (3; 6)	TAK p<0,001
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 2^{**}									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	47 (44,3)	106	8 (14,3)	56	0,305 (0,179; 0,432)	4 (3; 6)	TAK p<0,001
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 3^{***}									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	49 (46,2)	106	8 (14,3)	56	0,323 (0,197; 0,450)	4 (3; 6)	TAK p<0,001

*wynik w domenie częstości oddawania stolca=0, krwawień z odbytu=0, endoskopowej=0 lub 1 (skala zmodyfikowana tak, że wartość 1 w domenie endoskopowej nie obejmuje kruchości śluzówki)

**wynik w domenie częstości oddawania stolca=0 lub 1 lub zmiana o ≥ 1 względem wartości początkowej, wynik w domenie krwawień z odbytu=0, endoskopowej=0 lub 1 (skala zmodyfikowana tak, że wartość 1 w domenie endoskopowej nie obejmuje kruchości śluzówki)

***remisja kliniczna zgodna z definicją 1 lub definicją 2

^całkowity wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 i brak indywidualnego wyniku w którejkolwiek z domen > 1

^^na podstawie wartości podanej przez autorów publikacji

^^^w dokumencie EMA 2020 przedstawiono informację, że pomiaru remisji klinicznej podczas $\geq 80\%$ dokonano w oparciu o zmodyfikowaną skalę Mayo. Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik w częściowej skali Mayo ≤ 2 oraz żadna pojedyncza kategoria nie przyjmuje wartości > 1 (z wykluczeniem oceny endoskopowej).

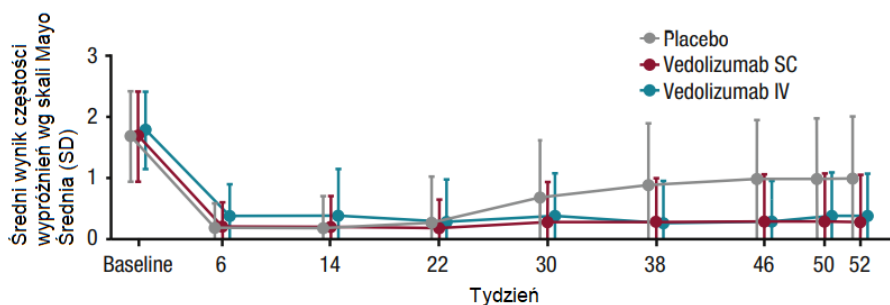
3.13.1.2. Częstość wypróżnień

Zgodnie z wykresem przedstawiającym średni wynik częstości wypróżnień w poszczególnych tygodniach podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. obserwowano utrzymywanie się średniego wyniku wg skali Mayo tj. wyniku wynoszącego nieco powyżej 0, gdzie 0 świadczy o normalnej liczbie stolców.

Z kolei w grupie PLC w 52. tyg. raportowano ponowny wzrost średniego wyniku częstości wypróżnień wg Mayo podczas leczenia podtrzymującego (odnotowano wzrost średniego wyniku do wartości ok. 1, który świadczy o 1-2 stolcach ponad normalną liczbę stolców).

Rysunek 4.

Średni wynik w domenie częstości wypróżnień wg skali Mayo do 52. tygodnia badania *VISIBLE I*



Źródło: Sandborn 2020

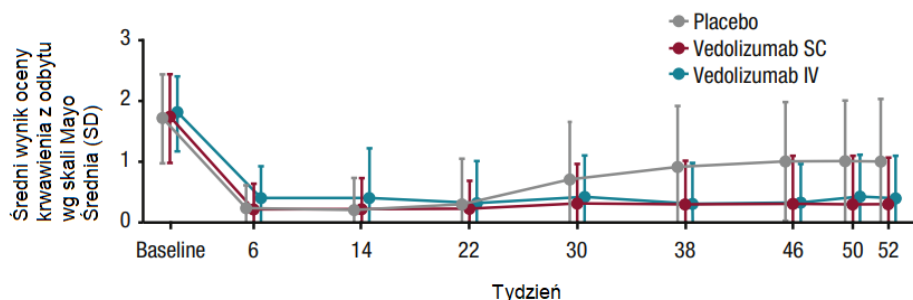
3.13.1.3. Ocena krwawienia z odbytu

Zgodnie z wykresem przedstawiającym średni wynik dot. oceny krwawień z odbytu w poszczególnych tygodniach podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. obserwowano utrzymywanie się wyniku wg skali Mayo, tj. wyniku wynoszącego nieco powyżej 0, gdzie 0 świadczy o braku krwawienia.

Z kolei w grupie PLC w 52. tyg. raportowano ponowny wzrost średniego wyniku dot. oceny krwawień z odbytu podczas leczenia podtrzymującego (odnotowano wzrost średniego wyniku do wartości ok. 1, co świadczy o występowaniu smug krwi w stolcu w mniej niż połowie stolców).

Rysunek 5.

Średni wynik w domenie oceny krwawienia z odbytu wg skali Mayo do 52. tygodnia badania *VISIBLE I*



Źródło: Sandborn 2020

3.13.2. Wygojenie błony śluzowej

W 52. tyg. obserwacji wygojenie błony śluzowej (ang. *endoscopic improvement/mucosal healing*) raportowano u ok. 57% chorych w grupie WED s.c., a w grupie PLC u ok. 21% chorych. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** na korzyść WED s.c., a niska wartość parametru NNT, wynosząca 3, świadczy o dużej sile badanej interwencji. Zgodnie z informacją opublikowaną w dokumencie *EMA 2020* różnica między grupami była również **istotna klinicznie**.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 30.

Częstość występowania wygojenia błony śluzowej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Wygojenie błony śluzowej (wynik w domenie endoskopowej wg skali Mayo ≤1)									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020, Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	60 (56,6)	106	12 (21,4)	56	0,357 (0,221; 0,493)	3 (3; 5)	TAK p<0,001

*wartość wskazana przez autorów publikacji

3.13.1. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Liczba chorych przyjmujących doustne kortykosteroidy na początku badania w grupie WED s.c. wyniosła 45 chorych oraz 24 chorych w przypadku grupy PLC. Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów obserwowano częściej (ok. 29% chorych) w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (ok. 8% chorych). Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Wśród chorych z remisją kliniczną w 52 tyg. w grupie WED s.c. i PLC odpowiednio 26,7% i 8,3% chorych nie stosowało kortykosteroidów przez 180 dni. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Jak wskazują autorzy analizy niewystarczająca liczba chorych w badaniu mogła się przyczynić do braku istotności statystycznej w przypadku niektórych drugorzędowych punktów końcowych, dla których obserwowano numeryczną przewagę WED s.c. nad PLC [Sandborn 2020]. W dokumencie *EMA 2020* zauważono również, że różnica między WED i.v. i PLC w badaniu *GEMINI I* jest zbliżona do różnicy uzyskanej między WED s.c. i PLC w badaniu *VISIBLE I*, przy czym różnica w badaniu *GEMINI I* była istotna statystycznie. Podkreślono, że możliwą przyczyną tej rozbieżności może być ograniczona liczba chorych ocenianych pod kątem zaprzestania stosowania kortykosteroidów w badaniu *VISIBLE I* [EMA 2020].

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 31.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)**	NNT (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów*									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020, Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	13 (28,9)	45	2 (8,3)	24	0,206 (-0,045; 0,437)	n/d	NIE p=0,067^
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz niestosowanie kortykosteroidów przez 90 dni									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	12 (26,7)	45	2 (8,3)	24	0,183 (-0,067; 0,416)	n/d	NIE p=0,115*
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz niestosowanie kortykosteroidów przez 180 dni									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	12 (26,7)	45	2 (8,3)	24	0,183 (-0,067; 0,416)	n/d	NIE p=0,115*

*zdefiniowana jako chorzy stosujący doustne kortykosteroidy na początku badania (tydzień 0.), którzy odstawili doustne kortykosteroidy i byli w remisji klinicznej w 52.tygodniu

**wartość wskazana przez autorów publikacji

3.13.2. Trwała remisja kliniczna

W badaniu *VISIBLE I* trwałą remisję kliniczną odnotowano u 15,1% chorych z grupy WED s.c. oraz u 5,4% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Jak wskazują autorzy analizy niewystarczająca liczba chorych w badaniu mogła się przyczynić do braku istotności statystycznej w przypadku niektórych drugorzędowych punktów końcowych, dla których obserwowano numeryczną przewagę WED s.c. nad PLC [Sandborn 2020].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 32.
Częstość występowania trwałej remisji klinicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Trwała remisja kliniczna**									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020, Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	16 (15,1)	106	3 (5,4)	56	0,097 (-0,066; 0,257)	n/d	NIE p=0,076

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**definiowana jako remisja w 6. i 52 tyg.

3.13.1. Trwała odpowiedź kliniczna

W 52. tygodniu okresu obserwacji trwałą odpowiedź kliniczną u chorych z grupy WED s.c. odnotowywano częściej (u 64,2% chorych) niż w grupie PLC (28,6% chorych). Różnica między grupami była **znamienna statystycznie** na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT=3, świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Trwała odpowiedź kliniczna									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020, Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	68 (64,2)	106	16 (28,6)	56	0,361 (0,212; 0,509)	3 (2; 5)	TAK p <0,001

*wartość wskazana przez autorów publikacji

3.13.2. Remisja endoskopowa

Remisję endoskopową odnotowano u 29,2% chorych w grupie WED s.c. oraz u 12,5% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Częstość występowania remisji endoskopowej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD* (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja endoskopowa (wynik w domenie endoskopowej wg skali Mayo=0)									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	31 (29,2)	106	7 (12,5)	56	0,169 (0,052; 0,286)	6 (4; 20)	TAK p=0,014

*wartość wskazana przez autorów publikacji

3.13.3. Remisja histologiczna

Remisję histologiczną wg wskaźnika histopatologii Robarts (RHI <3) obserwowano u 16,2% chorych w grupie WED s.c. oraz u 5,4% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Z kolei remisję histologiczną wg indeksu Geboes (Geboes <2) nie odnotowano u żadnego chorego w grupie WED s.c., a w grupie PLC u 1,8% chorych. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Liczba chorych, u których odnotowano remisję histologiczną wg indeksu Geboes utrudnia interpretację wyniku [CADTH 2020].

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Częstość występowania remisji histologicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*				
Remisja histologiczna (RHI <3)										
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	Ogółem	52 tyg.	17 (16,2)	105	3 (5,4)	56	3,41 (0,95; 12,20)	0,11 (0,02; 0,20)	10 (5; 50)	TAK
Remisja histologiczna (Geboes <2)										
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	Ogółem	52 tyg.	0 (0,0)	105	1 (1,8)	56	0,06 (0,001; 3,46)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE

*liczba chorych po wykluczeniu osób, które ukończyły badanie i dla których nie dysponowano prawidłowymi, nieutraconymi danymi. Chorzy z brakującymi danymi do określenia statusu punktu końcowego zostali zaklasyfikowani jako chorzy, u których nie wystąpiło zdarzenie

3.13.4. Minimalna aktywność histologiczna

Minimalna aktywność histologiczna wg indeksu Geboes (Geboes <3,2) oraz wskaźnika histopatologii Robarts (RHI <5) występowała częściej w grupie WED s.c. niż w grupie PLC tj. odpowiednio u 13,3% vs 7,1% (wg indeksu Geboes) oraz 18,1% vs 8,9% (RHI). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Minimalna aktywność histologiczna na podstawie badania VISIBLE I

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*			
Minimalna aktywność histologiczna (Geboes <3,2)									
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	Ogółem	52 tyg.	14 (13,3)	105	4 (7,1)	56	2,00 (0,63; 6,39)	0,06 (-0,03; 0,16)	NIE
Minimalna aktywność histologiczna (RHI <5)									
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	Ogółem	52 tyg.	19 (18,1)	105	5 (8,9)	56	2,25 (0,79; 6,40)	0,09 (-0,01; 0,20)	NIE

*liczba chorych po wykluczeniu osób, które ukończyły badanie i dla których nie dysponowano prawidłowymi, nieutraconymi danymi. Chorzy z brakującymi danymi do określenia statusu punktu końcowego zostali zaklasyfikowani jako chorzy, u których nie wystąpiło zdarzenie

3.13.5. Odpowiedź kliniczna

Różnica między grupami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi klinicznej podczas $\geq 60\%$ wizyt wyniosła 0,268 na korzyść grupy WED s.c.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 37.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź kliniczna podczas $\geq 60\%$ wizyt									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	0,268 (b/d)	Niemożliwe do obliczenia	b/d

3.13.6. Stężenie kalprotektyny w kale

Kalprotektynę w kale w 52 tyg. obserwacji stwierdzono u 67,9% chorych w grupie WED s.c. oraz u 32,1% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Kalprotektyna w kale ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ występowała częściej w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (69,4% vs 44,4%). Kalprotektynę w kale w zakresie od >250 do ≤ 500 $\mu\text{g/g}$ również obserwowano częściej w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (9,7% vs 0,0%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Z kolei kalprotektynę w kale >500 $\mu\text{g/g}$ raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż WED s.c. (55,6% vs 20,8%). Różnica ta świadczy na niekorzyść grupy kontrolnej.

Wyniki dotyczące kalprotektyny potwierdzają skuteczność wedolizumabu, ponieważ na początku badania u 82,1% chorych kalprotektyna w kale wynosiła >500 $\mu\text{g/g}$, a w 52 tyg. jedynie u 20,8% stwierdzono kalprotektynę w kale >500 $\mu\text{g/g}$ (wyższe stężenie świadczy o nasileniu stanu zapalnego). W związku z powyższym w czasie leczenia nastąpiła redukcja stanu zapalnego.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Stężenie kalprotektyny w kale na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Kalprotektyna w kale										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	72 (67,9)	106	18 (32,1)	56	4,47 (2,23; 8,94)	0,36 (0,21; 0,51)	NNH=2 (1; 4)	TAK
Kalprotektyna w kale ≤ 250 $\mu\text{g/g}$										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	50 (69,4)	72	8 (44,4)	18	2,84 (0,99; 8,17)	0,25 (-0,003; 0,50)	n/d	NIE
Kalprotektyna w kale >250 do ≤ 500 $\mu\text{g/g}$										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	7 (9,7)	72	0 (0,0)	18	3,82 (0,56; 26,00)	0,10 (-0,003; 0,20)	n/d	NIE
Kalprotektyna w kale >500 $\mu\text{g/g}$										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	15 (20,8)	72	10 (55,6)	18	0,21 (0,07; 0,63)	-0,35 (-0,60; -0,10)	NNT=3 (2; 10)	TAK

3.13.7. Średnia zmiana dawki kortykosteroidów

Średnia zmiana dawki kortykosteroidów w 52. tyg. badania w porównaniu z wartością początkową była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej tj. -13,4 mg/d (WED s.c.) oraz -12,7 mg/d (PLC). Wyniki te wskazują, że dawka stosowanych kortykosteroidów uległa redukcji w czasie leczenia w obydwu grupach, przy czym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 39.

Średnia skorygowana zmiana dawki stosowanych kortykosteroidów względem wartości początkowych na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Średnia skorygowana zmiana dawki stosowanych kortykosteroidów względem wartości początkowych [mg/d]								
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	-13,4 (1,5)	45	-12,7 (2,4)	24	-0,7 (-6,4; 5,0)	NIE

*wartość podana przez autorów publikacji, skorygowane średnie, SE oraz 95% CI opierają się na analizie modelu kowariancji z leczeniem jako czynnikiem i wyjściowym stosowaniem kortykosteroidów jako współmienną

3.13.1. Konieczność przeprowadzenia kolektomii

3.13.1.1. Częstość występowania kolektomii

Konieczność kolektomii stanowiła eksploracyjny punkt końcowy zgłaszany przez chorych, definiowany jako przeprowadzenie tego typu operacji w czasie okresu obserwacji.

W czasie badania nie odnotowano przypadku kolektomii u chorych w grupie WED s.c. oraz PLC.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 40.

Częstość występowania kolektomii na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania kolektomii										
<i>VISIBLE I (CADTH 2020)</i>	Ogółem	52 tyg.	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

3.13.2. Hospitalizacja związana z WZJG

3.13.2.1. Częstość hospitalizacji związanych z WZJG

Częstość hospitalizacji z powodu WZJG była niższa w grupie WED s.c. w porównaniu z grupą PLC (2,8% vs 10,7%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 41.

Częstość występowania hospitalizacji na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania hospitalizacji										
<i>VISIBLE I (CADTH 2020)</i>	Ogółem	52 tyg.	3 (2,8)	106	6 (10,7)	56	0,24 (0,06; 1,01)	-0,08 (-0,17; 0,01)	n/d	NIE

3.13.1. Czas od randomizacji do pogorszenia choroby

Czas od randomizacji do pogorszenia choroby (definiowanej jako wzrost wyniku wg częściowej skali Mayo o ≥ 3 pkt. od 6. tygodnia potwierdzony w czasie 2 kolejnych wizyt lub wzrost wyniku o 9 pkt. w czasie 2 kolejnych wizyt jeśli wynik wg częściowej skali Mayo w 6 tyg. wynosił >6 pkt.) oraz min. wynik wg częściowej skali Mayo ≥ 5 pkt.

Wartość parametru HR dla tego punktu końcowego wyniosła 0,21 (95% CI: 0,0; 1,2), co świadczy o braku istotnej statystycznie różnicy między grupami. Jednak zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania liczba zdarzeń była zbyt mała, co utrudnia interpretację tego punktu końcowego.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 42.

Czas od randomizacji do pogorszenia choroby na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas od randomizacji do pogorszenia choroby								
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	0,21 (0,0; 1,2)	NIE

3.13.2. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu *VISIBLE I* analizowano wyniki z 3 kwestionariuszy: IBDQ, EQ-5D-VAS oraz WPAI-UC.

3.13.2.1. Zmiana wyniku kwestionariusza IBQD

Różnica między grupą WED s.c. a PLC dotycząca zmiany wyniku wg IBDQ w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych w badaniu *VISIBLE I* była **istotna statystycznie** na korzyść wedolizumabu. Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy WED s.c. zaobserwowano także dla poszczególnych domen IBDQ tj. domeny objawów jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 43.
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		LSMD (95% CI)**	IS*
			SD	N	Średnia	N		
Zmiana całkowitego wyniku wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	43,9 (30,6; 57,1)	TAK p<0,001
Zmiana wyniku w domenie objawów jelitowych wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	14,9 (10,6; 19,2)	TAK p<0,001
Zmiana wyniku w domenie funkcjonowania emocjonalnego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	15,6 (10,7; 20,6)	TAK p<0,001
Zmiana wyniku w domenie funkcjonowania społecznego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	7,5 (5,0; 10,0)	TAK p<0,001

*wartość podana przez autorów publikacji, opierająca się na analizie modelu kowariancji z leczeniem jako czynnikiem i wyjściowym stosowaniem kortykosteroidów jako współzmienną

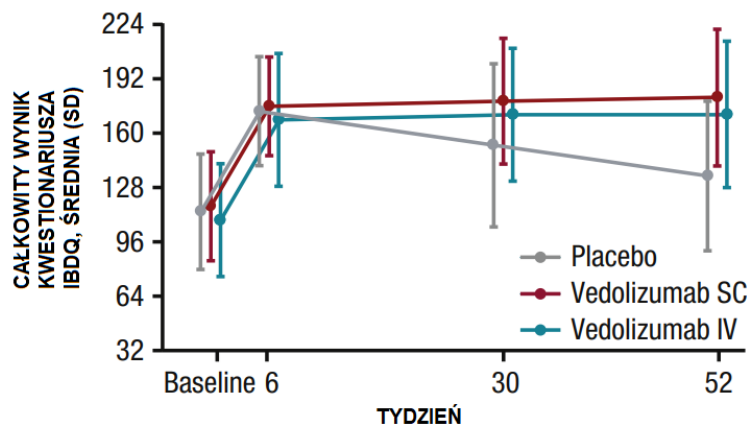
**różnica wyznaczona metodą LOCF (ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

Zgodnie z wykresami przedstawiającymi średnią wartość wyniku w funkcji czasu podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. obserwowano utrzymywanie się wyniku wg IBDQ tj. utrzymywanie się poprawy jakości życia osiągniętej podczas indukcji.

Z kolei w grupie PLC raportowano redukcję wyniku wg IBDQ podczas leczenia podtrzymującego (redukcja wyniku wg IBDQ świadczy o pogorszeniu jakości życia) zarówno w całkowitym wyniku kwestionariusza IBDQ, jak i w każdej z czterech poszczególnych domen.

Rysunek 6.

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

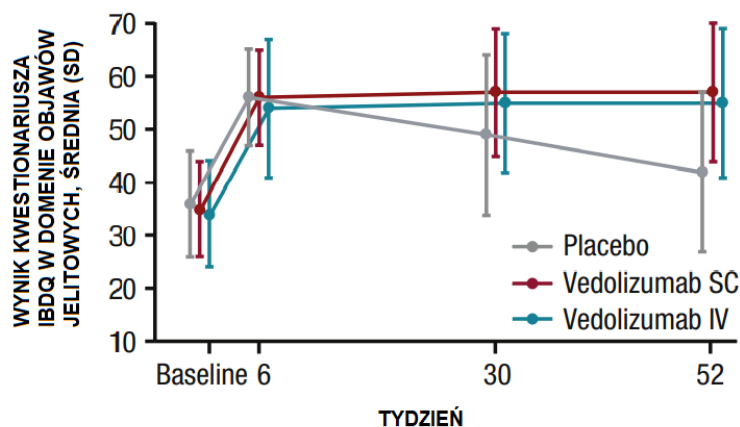


Źródło: Sandborn 2020

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

Rysunek 7.

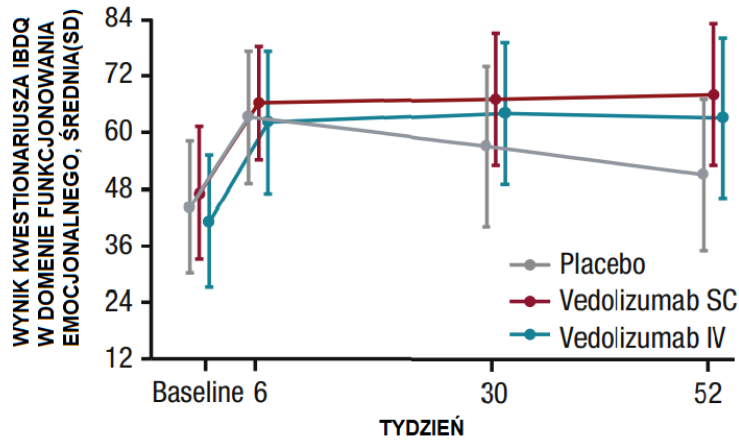
Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie objawów jelitowych do 52. tygodnia badania VISIBLE I



Źródło: Sandborn 2020

Rysunek 8.

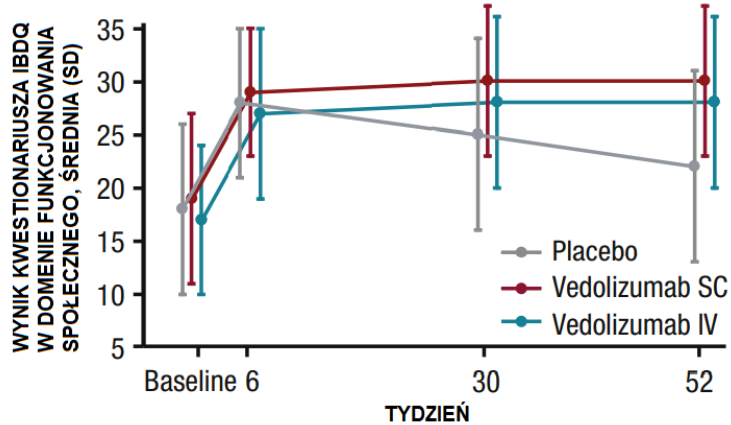
Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie funkcjonowania emocjonalnego do 52. tygodnia badania *VISIBLE I*



Źródło: Sandborn 2020

Rysunek 9.

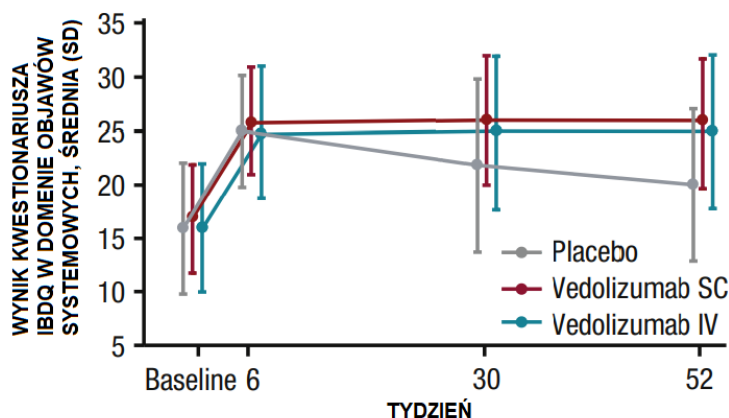
Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie funkcjonowania społecznego do 52. tygodnia badania *VISIBLE I*



Źródło: Sandborn 2020

Rysunek 10.

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



Źródło: Sandborn 2020

3.13.2.2. Zmiana wyniku kwestionariusz EQ-5D-VAS

Różnica między grupą WED s.c. a PLC dotycząca zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych w badaniu *VISIBLE I* była **istotna statystycznie** na korzyść wedolizumabu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 44.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		LSMD (95% CI)**	IS*
			Średnia	N	Średnia	N		
Zmiana wyniku wg EQ-5D-VAS względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	17,6 (11,0; 24,3)	TAK p<0,001

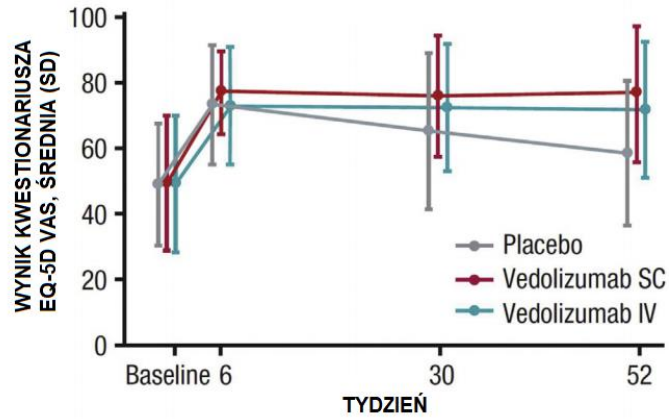
*wartość podana przez autorów publikacji, opierająca się na analizie modelu kowariancji z leczeniem jako czynnikiem i wyjściowym stosowaniem kortykosteroidów jako współzmienną

**różnica wyznaczona metodą LOCF (ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

Zgodnie z wykresem przedstawiającym średnią wartość wyniku w funkcji czasu podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. obserwowano utrzymywanie się wyniku wg EQ-5D-VAS, a w grupie PLC redukcję wyniku wg EQ-5D (redukcja wyniku wg EQ-5D-VAS świadczy o pogorszeniu jakości życia).

Rysunek 11.

Średni wynik kwestionariusza EQ-5D w skali VAS do 52. tygodnia badania VISIBLE I



Źródło: Sandborn 2020

Wynik w wizualnej skali analogowej (VAS) EuroQol-5D (EQ-5D) to samoocena ogólnego stanu zdrowia za pomocą 20-centymetrowej wizualnej, pionowej skali, z wynikiem 0 jako najgorszy i 100 jako najlepszy możliwy stan zdrowia. Dane przedstawiono dla populacji FAS.

3.13.2.3. Zmiana wyniku kwestionariusz WPAI-UC

Różnica między grupą WED s.c. a PLC dotycząca zmiany ogólnego wyniku wydajności pracy oraz zmiana wyniku w domenie oceny upośledzenia aktywności wg WPAI-UC w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych była **istotna statystycznie** na korzyść wedolizumabu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 45.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		LSMD** (95% CI)	IS*
			Średnia	N	Średnia	N		
Zmiana ogólnego wyniku wydajności pracy wg WPAI-UC względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	-18,8 (-31,1; -6,6)	TAK p=0,003
Zmiana wyniku w domenie oceny upośledzenia aktywności wg WPAI-UC względem wartości początkowych [pkt]								
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Ogółem	52 tyg.	b/d	106	b/d	56	-24,4 (-33,1; -15,7)	TAK p<0,001

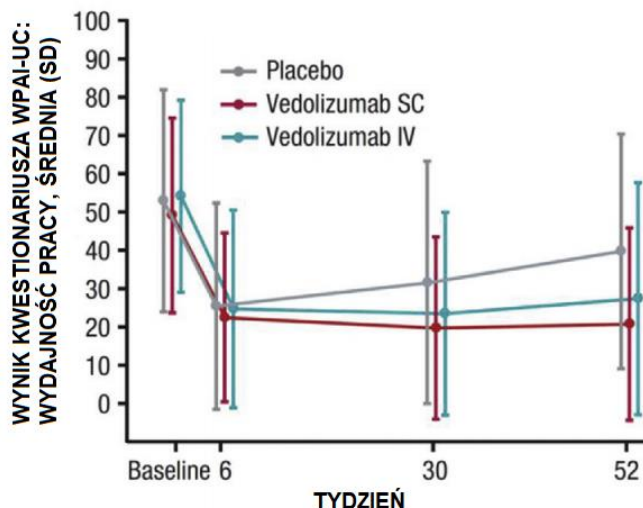
*wartość podana przez autorów publikacji, opierająca się na analizie modelu kowariancji z leczeniem jako czynnikiem i wyjściowym stosowaniem kortykosteroidów jako współzmienną

**różnica wyznaczona metodą LOCF (ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

Analiza wykresów przedstawiających średnią wartość wyniku w funkcji czasu wskazuje, że podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. obserwowano utrzymywanie się wyniku wg WPAI-UC w obydwu ocenianych domenach, a w grupie PLC wzrost wyniku, co świadczy o pogorszeniu się wydajności i aktywności chorego.

Rysunek 12.

Średni wynik wydajności pracy wg kwestionariusza WPAI-UC do 52 tygodnia badania

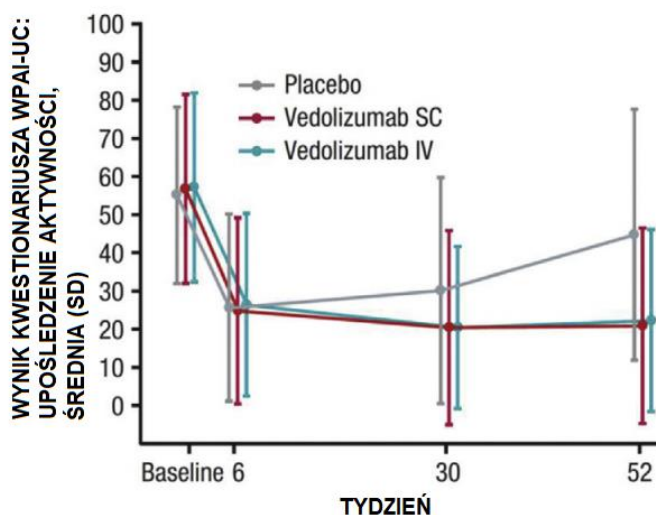


Źródło: Sandborn 2020

Kwestionariusz WPAI-UC składa się z 4 wskaźników: absencji (częstość nieobecności w pracy z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich 7 dni), prezenteizmu (stopień obniżonej wydajności i pogorszenia jakości pracy z powodu stanu zdrowia w czasie pracy w ciągu ostatnich 7 dni), ogólnej utraty wydajności pracy (ogólne oszacowanie pogorszenia, które jest połączeniem absencji i prezenteizmu) oraz upośledzenia aktywności (stopień upośledzenia codziennych czynności z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich 7 dni)

Rysunek 13.

Średni wynik upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-UC do 52 tygodnia badania



Źródło: Sandborn 2020

3.14. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia WED s.c. na podstawie *VISIBLE OLE*

Ocenę skuteczności kontynuacji terapii WED stosowanej u chorych z WZJG, przeprowadzono na podstawie wyników badania otwartego, fazy IIIb *VISIBLE OLE* (dokument *EMA 2020*). Chorzy, którzy ukończyli lub przegrali badanie *VISIBLE I*, mogli wziąć udział w trwającym otwartym badaniu prowadzonym w celu długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia WED s.c.

W analizie przedstawiono wyniki dla chorych:

- zrandomizowanych w ramach badania *VISIBLE I* do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE* (ang. *randomized completer subjects*);
- chorych niezrandomizowanych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. (ang. *nonrandomized week 14 responder*) – chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badania *VISIBLE I*, mogli otrzymać 3 dawkę WED w czasie indukcji, a następnie po uzyskaniu odpowiedzi w 14. tyg. mogli zostać włączeni do badania *VISIBLE OLE*.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- jakość życia.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

3.14.1. Remisja kliniczna

Wśród chorych zrandomizowanych w ramach badania *VISIBLE I* do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE*, remisję kliniczną w 116. tyg. obserwacji raportowano u 58,0% chorych.

W populacji chorych niezrandomizowanych w badaniu *VISIBLE I*, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. w 118 tyg. obserwacji remisję kliniczną raportowano u 30,8% chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 46.

Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania *VISIBLE OLE*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS*	WED s.c. → WED s.c.
			%
<i>VISIBLE OLE</i> (EMA 2020)	Chorzy zrandomizowani, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE I</i>	116 tyg.**	58,0*
	Chorzy niezrandomizowani w badaniu <i>VISIBLE I</i> , którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg.	118 tyg.**	30,8*

*odsetek odczytany z wykresu

**łączny okres obserwacji w ramach badania *VISIBLE I* oraz jego przedłużenia tj. *VISIBLE OLE*

3.14.2. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Wśród chorych zrandomizowanych w ramach badania *VISIBLE I* do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE*, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 108 tyg. obserwacji raportowano u 70,0% chorych w grupie WED.

W populacji chorych niezrandomizowanych w badaniu *VISIBLE I*, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. w 110 tyg. obserwacji remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów raportowano u 25,0% chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 47.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów na podstawie badania *VISIBLE OLE*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c. → WED s.c.	
			n (%)	N
<i>VISIBLE OLE</i> (ab. <i>konf. Vermeire 2020</i>)	Chorzy zrandomizowani, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE I</i>	108 tyg.*	14 (70,0)	20
	Chorzy niezrandomizowani w badaniu <i>VISIBLE I</i> , którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg.	110 tyg.*	11 (25,0)	44

*łączny okres obserwacji w ramach badania *VISIBLE I* oraz jego przedłużenia tj. *VISIBLE OLE*

3.14.3. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu *VISIBLE OLE* analizowano wyniki z kwestionariusza: IBDQ.

3.14.3.1. Kwestionariusz IBDQ

Wśród chorych zrandomizowanych w ramach badania *VISIBLE I* do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE*, w 100 tyg. obserwacji odnotowano ok. 10 punktowe obniżenie średniego wyniku wg IBDQ (obniżenie jakości życia) względem zakończenia leczenia w ramach badania *VISIBLE I*.

W podgrupie chorych niezrandomizowanych do badania *VISIBLE I*, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg., w 110 tyg. obserwacji odnotowano ok. 47 punktowy i ok. 17 punktowy wzrost średniego wyniku wg IBDQ odpowiednio względem wartości początkowej i względem wartości w 14. tyg. (14. tydzień odpowiada przyjęciu pierwszej dawki WED s.c. w ramach badania *VISIBLE OLE*). Średni wynik wg IBDQ osiągnięty w 62 tyg. terapii utrzymywał się do 110 tyg.

Powyższe wyniki wskazują na utrzymywanie się jakości życia chorych podczas długookresowego stosowania WED.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 48.
Wynik kwestionariusza IBDQ na podstawie badania *VISIBLE OLE*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c. → WED s.c.	
			Średnia (SD)	N
Średni wynik wg IBDQ [pkt]				
<i>VISIBLE OLE</i> (EMA 2020)	Chorzy zrandomizowani, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE I</i>	0 tyg.	120,00 (32,619)	68
		52 tyg.*	198,00 (18,762)	69
		100 tyg.	189,66 (31,890)	69
	Chorzy niezrandomizowani do badania <i>VISIBLE I</i> , którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg.	0 tyg.	112,08 (33,460)	106
		14 tyg.**	142,24 (39,435)	107
		62 tyg.**	163,58 (39,952)	107
		110 tyg.	158,84 (42,973)	107

*52 tyg. obserwacji odpowiada 52 tyg. badania *VISIBLE I* (zakończenie leczenia) oraz 0 tyg. badania *VISIBLE OLE* (rozpoczęcie badania tj. przyjęcie pierwszej dawki leku).

**w 14 tyg. obserwacji chorzy rozpoczęli otwartą część badania *VISIBLE OLE* tj. przyjęli pierwszą dawkę WED s.c. Q2W

3.15. 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 I* i *VISIBLE I* 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 I* obejmowały zdarzenia niepożądane związane z iniekcją, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nowotwory złośliwe, zaburzenia układu nerwowego (PML) oraz AE związane z infuzją. Z kolei zgodnie z protokołem badania *VISIBLE I* do AESI należały: reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia), ciężkie zakażenia, nowotwory, uszkodzenie wątroby oraz PML. Dla wymienionych wyżej AESI przeprowadzono porównanie pośrednie, o ile takie porównanie było wykonalne.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono na okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem);
- zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem oraz AESI).

Wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Zgon

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia wedolizumabem, a także wśród chorych przyjmujących placebo, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *VISIBLE I* oraz *GEMINI I*.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Częstość występowania zgonów

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (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)	106	0 (0,0)	56	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,03; 0,03)	0 (0,0)	122	0 (0,0)	126	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,02; 0,02)	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,036; 0,036)	NIE

3.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem) występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych WED s.c. lub WED i.v., czego dowodzi brak istotnych statystycznie różnic dotyczących tego punktu końcowego w ramach wykonanego porównania pośredniego.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 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			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem											
	10 (9,4)	106	6 (10,7)	56	OR=0,87 (0,30; 2,53) RD=-0,01 (-0,11; 0,09)	10 (8,2)	122	20 (15,9)	126	OR=0,47 (0,21; 1,06) RD=-0,08 (-0,16; 0,004)	OR=1,85 (0,49; 7,06) RD=0,070 (-0,059; 0,20)	NIE
	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem											
	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	OR=4,61 (0,07; 284,13) RD=0,01 (-0,02; 0,04)	3 (2,5)	122	4 (3,2)	126	OR=0,77 (0,17; 3,51) RD=-0,01 (-0,05; 0,03)	OR=5,99 (0,072; 498,27) RD=0,020 (-0,030; 0,070)	NIE
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzącego do przerwania leczenia											
	1 (0,9)	106	1 (1,8)	56	OR=0,52 (0,03; 8,54) RD=-0,01 (-0,05; 0,03)	2 (1,6)	122	7 (5,6)	126	OR=0,28 (0,06; 1,39) RD=-0,04 (-0,09; 0,01)	OR=1,86 (0,073; 47,10) RD=0,030 (-0,034; 0,094)	NIE

3.15.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

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

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 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			
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem											
	69 (65,1)	106	43 (76,8)	56	OR=0,56 (0,27; 1,18) RD=-0,12 (-0,26; 0,03)	100 (82,0)	122	106 (84,1)	126	OR=0,86 (0,44; 1,67) RD=-0,02 (-0,12; 0,07)	OR=0,65 (0,24; 1,76) RD=-0,10 (-0,27; 0,073)	NIE
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem											
	28 (26,4)	106	10 (17,9)	56	OR=1,65 (0,74; 3,71) RD=0,09 (-0,05; 0,22)	37 (30,3)	122	40 (31,7)	126	OR=0,94 (0,55; 1,60) RD=-0,01 (-0,13; 0,10)	OR=1,76 (0,67; 4,62) RD=0,10 (-0,077; 0,28)	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzącego do przerwania leczenia											
	5 (4,7)	106	5 (8,9)	56	OR=0,50 (0,14; 1,82) RD=-0,04 (-0,13; 0,04)	7 (5,7)	122	15 (11,9)	126	OR=0,45 (0,18; 1,15) RD=-0,06 (-0,13; 0,01)	OR=1,11 (0,23; 5,41) RD=0,020 (-0,090; 0,13)	NIE

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

W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wyszczególnionych wg klasyfikacja układów i narządów (SOC) tj. zakażeń ogółem, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, zakażenia dróg moczowych, nowotworów złośliwych oraz zwiększenia aktywności WZJG stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ponadto w badaniu *GEMINI I* i *VISIBLE I* nie odnotowano żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 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			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Zakażenia ogółem	39 (36,8)	106	20 (35,7)	56	OR=1,05 (0,53; 2,06)	87 (71,3)	122	89 (70,6)	126	OR=1,03 (0,60; 1,79)	OR=1,02 (0,43; 2,44)	NIE
					RD=0,01 (-0,14; 0,17)					RD=0,01 (-0,11; 0,12)		
Zapalenie nosogardzieli	11 (10,4)	106	11 (19,6)	56	OR=0,47 (0,19; 1,17)	19 (15,6)	122	15 (11,9)	126	OR=1,37 (0,66; 2,83)	OR=0,34 (0,11; 1,10)	NIE
					RD=-0,09 (-0,21; 0,03)					RD=0,04 (-0,05; 0,12)		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (9,4)	106	1 (1,8)	56	OR=5,73 (0,71; 45,96)	12 (9,8)	122	13 (10,3)	126	OR=0,95 (0,41; 2,17)	OR=6,03 (0,64; 56,96)	NIE
					RD=0,08 (0,01; 0,14)					RD=-0,005 (-0,08; 0,07)		
Zapalenie zatok	1 (0,9)	106	3 (5,4)	56	OR=0,17 (0,02; 1,66)	2 (1,6)	122	6 (4,8)	126	OR=0,33 (0,07; 1,68)	OR=0,52 (0,034; 7,83)	NIE
					RD=-0,04 (-0,11; 0,02)					RD=-0,03 (-0,07; 0,01)		
Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	106	2 (3,6)	56	OR=0,05 (0,003; 1,01)	5 (4,1)	122	6 (4,8)	126	OR=0,85 (0,25; 2,88)	OR=0,059 (0,0025; 1,38)	NIE
					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)					RD=-0,01 (-0,06; 0,04)		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)												
Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	OR niemożliwe do obliczenia	1 (0,8)	122	2 (1,6)	126	OR=0,51 (0,05; 5,72)	OR niemożliwe do obliczenia	NIE

					RD=0,00 (-0,03; 0,03)					RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	RD=0,010 (-0,029; 0,049)	
Zaburzenia układu nerwowego												
PML	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	OR niemożliwe do obliczenia	0 (0,0)	122	0 (0,0)	126	OR niemożliwe do obliczenia	OR niemożliwe do obliczenia	NIE
					RD=0,00 (-0,03; 0,03)					RD=0,00 (-0,02; 0,02)	RD=0,00 (-0,036; 0,036)	
Zaburzenia żołądka i jelit												
Zwiększenie aktywności WZJG	15 (14,2)	106	18 (32,1)	56	OR=0,35 (0,16; 0,76)	15 (12,3)	122	29 (23,0)	126	OR=0,47 (0,24; 0,93)	OR=0,74 (0,27; 2,09)	NIE
					RD=-0,18 (-0,32; -0,04)					RD=-0,11 (-0,20; -0,01)	RD=-0,070 (-0,24; 0,10)	

3.16. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. vs WED i.v. na podstawie badania RCT – zestawienie wyników

W badaniu *VISIBLE I* oceniano bezpieczeństwo WED s.c., WED i.v. i PLC, dlatego zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa dla WED s.c. vs WED i.v. z badania *VISIBLE I*. **Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników porównanie pośrednie należy traktować jako nadrzędne źródło danych, a zestawienie wyników jako dodatkowe dane uzupełniające.**

Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 52 tygodni.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (związane/niezwiązane z leczeniem);
- zdarzenia niepożądane (związane/niezwiązane z leczeniem).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 52. tygodni obserwacji nie wystąpił żaden przypadek **zgonu** zarówno w grupie WED s.c. jak i WED i.v.

W grupie WED i.v. częściej niż w grupie WED s.c. raportowano ciężkie AE (13,0% vs 9,4%), ciężkie AE związane z leczeniem (1,9% vs 9,4%), ciężkie AE niezwiązane z leczeniem (11,1% vs 8,5%) oraz ciężkie AE prowadzące do przerwania leczenia (3,7% vs 0,9%).

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 65,1% chorych w grupie WED s.c. i 75,9% chorych w grupie WED i.v. Większość AE określono jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

W badaniu odnotowano niewielki odsetek **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**, który w dużej mierze był wynikiem pogorszenia lub zaostrzenia choroby.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 4,7% leczonych WED s.c. oraz 3,7% chorych otrzymujących WED i.v.

Ogółem **zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** odnotowano u 26,4% chorych stosujących WED s.c. i 16,7% chorych otrzymujących WED i.v.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Zgon						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zgon	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Ciężkie AE ogółem	10 (9,4)	106	7 (13,0)	54
		Ciężkie AE związane z leczeniem	1 (0,9)	106	1 (1,9)	54
		Ciężkie AE niezwiązane z leczeniem	9 (8,5)	106	6 (11,1)	54
		Ciężkie AE prowadzące do przerwania leczenia ²⁸	1 (0,9)	106	2 (3,7)	54
Zdarzenia niepożądane						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	AE ogółem	69 (65,1)	106	41 (75,9)	54
		AE ogółem (z puli AE występujących najczęściej)	43 (40,6)	106	31 (57,4)	54
		AE związane z leczeniem	28 (26,4)	106	9 (16,7)	54
		AE niezwiązane z leczeniem	41 (38,7)	106	32 (59,3)	54
		AE prowadzące do przerwania leczenia ²⁹	5 (4,7)	106	2 (3,7)	54
		AE o łagodnym stopniu nasilenia	27 (25,5)	106	17 (31,5)	54

²⁸ Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *CADTH 2020* najczęstszym AE prowadzącym do przerwania leczenia było WZJG

²⁹ Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *CADTH 2020* najczęstszym AE prowadzącym do przerwania leczenia było WZJG

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
		AE o umiarkowanym stopniu nasilenia	36 (34,0)	106	23 (42,6)	54
		AE o ciężkim stopniu nasilenia	6 (5,7)	106	1 (1,9)	54

3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Najczęściej raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane należały do kategorii zaburzeń żołądka i jelit, które występowały częściej w grupie WED s.c. niż WED i.v. tj. odpowiednio u 3,8% i 1,9% chorych.

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

Do **zdarzeń specjalnego zainteresowania** należały m.in. nadwrażliwość (w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub zdarzenia związane z infuzją), nowotwory czy uszkodzenie wątroby. W czasie badania nie odnotowano żadnego przypadku **ciężkiego AESI** tj. nadwrażliwości, nowotworu oraz uszkodzenia wątroby w grupie WED s.c. oraz WED i.v.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	52 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem	3 (2,8)	106	0 (0,0)	54
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Ropień odbytu	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
		Zapalenie otrzewnej	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Nowotwór złośliwy - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Nadwrażliwość ³⁰ – AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Uszkodzenie wątroby - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia żołądka i jelit						

³⁰ Obejmowała reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) lub reakcje związane z infuzją

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	52 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	4 (3,8) ³¹	106	1 (1,9) ⁴⁴	54

³¹ Liczba n obliczona na podstawie odsetka wskazanego w publikacji.

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

Profil bezpieczeństwa WED s.c. oraz WED i.v. określono jako zbieżny.

Zdarzenia niepożądane

Najczęstszym **zdarzeniem niepożądanym** występującym w obu grupach łącznie były reakcje nadwrażliwości, które raportowano u 15,1% chorych w grupie WED s.c. oraz u 13,0% chorych w grupie WED i.v. Inne najczęstsze AE obejmowały zapalenie nosogardzieli (10,4% w grupie WED s.c. i 18,5% w grupie WED i.v.), zwiększenie aktywności choroby WZJG (14,2% w grupie WED s.c. oraz 11,1% w grupie WED i.v.), oraz niedokrwistość (5,7% w grupie WED s.c. i 9,3% w grupie WED i.v.).

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

W czasie badania nie stwierdzono żadnego przypadku PML. Z kolei nadwrażliwość wystąpiła u 5,7% chorych w grupie WED s.c., a w grupie WED i.v. u żadnego chorego. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku wstrząsu anafilaktycznego czy ciężkiej reakcji alergicznej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły częściej w grupie WED s.c. niż WED i.v. (4,7% vs 0,0%). Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania pomimo ograniczonej liczby chorych, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ISR – ang. *injection site reactions*) stwierdzono, że prawdopodobieństwo wystąpienia ISR malało wraz z kolejnym wstrzyknięciem leku. Żadne zdarzenie ISR nie skutkowało przerwaniem leczenia, zmianą dawki leku ani odśledzeniem leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	21 (19,8)	106	15 (27,8)	54
		Zakażenia ogółem	39 (36,8) ³²	106	20 (37,0) ³²	54
		Zapalenie nosogardzieli	11 (10,4)	106	10 (18,5)	54
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (9,4)	106	2 (3,7)	54
		Zakażenie jamy brzusznej i przewodu pokarmowego	5 (4,7)	106	2 (3,7)	54
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)		Zapalenie płuc	3 (2,8) ³³	106	1 (1,9) ⁴⁵	54
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)		Zapalenie żołądka i jelit	2 (1,9)	106	2 (3,7)	54
		Ropień odbytu	2 (1,9) ³⁴	106	0 (0,0)	54
		Zapalenie zatok	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
		Zapalenie otrzewnej	1 (0,9) ⁴	106	0 (0,0)	54
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
		Zakażenie wirusowe przewodu pokarmowego	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	106	4 (7,4)	54
		Zapalenie żołądka i jelit wywołane rotawirusem	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
		Zakażenie <i>Campylobacter</i>	0 (0,0)	106	1 (1,9)	54
	Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	52 tyg.	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	106	1 (1,9)	54
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	6 (5,7)	106	5 (9,3)	54
		Niedokrwistość	6 (5,7)	106	5 (9,3)	54
Zaburzenia układu immunologicznego						

³² Liczba n obliczona na podstawie odsetka wskazanego w publikacji.

³³ Liczba n obliczona na podstawie odsetka wskazanego w publikacji.

³⁴ U 2 chorych stwierdzono zakażenie o nasileniu ciężkim tj. ropień odbytu oraz zapalenie otrzewnej. Zdarzenia te nie skutkowały przerwaniem leczenia oraz nie były związane z leczeniem [EMA 2020].

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Reakcje nadwrażliwości ³⁵	16 (15,1)	106	7 (13,0)	54
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)		Nadwrażliwość ³⁶ - AESI ³⁷	6 ³⁸ (5,7)	106	0 (0,0)	54
		Wstrząs anafilaktyczny	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia psychiczne						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia psychiczne ogółem	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
		Bezsенność	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	9 (8,5)	106	0 (0,0)	54
		Ból głowy	9 (8,5)	106	0 (0,0)	54
		Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia serca						
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	52 tyg.	MACE – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia naczyniowe						
<i>VISIBLE I</i> (CADTH 2020)	52 tyg.	Zakrzepica ³⁹	1 (0,9)	106	1 (1,9)	54
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	15 (14,2)	106	6 (11,1)	54
		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego ⁴⁰	15 (14,2)	106	6 (11,1)	54
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
		Wysypka	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						

³⁵ W dokumencie *EMA 2020* opisano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, obejmujące stany wstrząsu anafilaktycznego / anafilaktoidalnego, obrzęk naczynioruchowy i nadwrażliwość (zgodnie z definicją wg słownika MedDRA)

³⁶ Obejmowała reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) lub reakcje związane z infuzją.

³⁷ W dokumencie *EMA 2020* opisano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. *treatment-related TEAEs*). Żaden przypadek nadwrażliwości nie był ciężki.

³⁸ W dokumencie *EMA 2020* wskazano, że związane z leczeniem TEAE zgłoszono u 6 chorych leczonych WED s.c., w tym 2 chorych (1,9%) z wysypką i świądem w miejscu wstrzyknięcia oraz po jednym chorym (0,9%) z obrzękiem obwodowym, wypryskiem, rumieniem i pokrzywką.

³⁹ Jakiegokolwiek typu

⁴⁰ Zwiększenie aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
VISIBLE I (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	6 (5,7)	106	4 (7,4)	54
		Ból stawów	6 (5,7)	106	4 (7,4)	54
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
VISIBLE I (Sandborn 2020)	52 tyg.	AE związane z iniekcją	11 (10,4) ⁴¹	106	1 (1,9)	54
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (4,7)	106	0 (0,0)	54
		Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	2 (1,9)	106	0 (0,0)	54
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	2 (1,9)	106	0 (0,0)	54
		Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
		Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	106	1 (1,9)	54
		Świąd	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
		Rumień	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych						
VISIBLE I (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	2 (1,9)	106	5 (9,3)	54
		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54

⁴¹ Większość chorych, u których wystąpiła ISR (ang. *injection site reactions* – reakcja w miejscu wstrzyknięcia) doświadczyło od 1 do 4 ISR po wstrzyknięciach WED s.c. (2 chorych doświadczyło 1 ISR, 4 chorych doświadczyło po 2 ISR, 1 pacjent doświadczył 3 ISR, a 1 chory doświadczył 4 ISR).

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

Bezpieczeństwo stosowania WED s.c. w leczeniu dorosłych chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą PLC - *VISIBLE I*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 52 tygodni.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (związane/niezwiązane z leczeniem);
- zdarzenia niepożądane (związane/niezwiązane z leczeniem).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

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

W grupie badanej wystąpiło 10 (9,4%) **ciężkich zdarzeń niepożądanych**, w tym 1 (0,9%) związane z badanym lekiem. Z kolei w grupie kontrolnej odnotowano 6 (10,7%) ciężkich zdarzeń niepożądanych, wszystkie niezwiązane z leczeniem. Różnica między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie była istotna statystycznie. Z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało po 1 chorym z każdej grupy. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 65,1% chorych w grupie WED s.c. i 76,8% chorych w grupie PLC. Większość AE określono jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane **o łagodnym stopniu nasilenia** wystąpiły u 25,5% chorych w grupie WED s.c. i 32,1% w PLC. Z kolei **zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia** odnotowano u 34,0% chorych w grupie WED s.c. i 39,3% w grupie PLC, a **zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia** raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie WED s.c. i PLC (kolejno u 5,7% i 5,4% chorych). Dla AE ogółem, AE o

łagodnym, AE o umiarkowanym i AE o ciężkim stopniu nasilenia różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020* większość **AE o ciężkim stopniu nasilenia** była związana z zaburzeniami żołądka i jelit będących wynikiem WZJG zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej.

W badaniu odnotowano niewielki odsetek **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**, który w dużej mierze był wynikiem pogorszenia lub zaostrzenia choroby. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 4,7% leczonych WED s.c. oraz 8,9% chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ogółem **zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem** odnotowano u 38,7% chorych stosujących WED s.c. i 58,9% chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Z kolei zdarzenia niepożądane **związane z otrzymywanym lekiem** stwierdzono u 26,4% chorych w grupie WED s.c. i 17,9% w grupie PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zgon	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Ciężkie AE ogółem	10 (9,4)	106	6 (10,7)	56	0,87 (0,30; 2,53)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	NIE
		Ciężkie AE związane z leczeniem	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Ciężkie AE niezwiązane z leczeniem	9 (8,5)	106	6 (10,7)	56	0,77 (0,26; 2,29)	-0,02 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
		Ciężkie AE prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	106	1 (1,8)	56	0,52 (0,03; 8,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	AE ogółem	69 (65,1)	106	43 (76,8)	56	0,56 (0,27; 1,18)	-0,12 (-0,26; 0,03)	n/d	NIE
		AE ogółem (z puli AE występujących najczęściej)	43 (40,6)	106	32 (57,1)	56	0,51 (0,27; 0,99)	-0,17 (-0,33; -0,01)	NNT=6 (4; 100)	TAK
		AE związane z leczeniem	28 (26,4)	106	10 (17,9)	56	1,65 (0,74; 3,71)	0,09 (-0,05; 0,22)	n/d	NIE
		AE niezwiązane z leczeniem	41 (38,7)	106	33 (58,9)	56	0,44 (0,23; 0,85)	-0,20 (-0,36; -0,04)	NNT=5 (3; 25)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		AE prowadzące do przerwania leczenia ⁴²	5 (4,7)	106	5 (8,9)	56	0,50 (0,14; 1,82)	-0,04 (-0,13; 0,04)	n/d	NIE
		AE o łagodnym stopniu nasilenia	27 (25,5)	106	18 (32,1)	56	0,72 (0,35; 1,47)	-0,07 (-0,21; 0,08)	n/d	NIE
		AE o umiarkowanym stopniu nasilenia	36 (34,0)	106	22 (39,3)	56	0,79 (0,41; 1,55)	-0,05 (-0,21; 0,10)	n/d	NIE
		AE o ciężkim stopniu nasilenia	6 (5,7)	106	3 (5,4)	56	1,06 (0,25; 4,41)	0,003 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE

⁴² U 4 (3,8%) chorych w grupie WED s.c. oraz u 5 (8,9%) chorych w grupie PLC przyczyną przerwania leczenia było zwiększenie aktywności choroby WZJG. U 1 chorego przyczyną przerwania leczenia były wyniki badań diagnostycznych.

3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Najczęściej raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane należały do zaburzeń żołądka i jelit, które występowały częściej w grupie PLC niż WED s.c. tj. odpowiednio u 8,9% i 3,8% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Innym zdarzeniem niepożądanym występującym u powyżej 1% chorych była niedokrwistość, którą zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie *EMA 2020* raportowano ze zbliżoną częstością w grupie WED s.c. i PLC.

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

Do **zdarzeń specjalnego zainteresowania** należały m.in. nadwrażliwość (w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub zdarzenia związane z infuzją), nowotwory czy uszkodzenie wątroby. W czasie badania nie odnotowano żadnego przypadku **ciężkiego AESI** tj. nadwrażliwości, nowotworu oraz uszkodzenia wątroby.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *VISIBLE I*

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 I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Ropień odbytu	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Zapalenie otrzewnej	1 (0,9)		0 (0,0)		4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Nowotwór złośliwy - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Nadwrażliwość ⁴³ – AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Uszkodzenie wątroby - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	52 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	4 (3,8) ⁴⁴	106	5 (8,9) ⁴⁴	56	0,40 (0,10; 1,55)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE

⁴³ Obejmowała reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) lub reakcje związane z infuzją

⁴⁴ Liczba n obliczona na podstawie odsetka wskazanego w publikacji.

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

Zdarzenia niepożądane

Najczęstszym **zdarzeniem niepożądanym** było zwiększenie aktywności choroby WZJG, z istotnie statystycznie większym odsetkiem chorych doświadczających tego zdarzenia w grupie PLC (32,1%) niż w grupie WED s.c. (14,2%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Inne najczęstsze zdarzenia niepożądane po zwiększeniu aktywności WZJG obejmowały: zapalenie nosogardzieli (10,4% w grupie WED s.c. i 19,6% w grupie PLC), zakażenie górnych dróg oddechowych (9,4% w grupie WED s.c. i 1,8% w grupie PLC), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (9,4% w grupie WED s.c. i 0,0% w grupie PLC), ból głowy (8,5% w grupie WED s.c. i 10,7% w grupie PLC), niedokrwistość (5,7% w grupie WED s.c. i 3,6% w grupie PLC). Różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku zakażenia dróg oddechowych i reakcji w miejscu wstrzyknięcia (na niekorzyść grupy badanej).

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

W czasie badania nie stwierdzono żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Z kolei nadwrażliwość wystąpiła u 5,7% chorych w grupie WED s.c. oraz u 1,8% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku wstrząsu anafilaktycznego czy ciężkiej reakcji alergicznej. Ponadto u 2 (1,8%) chorych w grupie WED s.c. stwierdzono uszkodzenie wątroby (nie podano informacji czy zdarzenie to raportowano w grupie kontrolnej).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak jak wspomniano powyżej **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania pomimo ograniczonej liczby chorych, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ISR – ang. *injection site reactions*) stwierdzono, że prawdopodobieństwo wystąpienia ISR malało wraz z kolejnym wstrzyknięciem leku. Żadne zdarzenie ISR nie skutkowało przerwaniem leczenia, zmianą dawki leku ani odślepieniem leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *VISIBLE I*

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 I</i> (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	21 (19,8)	106	14 (25,0)	56	0,74 (0,34; 1,60)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	NIE
		Zakażenia ogółem	39 (36,8) ³	106	20 (35,7) ³	56	1,05 (0,53; 2,06)	0,01 (-0,14; 0,17)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	11 (10,4)	106	11 (19,6)	56	0,47 (0,19; 1,17)	-0,09 (-0,21; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (9,4)	106	1 (1,8)	56	5,73 (0,71; 45,96)	0,08 (0,01; 0,14)	NNH=12 (7; 100)	TAK
		Zakażenie jamy brzusznej i przewodu pokarmowego	5 (4,7)	106	1 (1,8)	56	2,72 (0,31; 23,89)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)		Zapalenie płuc	3 (2,8) ⁴⁵	106	1 (1,8) ³	56	1,60 (0,16; 15,77)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)		Zapalenie żołądka i jelit	2 (1,9)	106	1 (1,8)	56	1,06 (0,09; 11,93)	0,001 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Ropień odbytu	2 (1,9) ⁴⁶	106	0 (0,0)	56	4,65 (0,25; 86,58)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	1 (0,9)	106	3 (5,4)	56	0,17 (0,02; 1,66)	-0,04 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie otrzewnej	1 (0,9) ⁴	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE	

⁴⁵ Liczba n obliczona na podstawie odsetka wskazanego w publikacji.

⁴⁶ U 2 chorych stwierdzono zakażenie o nasileniu ciężkim tj. ropień odbytu oraz zapalenie otrzewnej. Zdarzenia te nie skutkowały przerwaniem leczenia oraz nie były związane z leczeniem [EMA 2020].

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie wirusowe przewodu pokarmowego	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	106	2 (3,6)	56	0,05 (0,003; 1,01)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit wywołane rotawirusem	0 (0,0)	106	1 (1,8)	56	0,06 (0,001; 3,42)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie <i>Campylobacter</i>	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>VISIBLE I (CADTH 2020)</i>	52 tyg.	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	52 tyg.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	6 (5,7)	106	2 (3,6)	56	1,62 (0,32; 8,30)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Niedokrwistość	6 (5,7)	106	2 (3,6)	56	1,62 (0,32; 8,30)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	52 tyg.	Reakcje nadwrażliwości ⁴⁷	16 (15,1)	106	2 (3,6)	56	4,80 (1,06; 21,69)	0,12 (0,03; 0,20)	NNH=8 (5; 33)	TAK

⁴⁷ W dokumencie *EMA 2020* opisano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, obejmujące stany wstrząsu anafilaktycznego / anafilaktoidalnego, obrzęk naczynioruchowy i nadwrażliwość (zgodnie z definicją wg słownika MedDRA)

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 I (EMA 2020)		Nadwrażliwość ⁴⁸ - AESI ⁴⁹	6 ⁵⁰ (5,7)	106	1 (1,8)	56	3,30 (0,39; 28,12)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Wstrząs anafilaktyczny	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
VISIBLE I (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia psychiczne ogółem	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Bezsennaść	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
VISIBLE I (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	9 (8,5)	106	6 (10,7)	56	0,77 (0,26; 2,29)	-0,02 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
		Ból głowy	9 (8,5)	106	6 (10,7)	56	0,77 (0,26; 2,29)	-0,02 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
		Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
VISIBLE I (CADTH 2020)	52 tyg.	MACE – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										

⁴⁸ Obejmowała reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) lub reakcje związane z infuzją.

⁴⁹ W dokumencie EMA 2020 opisano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. *treatment-related TEAEs*). Żaden przypadek nadwrażliwości nie był ciężki.

⁵⁰ W dokumencie EMA 2020 wskazano, że związane z leczeniem TEAE zgłoszono u 6 chorych leczonych WED s.c., w tym 2 chorych (1,9%) z wysypką i świądem w miejscu wstrzyknięcia oraz po jednym chorym (0,9%) z obrzękiem obwodowym, wypryskiem, rumieniem i pokrzywką.

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 I (CADTH 2020)</i>	52 tyg.	Zakrzepica ⁵¹	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	52 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	15 (14,2)	106	18 (32,1)	56	0,35 (0,16; 0,76)	-0,18 (-0,32; -0,04)	NNT=6 (4; 25)	TAK
		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego ⁵²	15 (14,2)	106	18 (32,1)	56	0,35 (0,16; 0,76)	-0,18 (-0,32; -0,04)	NNT=6 (4; 25)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	52 tyg.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	1 (0,9)	106	1 (1,8)	56	0,52 (0,03; 8,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		Wysypka	1 (0,9)	106	1 (1,8)	56	0,52 (0,03; 8,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	52 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	6 (5,7)	106	1 (1,8)	56	3,30 (0,39; 28,12)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Ból stawów	6 (5,7)	106	1 (1,8)	56	3,30 (0,39; 28,12)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>VISIBLE I (Sandborn 2020)</i>	52 tyg.	AE związane z iniekcją	11 (10,4) ⁵³	106	0 (0,0)	56	5,10 (1,41; 18,40)	0,10 (0,04; 0,17)	NNH=10 (5; 25)	TAK

⁵¹ Jakiegokolwiek typu

⁵² Zwiększenie aktywności choroby

⁵³ Większość chorych, u których wystąpiła ISR (ang. *injection site reactions* – reakcja w miejscu wstrzyknięcia) doświadczyło od 1 do 4 ISR po wstrzyknięciach WED s.c. (2 chorych doświadczyło 1 ISR, 4 chorych doświadczyło po 2 ISR, 1 pacjent doświadczył 3 ISR, a 1 chory doświadczył 4 ISR).

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 I (ab. konf. Sandborn 2019)		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia o łagodnym stopniu nasilenia	10 (9,4) ⁵⁴	106	0 (0,0)	56	5,05 (1,32; 19,30)	0,09 (0,03; 0,16)	NNH=11 (6; 33)	TAK
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (4,7)	106	0 (0,0)	56	4,79 (0,74; 30,99)	0,05 (-0,001; 0,10)	n/d	NIE
		Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	2 (1,9)	106	0 (0,0)	56	4,65 (0,25; 86,58)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	2 (1,9)	106	0 (0,0)	56	4,65 (0,25; 86,58)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Krwik w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Świąd	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Rumień	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
VISIBLE I (Sandborn 2020)	52 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	2 (1,9)	106	1 (1,8)	56	1,06 (0,09; 11,93)	0,001 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

⁵⁴ Żadna nie była związana z przerwaniem leczenia.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	4,61 (0,07; 284,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 (0,9)	106	1 (1,8)	56	0,52 (0,03; 8,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE

3.18. Ocena bezpieczeństwa WED s.c. na podstawie danych długookresowych

Długookresowa ocena wedolizumabu została przeprowadzona na podstawie wyników z badania *VISIBLE I* oraz *VISIBLE OLE* (fazy przedłużonej badania *VISIBLE I*).

W ramach analizy bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych (w dokumencie EMA określone jako analiza *pool 1*), zebranych podczas leczenia podtrzymującego w czasie badania *VISIBLE I* oraz otwartego przedłużenia badania *VISIBLE I* tj. badania *VISIBLE OLE*. Do zbiorczej analizy włączono 303 chorych z WZJG, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę WED s.c.

Mediana czasu ekspozycji na WED s.c. wynosiła 433,0 dni (min.; maks.: 127; 899). Odsetek chorych z ekspozycją na WED s.c. trwającą ≥ 6 , ≥ 12 , ≥ 18 oraz ≥ 24 miesiące wyniósł odpowiednio 88,8%, 63,7%, 22,4% oraz 4,3%. Z kolei medianę liczby dawek WED s.c. określono jako 23,0 (min.; maks.: 1; 88).

W ramach analizy oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. *adverse events considered related to study treatment*);
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TESAE, ang. *treatment-emergent serious adverse event*);
- zdarzenia niepożądane (w tym AESI ang. *adverse event of special interest* – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie badania *VISIBLE I* i *VISIBLE OLE* nie wystąpił żaden przypadek **zgonu**.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 25,4% chorych leczonych WED s.c.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 10,2% chorych otrzymujących wedolizumab s.c.

Ogółem **zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia** wystąpiły u 61,1% chorych. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o łagodnym stopniu nasilenia, o umiarkowanym stopniu nasilenia oraz o ciężkim stopniu nasilenia raportowano odpowiednio u 31,7%, 24,1% i 5,3% chorych. **Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania** zgłoszono u 41,9% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59.
Profil bezpieczeństwa na podstawie analizy zbiorczej (analiza *pool 1*)

Badanie	Mediana ekspozycji na lek (min, max) [dni]	Punkt końcowy	WED s.c.	
			n (%)	N
Zgon				
<i>Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)</i>	433,0 (127; 899)**	Zgon	0 (0,0)	303
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)</i>	433,0 (127; 899)**	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	31 (10,2)	303
Zdarzenia niepożądane				
<i>Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)</i>	433,0 (127; 899)**	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	77 (25,4)	303
		TEAE ogółem	185 (61,1)	303
		TEAE o łagodnym stopniu nasilenia	96* (31,7)	303
		TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia	73* (24,1)	303
		TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	16* (5,3)	303
		AESI ogółem	127 (41,9)	303

*wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

**w dokumencie EMA 2020 wskazano dwie daty odcięcia, raport okresowy z badania klinicznego *VISIBLE OLE*, oparty jest o dane z datą odcięcia 31 maja 2018 r., natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił tymczasową aktualizację u chorych na WZJG do okresu zbierania danych (ang. *data lock point*) z dnia 17 maja 2019 r., nie podano dokładnego okresu obserwacji dla okresowej analizy bezpieczeństwa

3.18.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem było zwiększenie aktywności choroby WZJG, którego doświadczyło 5,0% chorych leczonych WED s.c.

Inne najczęstsze zdarzenia niepożądane po zwiększeniu aktywności WZJG obejmowały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (3,0%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (2,6%), zapalenie nosogardzieli (1,7%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (1,3%). Zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból stawów, ból kończyny, świąd w miejscu wstrzyknięcia, świąd i gorączkę zgłaszano u 1,0% chorych leczonych WED s.c.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie analizy zbiorczej (analiza pool 1)

Badanie	Mediana ekspozycji na lek (min, max) [dni]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WED	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Analiza zbiorcza <i>VISIBLE I/VISIBLE OLE</i> (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Zapalenie nosogardzieli	Dowolny	5 (1,7)	303
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	3 (1,0)	303
Zaburzenia układu nerwowego					
Analiza zbiorcza <i>VISIBLE I/VISIBLE OLE</i> (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Ból głowy	Dowolny	3 (1,0)	303
Zaburzenia żołądka i jelit					
Analiza zbiorcza <i>VISIBLE I/VISIBLE OLE</i> (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego ⁵⁵	Dowolny	15 (5,0)	303
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					

⁵⁵ Zwiększenie aktywności choroby

Badanie	Mediana ekspozycji na lek (min, max) [dni]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WED	
				n (%)	N
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Ból stawów	Dowolny	3 (1,0)	303
		Ból kończyny	Dowolny	3 (1,0)	303
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	9 (3,0)	303
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	8 (2,6)	303
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	4 (1,3)	303
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	3 (1,0)	303
		Świąd	Dowolny	3 (1,0)	303
		Gorączka	Dowolny	3 (1,0)	303

*w dokumencie EMA 2020 wskazano dwie daty odcięcia, raport okresowy z badania klinicznego VISIBLE OLE, oparty jest o dane z datą odcięcia 31 maja 2018 r., natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił tymczasową aktualizację u chorych na WZJG do okresu zbierania danych (ang. *data lock point*) z dnia 17 maja 2019 r., nie podano dokładnego okresu obserwacji dla okresowej analizy bezpieczeństwa

3.18.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacja układów i narządów (SOC)

Najczęściej raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TESAE) należały do zaburzeń żołądka i jelit, które ogółem raportowano u 5,3% chorych. W tej kategorii zaburzeń najczęstszym TESAE było zwiększenie aktywności WZJG, które wystąpiło u 4,6% chorych.

Innym TESAE występującym u $\geq 1\%$ chorych była niedokrwistość, którą zgłoszono u 3,3% chorych leczonych WED s.c.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie analizy zbiorczej (analiza *pool 1*)

Badanie	Mediana ekspozycji na lek (min, max) [dni]	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				

Badanie	Mediana ekspozycji na lek (min, max) [dni]	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	10 (3,3)	303
		Niedokrwistość	10 (3,3)	303
Zaburzenia żołądka i jelit				
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	16 (5,3)	303
		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego ⁵⁶	14 (4,6)	303

*w dokumencie EMA 2020 wskazano dwie daty odcięcia, raport okresowy z badania klinicznego VISIBLE OLE, oparty jest o dane z datą odcięcia 31 maja 2018 r., natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił tymczasową aktualizację u chorych na WZJG do okresu zbierania danych (ang. *data lock point*) z dnia 17 maja 2019 r., nie podano dokładnego okresu obserwacji dla okresowej analizy bezpieczeństwa

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

Zdarzenia niepożądane

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia było zwiększenie aktywności choroby WZJG, którego doświadczyło 13,9% chorych leczonych WED s.c. Inne najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia po zwiększeniu aktywności WZJG obejmowały: zapalenie nosogardzieli (10,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (6,9%) oraz niedokrwistość (6,6%).

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia o ciężkim stopniu nasilenia było zwiększenie aktywności choroby WZJG (3,0% chorych). Inne TEAE o ciężkim stopniu nasilenia obejmowały niedokrwistość (1,0%), wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej (0,7%), tachykardię (0,3%), ostrą chorobę jamy brzusznej (0,3%), perforację jelita grubego (0,3%), zapalenie otrzewnej (0,3%), zapalenie wyrostka robaczkowego (0,3%), oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy zasadowej (każde ze zdarzeń u 0,3% chorych).

⁵⁶ Zwiększenie aktywności choroby

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

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania było zakażenie, które zgłoszono u 34,7% chorych.. Z kolei reakcja nadwrażliwości wystąpiła u 13,2% chorych. Inne AESI obejmowały reakcję w miejscu wstrzyknięcia (7,6%), uszkodzenie wątroby (1,3%) i nowotwór (1,0%). W dokumencie *EMA 2020* wskazano, że w czasie badania nie stwierdzono żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Zakażenia AESI

Najczęstszym zakażeniem specjalnego zainteresowania było zapalenie nosogardzieli raportowane u 10,2% chorych. Inne najczęstsze zakażenia AESI obejmowały zakażenie górnych dróg oddechowych (6,9%), grypę (3,0%), zapalenie żołądka i jelit (2,3%), zapalenie oskrzeli (2,0%) i zapalenie gardła (2,0%).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy zbiorczej (analiza pool 1)

Badanie	Mediana ekspozycji na lek (min, max) [dni]	Punkt końcowy**	Stopień nasilenia	WED	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)</i>	433,0 (127; 899)*	Zakażenia ogółem - AESI	Dowolny	105 (34,7)	303
		Zapalenie nosogardzieli - AESI	Dowolny	31 (10,2)	303
		Zakażenie górnych dróg oddechowych - AESI	Dowolny	21 (6,9)	303
		Grypa - AESI	Dowolny	9 (3,0)	303
		Zapalenie żołądka i jelit - AESI	Dowolny	7 (2,3)	303
		Zapalenie oskrzeli - AESI	Dowolny	6 (2,0)	303
		Zapalenie gardła - AESI	Dowolny	6 (2,0)	303
		Zapalenie otrzewnej	Ciężki	1 (0,3)	303
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	Ciężki	1 (0,3)	303
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
<i>Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)</i>	433,0 (127; 899)*	Nowotwory ogółem - AESI	Dowolny	3 (1,0)	303

Badanie	Mediana ekspozycji na lek (min, max) [dni]	Punkt końcowy**	Stopień nasilenia	WED	
				n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Niedokrwistość	Dowolny	20 (6,6)	303
			Ciężki	3 (1,0)	303
Zaburzenia układu immunologicznego					
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Reakcje nadwrażliwości - AESI	Dowolny	40 (13,2)	303
Zaburzenia serca					
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Tachykardia	Ciężki	1 (0,3)	303
Zaburzenia żołądka i jelit					
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ciężki	10 (3,3)	303
		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego ⁵⁷	Dowolny	42 (13,9)	303
			Ciężki	9 (3,0)	303
		Ostra choroba jamy brzusznej	Ciężki	1 (0,3)	303
Perforacja jelita grubego	Ciężki	1 (0,3)	303		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Uszkodzenie wątroby - AESI	Dowolny	4 (1,3)	303
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)	433,0 (127; 899)*	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	23 (7,6)	303
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	10 (3,3)	303
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	8 (2,6)	303
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	4 (1,3)	303
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	3 (1,0)	303

⁵⁷ Zwiększenie aktywności choroby

Badanie	Mediana ekspozycji na lek (min, max) [dni]	Punkt końcowy**	Stopień nasilenia	WED	
				n (%)	N
		Wysypka w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	2 (0,7)	303
		Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	1 (0,3)	303
		Krwiak w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	1 (0,3)	303
		Świąd - AESI	Dowolny	1 (0,3)	303
		Rumień - AESI	Dowolny	1 (0,3)	303
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
<i>Analiza zbiorcza VISIBLE I/VISIBLE OLE (EMA 2020)</i>	433,0 (127; 899)*	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	Ciężki	2 (0,7)	303
		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Ciężki	1 (0,3)	303
		Zwiększona aktywność transferazy gamma-glutamylovej	Ciężki	1 (0,3)	303
		Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej	Ciężki	1 (0,3)	303

*w dokumencie EMA 2020 wskazano dwie daty odcięcia, raport okresowy z badania klinicznego VISIBLE OLE, oparty jest o dane z datą odcięcia 31 maja 2018 r., natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił tymczasową aktualizację u chorych na WZJG do okresu zbierania danych (ang. *data lock point*) z dnia 17 maja 2019 r., nie podano dokładnego okresu obserwacji dla okresowej analizy bezpieczeństwa

**zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) w raporcie EMA 2020 opisywano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*); wśród zgłaszanych TEAE część określono jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane (AESI, ang. *adverse events of special interest*)

3.19. 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-alfa). 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 WZJG. Obserwowano statystycznie istotną przewagę wedolizumabu s.c. nad placebo w zakresie odsetka chorych z remisją choroby (46,2% w grupie badanej vs 14,3% w grupie PLC). Stwierdzono niewielką przewagę wedolizumabu podawanego podskórnym nad wedolizumabem podawanym dożylnie, dotyczącą częstości występowania remisji choroby. Analiza w podgrupach (różniących się m.in. początkową aktywnością choroby, historią leczenia, powodzeniem uprzednio stosowanych terapii) potwierdziła przewagę WED nad PLC. Podkreślić należy skuteczność terapii wedolizumabem zarówno wśród chorych nie leczonych uprzednio antagonistami TNF-alfa, jak i wśród chorych, u których wspomniana terapia zakończyła się niepowodzeniem. Pomimo skuteczności terapii WED w obu subpopulacjach, lepsze efekty terapeutyczne obserwowano wśród chorych nie stosujących wcześniej antagonistów TNF-alfa. Wyniki badań wskazały także na przewagę WED nad PLC względem trwałości odpowiedzi klinicznej (jednocześnie obserwowano nieznaczną przewagę WED i.v. nad WED s.c.). Przewagę wedolizumabu s.c. nad placebo potwierdziły także wyniki analizy endoskopowej oraz dane dotyczące redukcji stanu zapalnego wynikającej z leczenia WED s.c.

Wśród chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wyniki dotyczące skuteczność terapii wedolizumabem w podaniu podskórnym były zbliżone do wyników uzyskanych dla wedolizumabu w podaniu dożylnym.

Profil bezpieczeństwa wedolizumabu s.c. wydaje się być zgodny z profilem wedolizumabu i.v. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli, ból głowy, niedokrwistość i zakażenie górnych dróg oddechowych. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano częściej w przypadku WED w podaniu podskórnym.

W badaniu *VISIBLE I* 65,1% chorych leczonych WED s.c. w porównaniu z 76,8% chorych w ramieniu PLC doświadczyło zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), z których większość miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (odpowiednio 32,1% i 39,3% chorych w grupie placebo i odpowiednio 25,5% oraz 34,0% chorych leczonych WED s.c.). Większość AE o ciężkim stopniu nasilenia była związana z zaburzeniami żołądka i jelit będących wynikiem WZJG zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej. W badaniu odnotowano niewielki odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, który w dużej mierze był wynikiem pogorszenia lub zaostrzenia choroby. Ogółem zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem odnotowano u 38,7% chorych stosujących WED s.c. i 58,9% chorych otrzymujących PLC. Z kolei zdarzenia niepożądane związane z otrzymywanym lekiem stwierdzono u 26,4% chorych w grupie WED s.c. i 17,9% w grupie PLC.

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® w postaci podskórnej oceniono jako pozytywny.

3.20. 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.

3.20.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 6⁵⁸ dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do bezpieczeństwa produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab).

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

⁵⁸ Łącznie w wyniku przeszukiwania zidentyfikowano 17 dokumentów wydanych przez PRAC. Jednakże w niniejszym rozdziale dokonano opisu jedynie dokumentów zawierających informacje dotyczące bezpieczeństwa wedolizumabu, odstąpiono od opisu dokumentów zawierających informacje dotyczące rozszerzenia wskazania 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.

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.

3.20.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.20.2.1. 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 wieloogniskowej (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 antygenu powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Chorzy po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej szczepionki przeciwko

cholerze zawierającej zabite bakterie. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznany. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Chorzy leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

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 nieznany. 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.

3.20.2.2. 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 63.
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, pólpasiec	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
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.

3.20.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2020 roku zamieszczono informację, że stosowanie wedolizumabu u chorych na WZJG może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Reakcje związane z wlewem i reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją oraz reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, duszności, skurczu oskrzeli, pokrzywki, uderzeń gorąca, wysypki, zwiększenia ciśnienia krwi oraz częstości skurczu mięśnia sercowego. Reakcje te mogą wystąpić podczas pierwszej lub kolejnych infuzji produktu leczniczego Entyvio® i mogą różnić się czasem ich wystąpienia od infuzji lub do kilku godzin po infuzji. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innych ciężkich reakcji związanych z infuzją lub reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

U chorych stosujących wedolizumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń. W badaniach klinicznych w grupie stosującej produkt leczniczy Entyvio® częściej zgłaszano występowanie zakażeń w obrębie górnych dróg oddechowych i błony śluzowej nosa w przeciwieństwie do grupy otrzymującej PLC (np. zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych). Wśród chorych stosujących wedolizumab zgłaszano także występowanie ciężkich zakażeń m.in. ropni odbytu, posocznicy (w niektórych przypadkach wystąpił zgon), gruźlicy, wywołanej przez bakterie *Salmonella* posocznicy, wywołanego przez bakterie *Listeria* zapalenia opon mózgowych, a także przypadków zachorowań na lambliozę oraz zapalenie jelita grubego wywołanego przez wirusa cytomegalii.

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

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Entyvio® do obrotu zgłoszono jeden przypadek PML u chorego leczonego wedolizumabem z wieloma czynnikami współwystępującymi (np. zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, z liczbą komórek CD4 300 komórek/mm³ oraz wcześniejszą i równoczesną immunosupresją). Chociaż jest to mało prawdopodobne, nie można wykluczyć występowania ryzyka rozwoju PML u chorych leczonych wedolizumabem. Należy monitorować chorych pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia objawów neurologicznych. Typowe oznaki i objawy związane z PML są zróżnicowane, postępują od dni do tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w myśleniu, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości. Progresja deficytów zwykle prowadzi do śmierci lub ciężkiej niepełnosprawności w ciągu tygodni lub miesięcy. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie i skierować chorego do neurologa, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Uszkodzenie wątroby

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

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

Żywe i doustne szczepionki

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

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

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

W badaniach klinicznych u 6 (0,4%) z 1434 chorych stosujących wedolizumab raportowano występowanie nowotworów złośliwych (w tym m.in. raka okrężnicy i raka piersi). W przypadku chorych otrzymujących PLC (N=297) 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%).

3.20.4. 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 64.
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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	179
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.

3.20.5. 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 65.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 500

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	826
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	410
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:

- brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. z WED i.v. w populacji docelowej, przy czym przeprowadzono porównanie pośrednie w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane. Badania te cechowały się również wysoką homogenicznością;
- nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia 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 pokreślić, iż stosowanie WED w postaci podskórnej jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno. Ponadto wiadomym jest, iż wyniki badań klinicznych dla wedolizumabu i.v. pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, a nawet pozwalają przypuszczać, że skuteczność wedolizumabu i.v. w praktyce klinicznej jest wyższa niż udowodniona w badaniach klinicznych [AKL Entyvio® 2017]. 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;
- jak wskazują autorzy publikacji *Sandborn 2020* ograniczeniem w badaniu *VISIBLE I* była mniejsza liczebność populacji niż w badaniu *GEMINI I*, w którym oceniano skuteczność WED i.v. Ograniczenie to mogło się przyczynić do braku istotności statystycznej w przypadku niektórych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *VISIBLE I* np. remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów czy trwałej remisji klinicznej, dla których obserwowano numeryczną przewagę WED s.c. nad PLC;
- nie odnaleziono badań oceniających wpływ WED s.c. na przeżycie chorych, niemniej jednak w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów. Zbiorcza analiza wyników z badania *VISIBLE I* oraz *VISIBLE OLE* wykazała brak zgonów w czasie leczenia wedolizumabem;
- badanie *VISIBLE OLE* jest badaniem trwającym, niezakończonym;

-
- część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności.
-

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 systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane *VISIBLE I*, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c., WED i.v. i PLC. Należy zauważyć, że badanie *VISIBLE I* nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do WED s.c. i WED i.v. (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana) [CADTH 2020]. Testowanie statystyczne przeprowadzono jedynie dla porównania WED s.c. i PLC. Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego.

Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane *GEMINI I* i *VISIBLE I*. Ponadto badanie te cechowały się wysoką homogenicznością.

Dodatkowo w raporcie zaprezentowano wyniki z badania *VISIBLE I* oraz *VISILE OLE* (otwarte przedłużenie badania *VISIBLE I*).

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

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą WED s.c. i WED i.v. w odniesieniu do remisji klinicznej, wygojenia błony śluzowej, trwałej odpowiedzi na leczenie, trwałej remisji 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=0,062 (95% CI: -0,11; 0,23);
- wygojenia błony śluzowej: RD=0,037 (95% CI: -0,14; 0,22);
- trwałej odpowiedzi na leczenie: RD=0,033 (95% CI:-0,16; 0,22);
- trwałej remisji klinicznej: RD=-0,021 (95% CI:-0,20; 0,16);

- remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów: RD=0,030 (95%CI: -0,25; 0,31).

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, wygojenia błony śluzowej, trwałej odpowiedzi na leczenie, trwałej remisji klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Różnica między grupami w zakresie poprawy **jakości życia** wg kwestionariusza IBDQ była istotna statystycznie na korzyść grupy WED s.c. w porównaniu z grupą WED i.v. W grupie leczonej WED s.c. odnotowano większą poprawę jakości życia w 52 tyg. względem wartości początkowej (MD=22,80 (95%CI: 6,61; 38,99)). Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy WED s.c. odnotowano także dla zmiany średniego wyniku w domenie objawów jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego.

Również w przypadku kwestionariusza EQ-5D-VAS w grupie WED s.c. odnotowano większą zmianę numeryczną (poprawę jakości życia) względem wartości początkowej niż w grupie WED i.v. (MD=8,30 (95%CI: 0,16; 16,44)). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

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

Częstość występowania **remisji klinicznej** w 52. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *VISIBLE I* pierwszorzędkowy punkt końcowy. Remisję kliniczną raportowano u 46,2% chorych w grupie WED s.c. oraz u 14,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a niskie wartości parametru NNT (tj. 4), świadczą o dużej sile badanej interwencji. Zgodnie z informacją opublikowaną w dokumencie *EMA 2020* różnica między grupami była również **istotna klinicznie**.

Remisję kliniczną podczas ≥80% wizyt (w tym w tyg. 52) wg zmodyfikowanej skali Mayo również obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (55,7% vs 17,9%).

Analiza wykresów przedstawiających **średni wynik częstości wypróżnień** w poszczególnych tygodniach podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. wykazała na utrzymywanie się średniego wyniku wg skali Mayo tj. wyniku wynoszącego nieco powyżej 0, gdzie 0 świadczy o normalnej liczbie stolców. Z kolei w grupie PLC w 52. tyg. raportowano ponowny wzrost

średniego wyniku częstości wypróżnień wg Mayo podczas leczenia podtrzymującego (odnotowano wzrost wyniku do wartości ok. 1, który świadczy o 1-2 stolcach ponad normalną liczbę stolców).

Zgodnie z wykresem przedstawiającym **średni wynik dot. oceny krwawień z odbytu** w poszczególnych tygodniach podczas leczenia podtrzymującego w grupie WED s.c. obserwowano utrzymywanie się wyniku wg skali Mayo, tj. wyniku wynoszącego nieco powyżej 0, gdzie 0 świadczy o braku krwawienia. W grupie PLC w 52. tyg. raportowano ponowny wzrost średniego wyniku dot. oceny krwawień z odbytu podczas leczenia podtrzymującego (odnotowano wzrost średniego wyniku do wartości ok. 1, co świadczy o występowaniu smug krwi w stolcu w mniej niż połowie stolców).

W 52 tyg. obserwacji **wygojenie błony śluzowej** (ang. *endoscopic improvement/mucosal healing*) raportowano u ok. 57% chorych w grupie WED s.c., a w grupie PLC u ok. 21% chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść WED s.c., a niska wartość parametru NNT, wynosząca 3, świadczy o dużej sile badanej interwencji. Zgodnie z informacją opublikowaną w dokumencie *EMA 2020* różnica między grupami była również istotna klinicznie.

W badaniu *VISIBLE I* **trwałą remisję kliniczną** odnotowano u 15,1% chorych z grupy WED s.c. oraz u 5,4% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W 52. tygodniu okresu obserwacji **trwałą odpowiedź kliniczną** u chorych z grupy WED s.c. odnotowywano częściej (u 64,2% chorych) niż w grupie PLC (28,6% chorych). Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT=3, świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów obserwowano częściej (około 29% chorych) w grupie WED s.c. niż w grupie PLC (około 8% chorych). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Jak wskazują autorzy analizy niewystarczająca liczba chorych w badaniu mogła się przyczynić do braku istotności statystycznej w przypadku niektórych drugorzędowych punktów końcowych, dla których obserwowano numeryczną przewagę WED s.c. nad PLC [*Sandborn 2020*]. W dokumencie *EMA 2020* zauważono również, że różnica między WED i.v. i PLC w badaniu *GEMINI I* jest zbliżona do różnicy uzyskanej między WED s.c. i PLC w badaniu *VISIBLE I*, przy czym różnica w badaniu *GEMINI I* była istotna statystycznie. Podkreślono, że możliwą przyczyną tej rozbieżności może być

ograniczona liczba chorych ocenianych pod kątem zaprzestania stosowania kortykosteroidów w badaniu *VISIBLE I* [EMA 2020].

Remisja endoskopowa (wynik w domenie endoskopowej wg skali Mayo=0) występowała u 29,2% chorych w grupie WED s.c. oraz u 12,5% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Remisję histologiczną wg wskaźnika histopatologii Robarts (RHI <3) obserwowano u 16,2% chorych w grupie WED s.c. oraz u 5,4% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Z kolei **remisji histologicznej** wg indeksu Geboes (Geboes <2) nie odnotowano u żadnego chorego w grupie WED s.c., a w grupie PLC u 1,8% chorych. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Wyniki dotyczące **kalprotektyny** potwierdzają skuteczność wedolizumabu, ponieważ na początku badania u 82,1% chorych w grupie WED kalprotektyna w kale wynosiła >500 µg/g, a w 52. tyg. jedynie u 20,8% stwierdzono kalprotektynę w kale >500 µg/g (wyższe stężenie świadczy o nasileniu stanu zapalnego). W związku z powyższym w czasie leczenia nastąpiła redukcja stanu zapalnego.

Różnica między grupą WED s.c. a PLC dotycząca **zmiany wyniku wg IBDQ** w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych w badaniu *VISIBLE I* była istotna statystycznie na korzyść wedolizumabu. Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy WED s.c. zaobserwowano także dla poszczególnych domen IBDQ tj. domeny objawów jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego. Również w przypadku zmiany wyniku wg kwestionariusz EQ-5D-VAS oraz WPAI-UC stwierdzono istotną statystycznie przewagę WED s.c. nad PLC.

Ocena skuteczności kontynuacji leczenia WED s.c. na podstawie przedłużenia badania *VISIBLE I*

Ocenę skuteczności kontynuacji terapii WED s.c. przeprowadzono na podstawie badania otwartego *VISIBLE OLE*. W badaniu wyróżniono następujące wyniki dla:

- chorych zrandomizowanych w ramach badania *VISIBLE I* do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE*: remisję kliniczną w 116. tyg. obserwacji raportowano u 58,0% chorych, a remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 108 tyg. leczenia odnotowano u 70% chorych;

- chorych niezrandomizowanych w badania *VISIBLE I* (ze względu na brak odpowiedzi w 6. tyg.), którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE* - remisję kliniczną w 118. tyg. obserwacji raportowano u 30,8% chorych.

W 100 tyg. obserwacji odnotowano ok. 10 punktowe obniżenie średniego wyniku wg IBDQ (obniżenie jakości życia) względem zakończenia leczenia w ramach badania *VISIBLE I* (chorzy zrandomizowani, którzy ukończyli badanie *VISIBLE I*, następnie kontynuowali leczenie w ramach badania *VISIBLE OLE*).

W podgrupie chorych niezrandomizowanych w badania *VISIBLE I*, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg., w 110 tyg. obserwacji odnotowano ok. 47 punktowy i ok. 17 punktowy wzrost średniego wyniku wg IBDQ odpowiednio względem wartości początkowej i względem wartości w 14 tyg. (14 tydzień odpowiada przyjęciu pierwszej dawki WED s.c. w ramach badania *VISIBLE OLE*). Średni wynik wg IBDQ osiągnięty w 62 tyg. terapii utrzymywał się do 110 tyg.

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 I* oraz *GEMINI I*.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem) ogółem, zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem) ogółem, oraz zdarzenia niepożądanych 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 klasyfikacja układów i narządów (SOC) tj. zakażeń ogółem, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, zakażenia dróg moczowych, nowotworów złośliwych oraz zwiększenia aktywności WZJG stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami. Ponadto w badaniu *GEMINI I* i *VISIBLE I* nie odnotowano żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Ocena bezpieczeństwa WED s.c. 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:

- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 0,9% vs 0,0%;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 26,4% vs 17,9%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: 9,4% vs 10,7%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 0,9% vs 1,8%;
- zdarzenia niepożądane: 65,1% vs 76,8%;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 4,7% vs 8,9%.

Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w było zwiększenie aktywności choroby WZJG, z istotnie statystycznie większym odsetkiem chorych doświadczających tego zdarzenia w grupie PLC (32,1%) niż w grupie WED s.c. (14,2%). Różnica między grupami była istotna statystycznie. Inne najczęstsze zdarzenia niepożądane po zwiększeniu aktywności WZJG obejmowały: zapalenie nosogardzieli (10,4% w grupie WED s.c. i 19,6% w grupie PLC), zakażenie górnych dróg oddechowych (9,4% w grupie WED s.c. i 1,8% w grupie PLC), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (9,4% w grupie WED s.c. i 0,0% w grupie PLC), ból głowy (8,5% w grupie WED s.c. i 10,7% w grupie PLC), niedokrwistość (5,7% w grupie WED s.c. i 3,6% w grupie PLC). Różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku zakażenia dróg oddechowych i reakcji w miejscu wstrzyknięcia (na niekorzyść grupy badanej).

W czasie badania nie stwierdzono żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz nowotworu złośliwego. Z kolei nadwrażliwość wystąpiła u 5,7% chorych w grupie WED s.c. oraz u 1,8% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku wstrząsu anafilaktycznego czy ciężkiej reakcji alergicznej. Ponadto u 2 (1,8%) chorych w grupie WED s.c. stwierdzono uszkodzenie wątroby (nie podano informacji czy zdarzenie to raportowano w grupie kontrolnej).

Ocena bezpieczeństwa WED s.c – dane długookresowe

W ramach analizy bezpieczeństwa wykorzystano wyniki łączne zebrane podczas leczenia podtrzymującego w czasie badania *VISIBLE I* oraz otwartego przedłużenia badania *VISIBLE I* tj. badania *VISIBLE OLE*. Do zbiorczej analizy włączono 303 chorych z WZJG, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę WED s.c. Mediana czasu ekspozycji na WED s.c. wynosiła 433,0 dni (min.; maks.: 127; 899). Odsetek chorych z ekspozycją na WED s.c. trwającą ≥ 6 , ≥ 12 , ≥ 18 oraz ≥ 24 miesięcy wyniósł odpowiednio 88,8%, 63,7%, 22,4% oraz 4,3%.

Długookresowa analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych wedolizumabem:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 25,4%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia: 10,2%;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia: 61,1%
- zdarzenia specjalnego zainteresowania ogółem: 41,9%.

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

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, wygojenia błony śluzowej, trwałej odpowiedzi na leczenie, trwałej remisji 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®. Nie wykazano, aby długotrwałe stosowanie WED wpływało negatywnie na bezpieczeństwo terapii. Profil bezpieczeństwa WED s.c. oraz WED i.v. jest porównywalny.

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, wygojenia błony śluzowej, trwałej odpowiedzi na leczenie, trwałej remisji 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 *GEMINI I* i *VISIBLE I*, 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. Dodatkowo w analizie uwzględniono badanie jednoramienne *VISIBLE OLE*, które oceniono na 7 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE.

Wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako średnią. W raporcie uwzględniono jedynie badanie randomizowane oraz badanie jednoramienne eksperymentalne. 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. pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, a nawet pozwalają przypuszczać, że skuteczność wedolizumabu i.v. w praktyce klinicznej jest wyższa niż udowodniona w badaniach klinicznych [AKL Entyvio® 2017]. Z uwagi na fakt, że skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. jest zbieżne z WED i.v., można ekstrapolować ww. wnioski 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 I*, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c., WED i.v. i PLC. Należy zauważyć, że badanie *VISIBLE I* nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do WED s.c. i WED i.v. (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana) [CADTH 2020]. Testowanie statystyczne przeprowadzono jedynie dla porównania WED s.c. i PLC. Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o badania *GEMINI I* i *VISIBLE I* cechujące się wysoką homogenicznością.

W ramach analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (*Bhandari 2021, Jairath 2021, CADTH 2020, D'Amico 2020*), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu podskórnego. Wyniki przeglądów wskazują, że leczenie wedolizumabem dożylnym i podskórnym wiązało się z podobnymi wskaźnikami remisji klinicznej w leczeniu podtrzymującym i zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Wnioski autorów przeglądu są zbieżne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 badania dla wedolizumabu stosowanego podskórnym, które jeszcze nie rozpoczęły rekrutacji chorych. Głównym celem 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 najnowszych rekomendacjach *PBAC 2020* autorzy przeprowadzili porównanie WED s.c. oraz WED i.v. w oparciu o wyniki z badania *VISIBLE I*, przy czym podkreślono, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnicy między WED s.c. oraz WED i.v. Niemniej jednak, wnioski autorów są zbieżne z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy. Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między interwencjami pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego oraz drugorzędowych punktów końcowych. Z kolei w przypadku jakości życia stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

W analizie uwzględniono również wyniki z badania *VISIBLE OLE* (przedłużenie badania *VISIBLE I*) prowadzonego w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia WED s.c. Wyniki długookresowe wykazały utrzymywanie się wysokiego odsetka chorych z remisją kliniczną w 116 tyg. obserwacji wśród chorych, którzy zostali zrandomizowani w badaniu *VISIBLE I*, a następnie ukończyli to badanie i zostali włączeni do otwartego badania *VISIBLE OLE*.

W ramach długoterminowej oceny bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie wyników łącznych zebranych podczas leczenia podtrzymującego w czasie badania *VISIBLE I* oraz przedłużenia badania *VISIBLE I* tj. badania *VISIBLE OLE* opublikowanych w dokumencie *EMA 2020*. Analiza zbiorcza wskazuje na porównywalne wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa WED s.c. do profilu określonego w momencie zakończenia leczenia podtrzymującego w ramach badania *VISIBLE I*. W czasie długookresowej obserwacji nie wykazano wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z leczeniem) czy ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z badaniem *VISIBLE I*.

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020* korzyści obserwowane przy podawaniu podskórnym wedolizumabu wśród chorych z WZJG 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, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19*. **W dokumencie stwierdzono, że leki biologiczne podawane podskórnym 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, SMC w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, po niepowodzeniu leczenia standardowego lub

inhibitorami TNF-alfa, co świadczy o dużym znaczeniu klinicznym ocenianej technologii. Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych (PBAC) stanowiący niezależny organ powołany przez rząd australijski w dokumencie wydanym w 2020 roku dotyczącym oceny produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej wskazał na istnienie potrzeby dostępu do skutecznych terapii w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. **Eksperti PBAC uznali, że dostępność wedolizumabu w postaci podskórnej zapewniłaby dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję leczenia podtrzymującego.** Co więcej eksperci PBAC zaznaczyli, że właściwe byłoby umożliwienie chorym stosującym WED i.v. kontynuację leczenia za pomocą WED s.c. po co najmniej 2 dawkach leczenia indukcyjnego. Komitet PBAC podkreślił, że możliwość stosowania WED s.c. od 6. tygodnia byłaby korzystna dla chorych z odległych obszarów, którzy mogą mieć trudności z dostępem do leczenia indukcyjnego WED i.v. Komitet PBAC uznał także, że kontynuacja leczenia WED i.v. za pomocą postaci podskórnej prawdopodobnie przyniesie korzystniejsze wyniki u niektórych chorych w porównaniu ze zmianą leczenia na alternatywny lek. 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].

W dokumencie wydanym przez francuską Agencję Oceny Technologii Medycznych (fr. *Haute Autorité de Santé*) rekomendującym wpisanie wedolizumabu w postaci podskórnej na listę refundacyjną również podkreślono potencjalną korzyść w zakresie organizacji świadczenia opieki zdrowotnej i ścieżki leczenia chorego, która umożliwi zapobieganie hospitalizacji [HAS 2020].

Należy pamiętać, że leczenie podtrzymujące stanowi leczenie długotrwałe, natomiast dożylnie 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 WZJG zyskają nową opcję leczenia o wygodniejszej 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 wrzodziejące zapalenie jelita grubego*”. Obecnie w ramach Programu Lekowego refundowana jest wyłącznie postać dożylna. Należy podkreślić pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem i.v. w ramach Programu lekowego B.55., w której zwrócono uwagę na utrzymywanie się wysokich wskaźników remisji klinicznej u chorych leczonych WED i.v. oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa wedolizumabu stosowanego długoterminowo (do 9 lat). 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. Ocena skuteczności WED s.c. w porównaniu z PLC – wyniki w podgrupach

7.1.1. Remisja kliniczna w podgrupach

Tabela 66.

Częstość występowania remisji klinicznej w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja		OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna										
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Wiek	<35 r.ż.	52 tyg.	23 (46,9)	49	2 (9,5)	21	0,374 (0,119; 0,600)	3 (2; 9)	TAK
		≥35 r.ż. do <65 r.ż.		24 (47,1)	51	6 (18,8)	32	0,324* (0,141; 0,508)	4 (2; 8)	TAK
		≥65 r.ż.		2 (33,3)	6	0 (0,0)	3	0,333 (-0,421; 0,905)	n/d	NIE
	Płeć	Mężczyzna		33 (50,8)	65	5 (14,7)	34	0,361 (0,157; 0,547)	3 (2; 7)	TAK
		Kobieta		16 (39,0)	41	3 (13,6)	22	0,254 (-0,003; 0,493)	n/d	NIE
	Rasa	Azjatycka		5 (35,7)	14	2 (15,4)	13	0,203 (-0,155; 0,553)	n/d	NIE
		Biała		44 (47,8)	92	6 (14,3)	42	0,324^ (0,182; 0,466)	3 (3; 6)	TAK

Badanie (publikacja)	Populacja		OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
	Czas trwania WZJG	<1 rok		3 (50,0)	6	1 (20,0)	5	0,300 (-0,318; 0,779)	n/d	NIE
		1 do <3 lat		8 (50,0)	16	3 (21,4)	14	0,286 (-0,071; 0,602)	n/d	NIE
		3 do <7 lat		19 (51,4)	37	1 (6,3)	16	0,451 (0,161; 0,701)	3 (2; 7)	TAK
		≥7 lat		19 (40,4)	47	3 (14,3)	21	0,261 (0,002; 0,496)	4 (3; 500)	TAK
	Region geograficzny	Ameryka Północna		4 (44,4)	9	2 (22,2)	9	0,222 (-0,285; 0,654)	n/d	NIE
		Europa Zachodnia/Północna		5 (50,0)	10	0 (0,0)	6	0,500 (-0,017; 0,881)	n/d	NIE
		Europa Środkowa		26 (51,0)	51	2 (10,5)	19	0,405 (0,147; 0,634)	3 (2; 7)	TAK
		Europa Wschodnia		8 (47,1)	17	2 (25,0)	8	0,221 (-0,212; 0,601)	n/d	NIE
		Afryka/Azja/Australia		6 (37,5)	16	2 (15,4)	13	0,221 (-0,151; 0,543)	n/d	NIE
	Nasilenie choroby na początku badania	Umiarkowane		25 (54,3)	46	3 (15,0)	20	0,393 (0,133; 0,621)	3 (2; 8)	TAK
		Ciężkie		24 (40,0)	60	5 (13,9)	36	0,261 (0,053; 0,454)	4 (3; 19)	TAK
	Stężenia kalprotektyny na początku badania	≤250 µg/g		5 (55,6)	9	0 (0,0)	5	0,556 (-0,024; 0,873)	n/d	NIE
		>250 µg/g do ≤500 µg/g		5 (83,3)	6	2 (28,6)	7	0,548 (-0,033; 0,895)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja		OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		>500 µg/g		37 (42,5)	87	6 (13,6)	44	0,277 [^] (0,137; 0,416)	4 (3; 8)	TAK
	Lokalizacja zmian chorobowych	Zapalenie odbytnicy i esicy		11 (73,3)	15	3 (42,9)	7	0,305 (-0,167; 0,709)	n/d	NIE
		Lewostronne zapalenie jelita grubego		18 (39,1)	46	3 (12,5)	24	0,266 (0,018; 0,496)	4 (3; 56)	TAK
		Rozległe zapalenie jelita grubego		2 (28,6)	7	0 (0,0)	4	0,286 (-0,353; 0,806)	n/d	NIE
		Zmiany obejmujące cały obszar jelita grubego		18 (48,6)	37	2 (9,5)	21	0,391 (0,129; 0,619)	3 (2; 8)	TAK
		Remisja kliniczna w 6. tyg.	Tak		27 (57,4)	47	5 (20,0)	25	0,374 (0,132; 0,588)	3 (2; 8)
		Nie		22 (37,3)	59	3 (9,7)	31	0,276 (0,063; 0,476)	4 (3; 16)	TAK
	Wcześniejsze niepowodzenie leczenia immunomodulującego	Tak		22 (51,2)	43	1 (5,9)	17	0,453 (0,182; 0,688)	3 (2; 6)	TAK
		Nie		15 (44,1)	34	3 (18,8)	16	0,254 (-0,039; 0,523)	n/d	NIE
	Wcześniejsze niepowodzenie leczenia kortykosteroidami	Tak		30 (56,6)	53	4 (14,3)	28	0,423 (0,199; 0,620)	3 (2; 6)	TAK
		Nie		15 (32,6)	46	3 (11,5)	26	0,211 (-0,030; 0,434)	n/d	NIE
	Wcześniejsze niepowodzenie	Tak		9 (42,9)	21	1 (8,3)	12	0,345 (-0,012; 0,651)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja		OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
	leczenia immunomodulującego i inhibitorami TNF-alfa	Nie		5 (38,5)	13	1 (20,0)	5	0,185 (-0,348; 0,648)	n/d	NIE
	Wcześniejsze leczenie WZJG	Wyłącznie kortykosteroidy		12 (42,9)	28	3 (13,6)	22	0,292 (0,015; 0,538)	4 (2; 67)	TAK
		Kortykosteroidy i immunomodulatory		33 (46,5)	71	4 (12,5)	32	0,340 (0,133; 0,527)	3 (2; 8)	TAK
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa	Niewystarczająca odpowiedź na leczenie		6 (28,6)	21	0 (0,0)	9	0,286 (-0,118; 0,636)	n/d	NIE
		Utrata odpowiedzi na leczenie		7 (41,2)	17	1 (12,5)	8	0,287 (-0,129; 0,650)	n/d	NIE
	Niepowodzenie leczenia immunomodulującego	Nietolerancja leczenia		9 (69,2)	13	0 (0,0)	4	0,692 (0,114; 0,955)	2 (2; 9)	TAK
	Niepowodzenie leczenia kortykosteroidami	Niewystarczająca odpowiedź na leczenie		10 (71,4)	14	2 (40,0)	5	0,314 (-0,202; 0,732)	n/d	NIE
		Nawrót objawów po redukcji dawki		4 (66,7)	6	1 (25,0)	4	0,417 (-0,266; 0,858)	n/d	NIE
	Terapia, która dała uprzednio najgorszą odpowiedź	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa		14 (35,0)	40	2 (10,0)	20	0,250 (-0,031; 0,506)	n/d	NIE
		Niepowodzenie leczenia immunomodulującego (brak niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa)		13 (59,1)	22	0 (0,0)	5	0,591 (0,105; 0,896)	2 (2; 10)	TAK
		Wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami		16 (69,6)	23	3 (23,1)	13	0,465 (0,121; 0,748)	3 (2; 9)	TAK

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa		36 (53,7)	67	7 (18,9)	37	0,321** (0,152; 0,490)	4 (3; 7)	TAK
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		13 (33,3)	39	1 (5,3)	19	0,281 (0,013; 0,529)	4 (2; 77)	TAK

*wg obliczeń własnych różnica między grupami RD=0,28

**wg obliczeń własnych różnica między grupami RD=0,35

^wg obliczeń własnych różnica między grupami RD=0,34

^^wg obliczeń własnych różnica między grupami RD=0,29

7.1.2. Trwała remisja kliniczna w podgrupach

Tabela 67.

Częstość występowania trwałej remisji klinicznej w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Trwała remisja kliniczna									
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Chorzy z remisją kliniczną w 6. tyg.	52 tyg.	14 (29,8)	47	3 (12,0)	25	3,11 (0,80; 12,10)	0,18 (-0,005; 0,36)	NIE
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa		15 (22,4)	67	3 (8,1)	37	b/d**	0,143* (-0,059; 0,335)	NIE
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		1 (2,6)	39	0 (0,0)	19	b/d**	0,026* (-0,243; 0,292)	NIE

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**autorzy publikacji nie przedstawili wartości parametru OR, jedynie RD. Odstąpiono w tym przypadku od obliczania parametru OR ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń takiej jak w przypadku RD.

7.1.3. Trwała odpowiedź kliniczna w podgrupach

Tabela 68.

Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD* (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Trwała odpowiedź kliniczna									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	42 (62,7)	67	13 (35,1)	37	0,258 (0,065; 0,450)	4 (3; 16)	TAK
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		26 (66,7)	39	3 (15,8)	19	0,509 (0,249; 0,727)	2 (2; 5)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

7.1.4. Wygojenie błony śluzowej w podgrupach

Tabela 69.

Częstość występowania wygojenia błony śluzowej w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD* (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Trwała odpowiedź kliniczna									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	42 (62,7)	67	11 (29,7)	37	0,312 (0,127; 0,497)	4 (3; 8)	TAK
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		18 (46,2)	39	1 (5,3)	19	0,409 (0,147; 0,641)	3 (2; 7)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

7.1.5. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach

Tabela 70.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		PLC		RD* (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów									
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	7 (30,4)	23	1 (8,3)	12	0,221 (-0,138; 0,533)	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		6 (27,3)	22	1 (8,3)	12	0,189 (-0,162; 0,521)	n/d	NIE

*wartość wskazana przez autorów publikacji

7.1. Ocena skuteczności WED s.c. vs WED i.v. – zestawienie wyników w podgrupach

7.1.1. Remisja kliniczna w podgrupach

Tabela 71.

 Częstość występowania remisji klinicznej w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	36 (53,7)	67	17 (53,1)	32
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		13 (33,3)	39	6 (27,3)	22

7.1.2. Trwała remisja kliniczna w podgrupach

Tabela 72.

 Częstość występowania trwałej remisji klinicznej w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Trwała remisja kliniczna						
<i>VISIBLE I</i> (Sandborn 2020)	Chorzy z remisją kliniczną w 6. tyg.	52 tyg.	14 (29,8)	47	8 (33,3)	24
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa		15 (22,4)	67	8 (25,0)	32
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		1 (2,6)	39	1 (4,5)	22

7.1.3. Trwała odpowiedź kliniczna w podgrupach

Tabela 73.

Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Trwała odpowiedź kliniczna						
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	42 (62,7)	67	25 (78,1)	32
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		26 (66,7)	39	14 (63,6)	22

7.1.4. Wygojenie błony śluzowej w podgrupach

Tabela 74.

Częstość występowania wygojenia błony śluzowej w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Wygojenie błony śluzowej						
<i>VISIBLE I</i> (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	42 (62,7)	67	19 (59,4)	32
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		18 (46,2)	39	10 (45,5)	22

7.1.5. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach

Tabela 75.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach na podstawie badania *VISIBLE I*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów						

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
			n (%)	N	n (%)	N
VISIBLE I (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	7 (30,4)	23	4 (40,0)	10
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		6 (27,3)	22	2 (18,2)	11

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

Tabela 76

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health oraz The European Union Clinical Trials Register</i>							
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: NCT04885920	Jeszcze nie rekrutuje	Takeda	Obserwacyjne, prospektywne	Głównym celem badania jest opisanie schematów leczenia stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u dorosłych z WZJG lub ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego 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: 19.05.2021 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 77.

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	(ulcerative OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	28 347	126 187
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	42 571	347 178
#3	#1 AND #2	5 251	74 345
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	10 513	122 119
#5	#3 OR #4	12 191	149 036
#6	(vedolizumab OR entyvio OR "MLN0002" OR "mln 0002" OR "mln 02" OR "mIn02" OR "ldp 02" OR "LDP-02" OR ldp02)	454	3 453 [^]
#7	#5 AND #6	362	2 739
#8	(random* OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR comparative OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	n/d	17 569 410 ^{^^}
#9	#7 AND #8	n/d	2 244
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	1 690

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor it

^{^^^}w tym w bazie CENTRAL 81, Cochrane Reviews 9, Cochrane Protocols 1, Clinical Answers 1

Data wyszukiwania: 11.05.2021 r.

Tabela 78.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"ulcerative" [All Fields] OR "ulcerosa" [All Fields] OR "ulceration" [All Fields] OR "ulcerous" [All Fields]	90 748
#2	"colitis" [All Fields] OR "colon" [All Fields] OR "proctocolitis" [All Fields] OR "coloproctitis" [All Fields] OR "procto colitis" [All Fields]	287 490
#3	#1 AND #2	53 057

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#4	"idiopathic Proctocolitis" [All Fields] OR "Colitis Gravis" [All Fields] OR "mucosal colitis" [All Fields] OR "UC" [All Fields] OR "Inflammatory Bowel Disease" [All Fields] OR "IBD" [All Fields]	94 341
#5	#3 OR #4	120 371
#6	"vedolizumab" [All Fields] OR "entyvio" [All Fields] OR "MLN0002" [All Fields] OR "mIn 0002" [All Fields] OR "mIn 02" [All Fields] OR "mIn02" [All Fields] OR "ldp 02" [All Fields] OR "LDP-02" [All Fields] OR "ldp02" [All Fields]	1 215
#7	#5 AND #6	969
#8	"random*" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohort*" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] "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]	3 365 572
#9	#7 AND #8	439

Data wyszukiwania: 11.05.2021 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 79.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	vedolizumab OR Entyvio	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) https://www.fda.gov/	vedolizumab OR Entyvio	26
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(vedolizumab OR Entyvio) AND Ulcerative Colitis	82
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu	(vedolizumab OR Entyvio) AND Ulcerative Colitis	54
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	wedolizumab	0
	Entyvio	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 19.05.2021 r.

7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 80.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Bhandari 2021</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej analizy badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	Baza PubMed, Google Scholar, Science Direct. Poszukiwano artykułów opublikowanych między 2017 a 2021 rokiem.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 9 badań RTC oceniających WED, w tym 1 badanie dla WED s.c. (<i>VISIBLE I</i>). W większości badaniach dla WED obserwowano istotną odpowiedź kliniczną i remisję kliniczną. Stwierdzono, że WED jest terapią dobrze tolerowaną z niewielką liczbą zdarzeń niepożądanych oraz jest bezpieczny w leczeniu WZJG. WED s.c. w porównaniu z WED i.v. wykazuje wyższą skuteczność. W badaniu <i>VISIBLE I</i> obserwowano wyższą częstość występowania remisji klinicznej w grupie WED s.c. w porównaniu z grupą WED i.v.
<i>Jairath 2021</i>	Cook: 4/5 (brak pełnej strategii wyszukiwania) ⁵⁹ Klasyfikacja AOTMIT: IA	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i tofacytynibu w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do	W ramach przeglądu odnaleziono 25 badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii biologicznych (adalimumabu, golimumabu, infliksymabu, ustekinumabu, wedolizumabu) i tofacytynibu. Wszystkie badania obejmowały chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (zdefiniowanym jako wynik w skali Mayo od 6 do 12 i wynik w

⁵⁹ W treści publikacji wskazano, że użyto określonych terminów wyszukiwania opracowanych indywidualnie dla każdej z baz, a strategię wyszukiwania przedstawiono w Tabeli S1 w suplemencie. Na stronie <https://www.tandfonline.com/> nie odnaleziono ww. suplementu ze strategią. W związku z powyższym nie przyznano punktu za pełną strategię wyszukiwania.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	<p>Data przeszukania baz: 1 marca 2018 r., data aktualizacji: marzec 2020 r.</p> <p>Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne z lat 2016, 2017 i 2018 oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu).</p>	silnego, w odniesieniu do wedolizumabu.	<p>podskali endoskopowej ≥ 2), którzy zostali sklasyfikowani jako chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa lub chorzy po leczeniu inhibitorami TNF-alfa (wcześniej leczenia lub nieodpowiadający na wcześniejsze leczenie lub nietolerujący wcześniej tego leczenia).</p> <p>Autorzy przeglądu wskazali, że WED s.c. 108 mg Q2W wykazywał podobną skuteczność do WED i.v. 300 mg Q8W pod względem remisji klinicznej i odpowiedzi podczas leczenia podtrzymującego. Wykazano ponadto, że WED s.c. 108 mg Q2W wykazywał podobny profil bezpieczeństwa, jak WED i.v. 300 mg Q8W i WED i.v. 300 mg Q4W. Wskazano że chorzy przyjmujący WED s.c. 108 mg Q2W i UST 90 mg co 12 tygodni mieli znacznie mniej ogólnych zdarzeń niepożądanych niż chorzy otrzymujący placebo (OR: odpowiednio 0,54 [0,28; 0,99] i 0,60 [0,37; 0,97]).</p> <p>Ogólnie leczenie wedolizumabem dożylnym i podskórnym wiązało się z podobnymi wskaźnikami remisji klinicznej w leczeniu podtrzymującym i niższymi wskaźnikami zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi terapiami.</p> <p>Wyniki metaanalizy sugerują, że w ogólnej populacji, uprzednio nieleczonej inhibitorami TNF-alfa i uprzednio leczonych inhibitorami TNF-alfa, WED i.v. w dawce 300 mg jest skuteczniejszy niż ADA pod względem odpowiedzi klinicznej i remisji podczas leczenia indukcyjnego i podtrzymującego. WED i.v. podawany co 8 tygodni nie różnił się istotnie od UST s.c. w dawce 90 mg co 8 tygodni, ale wykazywał lepsze korzyści netto. Skuteczność WED s.c. 108 mg Q2W była podobna do WED i.v. 300mg Q8W w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktach końcowych. INF w dawce 5 mg/kg miał większą skuteczność niż WED w odpowiedzi na indukcję i remisję,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>jednak korzyść ta nie utrzymywała się podczas leczenia podtrzymującego.</p> <p>Na podstawie wyników analizy pośredniej stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka wskazuje na wyższość WED w porównaniu z pozostałymi biologicznymi terapiami stosowanymi w leczeniu WZJG.</p>
<p>CADTH 2020</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: wysoka jakość przeglądu</p>	<p>Baza Medline All przez Ovid (od 1946 roku); Baza Embase przez Ovid (od 1974 roku); Baza PubMed;</p> <p>Szara literatura (nie opublikowana komercyjnie) została zidentyfikowana przez przeszukanie odpowiednich stron internetowych Agencji oceny technologii medycznych, stron związanych z ekonomiką zdrowia, wytycznych dotyczących praktyki klinicznej, rejestrów badań klinicznych, komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, recenzji leków i bezpłatnych baz danych.</p> <p>Dodatkowe materiały wyszukiwano przez Google. Poszukiwania zostały uzupełnione przeglądaniem bibliografii najważniejszych artykułów oraz kontaktami z odpowiednimi ekspertami. Ponadto skontaktowano się ze sponsorem leku w celu uzyskania informacji dotyczących niepublikowanych badań;</p>	<p>Ocena korzystnych i szkodliwych efektów działania wedolizumabu we wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź na leczenie, utratę odpowiedzi lub nietolerancję leczenia standardowego lub infliksymbem, inhibitorami TNF alfa.</p>	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 1 badanie. Nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących WED s.c. z aktywnym komparatorem.</p> <p>Na podstawie wyników autorzy wskazują, że wedolizumab s.c. jest skuteczniejszy niż placebo w utrzymaniu remisji klinicznej, trwałej odpowiedzi i wygojeniu błony śluzowej a także w poprawie jakości życia i wydajności pracy u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jednak nie wykazano lepszej skuteczności w przypadku utrzymania się remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu s.c jest podobna do wedolizumabu i.v., chociaż dane liczbowe nie pozwalają na stwierdzenie równoważności (ang <i>non-inferiority</i>) WED s.c i WED i.v.</p> <p>Autorzy wskazują, że jest mało prawdopodobne, aby zdarzenia niepożądane różniły się między WED s.c. a PLC, chociaż liczba zdarzeń jest nadal niewielka.</p> <p>Podkreślono, że wyniki trwającego długoterminowego badania dostarczą więcej informacji do oceny możliwych szkód i możliwości zastosowania interwencji. Obecnie trwa długoterminowe badanie rozszerzające <i>VISIBLE 1</i> mające na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji WED s.c. w leczeniu WZJG, a wyniki drugiej analizy okresowej wskazują, że nie wykryto nowych sygnałów</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data przeszukania baz: 17 grudnia 2019 roku (wstępne wyszukiwanie) oraz 15 kwietnia 2020 roku (aktualizacja).		dotyczących bezpieczeństwa w związku z długotrwałym leczeniem WED s.c.
D'Amico 2020	Cook: 4/5 (brak krytycznej analizy badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	Baza PubMed; Baza Embase; Baza Web of Science; Data przeszukania baz: luty 2020 r. ⁶⁰ Dodatkowo przeszukano listy referencyjne włączonych badań.	Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leków biologicznych w WZJG oraz analiza długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa zatwierdzonych leków biologicznych w celu określenia, w jaki sposób ich profil bezpieczeństwa może wpływać na decyzje terapeutyczne i modyfikować postępowanie w WZJG.	Według opinii eksperta długoterminowe bezpieczeństwo leków biologicznych jest zgodne z oczekiwaniami wynikającymi z badań krótkoterminowych i nie pojawiły się żadne główne, nowe obawy wynikające z dłuższej obserwacji. Doświadczenia, z rzeczywistej praktyki klinicznej są zgodne z danymi z badań klinicznych. Chociaż porównania są trudne, profile bezpieczeństwa nie są jednakowe dla różnych leków biologicznych. W ramach długoterminowej oceny bezpieczeństwa wedolizumabu analizowano dane z badania <i>GEMINI LTS</i> , wieloośrodkowego badania fazy III, do którego ogółem włączono 894 chorych na WZJG otrzymujących WED i.v. w dawce 300 mg. co 4 tygodnie. Mediana ekspozycji na lek wynosiła 43,0 miesięcy (zakres 1 dzień; 113,7 miesiąca). Większość zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniu miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (odpowiednio 18% i 50%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła wystąpiło u 28% chorych, bóle stawów u 17%, bóle brzucha u 12%, zakażenie górnych dróg oddechowych u 19%, a bóle głowy u 18% chorych. Zgodnie z protokołem, również zaostrzenie WZJG było uważane za zdarzenie niepożądane i wystąpiło w 36% przypadków

⁶⁰ W streszczeniu jako datę przeszukania baz wskazano maj 2020 roku natomiast w rozdziale opisującym metodykę przeglądu – luty 2020 roku, przyczyna rozbieżności nie jest znana

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>(105,2 na 1000 pacjento-lat). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowano u 4% chorych na WZJG, w tym jeden zgon związany z leczeniem. Ciężkie zakażenia wystąpiły w 7% chorych, nowotwory złośliwe u 6%, a reakcje związane z infuzją u 4%. Warto zauważyć, że nie odnotowano żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.</p> <p>Inne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w badaniu <i>VISIBLE 1</i>, w którym chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymali najpierw 6-tygodniową terapię WED i.v., a następnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kolejne 46 tygodni terapii WED i.v. lub WED s.c. lub placebo. Ogółem 77 (72,6%) i 41 (75,9%) chorych ukończyło fazę podtrzymującą otrzymując odpowiednio WED s.c. i WED i.v.</p> <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były podobne w przypadku obu dróg podawania. Poza pogorszeniem WZJG, najczęstszymi AE były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, niedokrwistość i infekcje górnych dróg oddechowych. AE związane z leczeniem wystąpiły u 26,4% chorych leczonych WED s.c. i 16% leczonych WED i.v. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia występowała częściej w grupie stosującej WED s.c. (10,4% chorych) w porównaniu z grupą otrzymującą WED i.v. (1,9% chorych), chociaż żadnego z przypadków nie uznano za ciężkie zdarzenie niepożądane. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zgłoszono u 9,4% i 13,0% chorych leczonych odpowiednio WED s.c. i WED i.v.</p> <p>Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa WED stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej są ograniczone. W badaniu opartym na kohorcie <i>ENEIDA</i>, hiszpańskim krajowym rejestrze IBD, 66% chorych z IBD (zarówno WZJG, jak i ChLC) kontynuowało leczenie WED po 12 miesiącach, a 49% po 24 miesiącach obserwacji, przy 27,6% odsetku przerwania leczenia. W tej samej kohorcie</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>wśród 508 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę WED, u 36 chorych (7,1%) wystąpiły 42 zdarzenia niepożądane, co doprowadziło do przerwania leczenia u 15 (2,9%). Należy podkreślić, że 332 chorych (65%) było leczonych jednocześnie lekami immunosupresyjnymi. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia występujące u 14 chorych, perforacje jelit u 2, rak okrężnicy u 1 chorego i zgon odnotowany u 2 chorych. Ze względu na fakt, że czas tych zdarzeń był zmienny (w dowolnym momencie po podaniu WED ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 10 miesięcy), niemożliwe było porównanie tych wyników z wynikami <i>GEMINI LTS</i>.</p>

7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 81.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		<i>Bhandari 2021</i>	<i>Jairath 2021</i>	<i>CADTH 2020</i>	<i>D'Amico 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK	Nie można odpowiedzieć
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE ⁶¹	TAK	NIE

⁶¹ W treści publikacji wskazano, że przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia w Tabeli S4 w suplemencie. Na stronie <https://www.tandfonline.com/> nie odnaleziono ww. suplementów z listą wykluczonych badań. W związku z powyższym nie przyznano punktu w tej domenie.

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		<i>Bhandari 2021</i>	<i>Jairath 2021</i>	<i>CADTH 2020</i>	<i>D'Amico 2020</i>
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE ⁶²	TAK	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE ⁶³	NIE ⁶⁴	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE ⁶⁵	TAK	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania

⁶² W treści publikacji wskazano, że przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych w Tabelach S5-S10 w suplementcie. Na stronie <https://www.tandfonline.com/> nie odnaleziono ww. suplementów z charakterystyką. W związku z powyższym nie przyznano punktu w tej domenie.

⁶³ Autorzy publikacji wskazują, że zastosowano narzędzie Cochrane do oceny ryzyka związane z błędem systematycznym. Nie przedstawiono jednak tej oceny w publikacji.

⁶⁴ W treści publikacji wskazano, że ryzyko związane z błędem systematycznym oceniono za pomocą narzędzia *The Cochrane Collaboration's Risk of Bias* i przedstawiono w Tabeli S11 w suplementcie. Na stronie <https://www.tandfonline.com/> nie odnaleziono ww. suplementu z charakterystyką. W związku z powyższym nie przyznano punktu w tej domenie.

⁶⁵ W treści publikacji wskazano, że przedstawiono szczegółową w charakterystykę badań włączonych Tabelach S5-S10 w suplementcie. Na stronie <https://www.tandfonline.com/> nie odnaleziono ww. suplementów z charakterystyką. W związku z powyższym nie przyznano punktu w tej domenie.

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		<i>Bhandari 2021</i>	<i>Jairath 2021</i>	<i>CADTH 2020</i>	<i>D'Amico 2020</i>
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	Nie ma zastosowania ⁶⁶	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	Nie ma zastosowania ⁶⁷	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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

⁶⁶ W ramach przeglądu włączono jedno badanie RCT, w związku z czym analiza heterogeniczności wyników nie ma zastosowania.

⁶⁷ Celem przeglądu było odnalezienie dowodów wyłącznie dla postaci podskórnej WED. Autorzy publikacji wskazali, że badanie *VISIBLE I* stanowi jedynę dostępne randomizowane badanie, w którym oceniano stosowanie WED s.c. jako terapii podtrzymującej u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w związku z czym przeprowadzenie ilościowej syntezy danych było niemożliwe. Zgodnie z wytycznymi AMSTAR, zamieszczonymi na stronie <https://amstar.ca/docs/AMSTAR%202-Guidance-document.pdf>, kluczową kwestią w ocenie tej domeny jest to, czy autorzy dołożyli wszelkich starań, aby zidentyfikować błąd publikacji poprzez głębsze i kompleksowe przeszukiwanie literatury (w razie potrzeby i zgodnie z kryteriami), wykazali świadomość prawdopodobnego wpływu błędu publikacji na ich interpretację i omówienie wyników oraz przeprowadzili analizy wrażliwości, aby określić, ile brakujących badań „zerowych” byłoby potrzebnych do unieważnienia uzyskanych przez nich wyników. Jako, że dla wnioskowanej populacji dostępne jest jedno badanie stwierdzono, że ocena tej domeny nie ma zastosowania.

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

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

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

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. *VISIBLE I*

VISIBLE I [CADTH 2020, Sandborn 2020, VISIBLE I protocol]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, typu *double-dummy*, fazy III.

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) oraz fazy przedłużonej, otwartej. Chorzy, którzy nie brali udziału w fazie otwartej (przedłużonej) badania, byli zobowiązani do odbycia wizyty dotyczącej bezpieczeństwa stosowanej terapii 18 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku oraz rozmowy telefonicznej (także dotyczącej bezpieczeństwa interwencji) 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. **W analizie nie uwzględniono wyników dla grupy leczonej wedolizumabem podawanym dożylnie.**

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 (plus placebo i.v. Q8W), dożylnie w dawce 300 mg co 8 tygodni (plus placebo s.c. Q2W) lub placebo (s.c. Q2W + IV Q8W). Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1:1, ze stratyfikacją ze względu na jednoczesne stosowanie 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. *interactive web response system*). 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;

Zaślepienie: podwójne, typu *double-dummy*;

Opis metody zaślepienia: ośrodki badawcze zaopatrywano w sposób zaślepiony w następujący lek: wedolizumab s.c. lub placebo w ampułko-strzykawce. Badany lek w formie płynnej dostarczano w ampułko-strzykawce z połączeniem ze sobą blokadą i tłokiem, zapakowanej w składane pudełko lub pudełko tekturowe. Zaślepienie utrzymano za pomocą IWRS. Dodatkowo cały personel ośrodka badawczego, z wyjątkiem farmaceuty lub wyznaczonej apteki, był zaślepiony na przydział leczenia na czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie między ramionami badania chorzy w pierwszej grupie otrzymywali WED s.c. Q2W + PLC i.v. co 8 tygodni, chorzy w drugiej grupie otrzymywali WED i.v. co 8 tygodni + PLC s.c. Q2W, a chorzy w trzeciej grupie otrzymywali PLC s.c. Q2W + PLC i.v. co 8 tygodni;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 475 (77,4%) spośród 614 chorych, w tym:

- w fazie badań przesiewowych utracono łącznie 231 (37,6%) chorych spośród 614 ocenianych pod kątem kwalifikowalności do badania, w tym 192 (31,3%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 14 (2,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (1,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń przed rozpoczęciem leczenia / zdarzeń niepożądanych, 3 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu znaczącego naruszenia protokołu badania oraz 13 (2,1%) z powodów innych niż wymienione;
- w otwartej fazie indukcji utracono łącznie 167 (43,3%) chorych spośród 383, w tym 30 (7,8%) chorych, którzy przegrali trwale udział w badaniu;
- w randomizowanej fazie podtrzymania utracono łącznie 77 (35,6%) chorych spośród 216, w tym:
 - w grupie WED s.c. utracono 29 (27,4%) chorych (którzy trwale przegrali stosowanie leku) spośród 106, w tym: 18 (17,0%) z powodu braku skuteczności terapii, 5 (4,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń przed rozpoczęciem leczenia / zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,9%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu, z powodu ciąży i z powodu znaczącego naruszenia protokołu badania oraz 3 (2,8%) z powodów innych niż wymienione;
 - w grupie WED i.v. utracono 13 (24,1%) chorych (którzy trwale przegrali stosowanie leku) spośród 54, w tym: 6 (11,1%) z powodu braku skuteczności terapii, 4 (7,4%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (3,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń przed rozpoczęciem leczenia / zdarzeń niepożądanych i 1 (1,9%) z powodu znaczącego naruszenia protokołu badania;
 - w grupie PLC utracono 35 (62,5%) chorych (którzy trwale przegrali stosowanie leku) spośród 56, w tym: 28 (50,0%) z powodu braku skuteczności terapii, 5 (8,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń przed

VISIBLE I [CADTH 2020, Sandborn 2020, VISIBLE I protocol]

rozpoczęciem leczenia / zdarzeń niepożądanych, 1 (1,8%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (1,8%) z powodu innego niż wymienione;

Skala Jadad: 5/5;

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. 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: 141 ośrodków w 29 krajach;

Okres obserwacji: 52 tygodnie⁶⁸;

Analiza statystyczna: 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. W pierwszej kolejności testowano pierwszorzędowy punkt końcowy, po wykazaniu istotnej statystycznie różnicy rozpoczynano testowanie drugorzędowych punktów końcowych, w kolejności: poprawa endoskopowa, trwała odpowiedź kliniczna, trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Odsetek chorych, którzy osiągnęli poszczególne punkty końcowe skuteczności porównano między ramionami przy użyciu testu Cochrań-Mantela-Haenszela, skorygowanego o czynniki stratyfikacji zastosowane podczas randomizacji chorych do grup badawczych lub dokładnego testu Fishera, jeśli liczba chorych z remisją w grupie WED s.c. lub PLC wynosiła ≤ 5 . W przypadku dychotomicznych punktów końcowych każdy chory z brakującymi informacjami do określenia statusu punktu końcowego był uznawany za nieodpowiadającego na terapię. Brakujące dane dla ciągłych punktów końcowych zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-80 r.ż.;
- rozpoznanie aktywnego WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego postawione co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania na podstawie dowodów klinicznych i endoskopowych oraz potwierdzone raportem histopatologicznym;
- wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2 w ciągu 10 dni przed pierwszą dawką badanego leku⁶⁹;
- zmiany chorobowe występujące na odcinku wynoszącym co najmniej 15 cm i rozciągające się proksymalnie do odbytu;
- niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na co najmniej 1 inny lek, należący do grupy kortykosteroidów[^], immunomodulatorów^{^^} lub anty-TNF^{^^^};
- zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez cały czas trwania badania i przez 18 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku 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);

⁶⁸ w badaniu wyszczególniono fazę badań przesiewowych (4 tygodnie), otwartą fazę indukcji (6 tygodni, w tygodniu 0. i 2. wszyscy chorzy otrzymali wedolizumab i.v.), fazę przedłużenia leczenia (46 tygodni, do tygodnia 52), fazę obserwacji do 68. tygodnia (18 tygodni po ostatniej dawce badanego leku)

⁶⁹ badanie endoskopowe można przeprowadzić w okresie przesiewowym (dzień -10 do dnia -5, aby umożliwić centralny odczyt przed pierwszą dawką w tygodniu 0)

VISIBLE I [CADTH 2020, Sandborn 2020, VISIBLE I protocol]

- w przypadku stwierdzenia występowania raka jelita grubego w wywiadzie rodzinnym, zwiększonego ryzyka raka jelita grubego w wywiadzie, wieku >50 r.ż. lub innych znanych czynników ryzyka wymagane było monitorowanie chorego pod kątem wystąpienia raka jelita grubego;

Kryteria wykluczenia:

- ropień w jamie brzusznej, toksyczne rozdęcie okrężnicy, 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;
- podejrzewane lub potwierdzone rozpoznanie zapalenia jelit Crohna, nieokreślonego zapalenia okrężnicy, niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, popromiennego zapalenia okrężnicy, choroby uchyłkowej związanej z zapaleniem okrężnicy lub mikroskopowego zapalenia okrężnicy;
- obecnie wymagana lub przewiduje się, że będzie wymagana interwencja chirurgiczna w przypadku WZJG w trakcie badania;
- stosowanie jakichkolwiek terapii antyintegrynowych (np. wedolizumab, natalizumab, efalizumab, etrolizumab i AMG 181), przeciwciał przeciwko MAdCAM-1 lub rytuksymabu w wywiadzie;
- stosowanie jakichkolwiek leków biologicznych w ciągu 60 dni lub 5 okresów półtrwania badania przesiewowego (w zależności od tego, który okres trwał dłużej) w wywiadzie;
- 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 trwał dłużej) w wywiadzie, z wyjątkiem tych wyszczególnionych w protokole badania;
- 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 C⁷⁰;
- wrodzony lub nabyty niedobór odporności (np. zwykły zmienny niedobór odporności, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV], przeszczepieni narządu);
- zastosowanie miejscowe (doodbytnicze) leczenie kwasem 5-aminosalicylowym (5-ASA) lub wlewami / czopkami kortykosteroidowymi w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku;
- 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)⁷¹;
- 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 czasie trwania 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 podstawnocomórkowego 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);
- nadużywanie narkotyków (definiowane jako jakiegokolwiek nielegalne używanie narkotyków) lub historia nadużywania alkoholu w ciągu 1 roku przed badaniem przesiewowym.

Dane demograficzne⁷²

⁷⁰Do badania można było włączyć 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)

⁷¹ do badania można włączyć osoby z udokumentowaną, uprzednio leczoną gruźlicą z ujemnym wynikiem testu QuantiFERON

⁷² dane przedstawiono dla populacji włączonej do fazy podtrzymania

VISIBLE I [CADTH 2020, Sandborn 2020, VISIBLE I protocol]			
Parametr	WED s.c.	PLC	
Liczba chorych	106	56	
Mężczyźni, n (%)	65 (61,3)	34 (60,7)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,1 (13,1)	39,4 (11,7)	
Grupa wiekowa, n (%)	<35 r.ż.	49 (46,2)	21 (37,5)
	≥35 r.ż. i <65 r.ż.	51 (48,1)	32 (57,1)
	≥65 r.ż.	6 (5,7)	3 (5,4)
Rasa, n (%)	Biała	92 (86,8)	42 (75,0)
	Azjatycka	14 (13,2)	13 (23,2)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	9 (8,5)	9 (16,1)
	Europa Zachodnia / Północna	10 (9,4)	6 (10,7)
	Europa Centralna	51 (48,1)	19 (33,9)
	Europa Wschodnia	17 (16,0)	8 (14,3)
	Afryka / Azja / Australia	16 (15,1)	13 (23,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	71,6 (17,2)	74,0 (20,9)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	11 (10,4)	0 (0,0)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	8,0 (6,2)	7,4 (7,1)	
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	6 (5,7)	5 (8,9)
	≥1 rok i <3 lata	16 (15,1)	14 (25,0)
	≥3 lata i <7 lat	37 (34,9)	16 (28,6)
	≥7 lat	47 (44,3)	21 (37,5)
Nasilenie choroby na początku badania, n(%)	Umiarkowane	46 (43,4)	20 (35,7)
	Ciężkie	60 (56,6)	36 (64,3)
Klasyfikacja Mayo, n (%)	Zmiany zapalne o małym nasileniu (<6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zmiany zapalne o umiarkowanym nasileniu (6-8)	46 (43,4)	20 (35,7)
	Zmiany zapalne o ciężkim nasileniu (9-12)	60 (56,6)	36 (64,3)
Ocena w skali Mayo, mediana (min, max)	Na początku badania	9,0 (6; 12)	9,0 (6; 11)
	W 6. tygodniu badania	3,5 (0; 8)	4,0 (0; 7)
Stężenie albuminy, mediana (min, max) [g/l]	Na początku badania	42,5 (33; 53)	43,0 (35;49)
	W 6. tygodniu badania	45,0 (35; 53)	44,0 (36; 51)
Kalprotektyna w kale, n (%)	≤250 µg/g	9 (8,5)	5 (8,9)
	>250 i ≤500 µg/g	6 (5,7)	7 (12,5)
	>500 µg/g	87 (82,1)	44 (78,6)
	Na początku badania	1735 (42; 15696)	1554 (30; 13620)

VISIBLE I [CADTH 2020, Sandborn 2020, VISIBLE I protocol]			
Stężenie kalprotektyny w kale, mediana (min, max) [µg/g]	W 6. tygodniu badania	431 (10; 76800)	917 (14; 43503)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytница i esica	15 (14,2)	7 (12,5)
	Postać lewostronna	46 (43,4)	24 (42,9)
	Postać rozległa	7 (6,6)	4 (7,1)
	Cała okrężnica	37 (34,9)	21 (37,5)
Upřednio stosowane leczenie*, n (%)	Immunomodulatory (wyłącznie)	6 (5,7)	1 (1,8)
	Glikokortykosteroidy (wyłącznie)	28 (26,4)	22 (39,3)
	Glikokortykosteroidy i immunomodulatory	71 (67,0)	32 (57,1)
	Anty-TNF	40 (37,7)	20 (35,7)
Jednoczesne stosowanie doustnych kortykosteroidów**, n (%)		45 (42,5)	24 (42,9)
Dawka jednocześnie stosowanych kortykosteroidów, mediana (min, max) [mg]		20,0 (11,3; 25,0)/N=45	20,0 (10,0; 20,0)/N=24
Manifestacje pozajelitowe, n (%)		13 (12,3)	5 (8,9)
Remisja kliniczna po 6 tygodniach terapii, n (%)	Tak	47 (44,3)	25 (44,6)
	Nie	59 (55,7)	31 (55,4)
Status anty-TNF, n(%)	Niepowodzenie leczenia	39 (36,8)	19 (33,9)
	Chorzy nieleczeni	67 (63,2)	37 (66,1)
Niepowodzenie leczenia anty-TNF, n (%)	Niewłaściwa odpowiedź	21 (19,8)	9 (16,1)
	Utrata odpowiedzi	17 (16,0)	8 (14,3)
Niepowodzenie leczenia immunomodulatorem, n (%)	Tak	43 (40,6)	17 (30,4)
	Nie	34 (32,1)	16 (28,6)
	Nietolerancja	13 (12,3)	4 (7,1)
Niepowodzenie leczenia kortykosteroidami, n (%)	Tak	53 (50,0)	28 (50,0)
	Nie	46 (43,4)	26 (46,4)
	Niewłaściwa odpowiedź	14 (13,2)	5 (8,9)
	Nawrót objawów po zmniejszeniu dawki	6 (5,7)	4 (7,1)
Niepowodzenie leczenia immunomodulatorem i anty-TNF, n (%)	Tak	21 (19,8)	12 (21,4)
	Nie	13 (12,3)	5 (8,9)
Terapia, która dała upřednio najgorszą odpowiedź, n (%)	Anty-TNF	40 (37,7)	20 (35,7)
	Immunomodulatoru (ale nie anty-TNF)	22 (20,8)	5 (8,9)
	Glikokortykosteroidy (wyłącznie)	23 (21,7)	13 (23,2)

VISIBLE I [CADTH 2020, Sandborn 2020, VISIBLE I protocol]

INTERWENCJA

Interwencja badana: po 28-dniowym okresie badań przesiewowych chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymali otwarte leczenie indukcyjne 300 mg wedolizumabu dożylnie w tygodniu 0 i 2. Chorzy z odpowiedzią kliniczną w 6. tygodniu zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego (od 6. do 50. tyg.) wedolizumabem podskórnie (108 mg wedolizumabu podskórnie co 2 tygodnie wraz z dożylnym placebo co 8 tygodni).

Interwencja kontrolna: po 28-dniowym okresie badań przesiewowych chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymali otwarte leczenie indukcyjne 300 mg wedolizumabu dożylnie w tygodniu 0 i 2. Chorzy z odpowiedzią kliniczną w 6. tygodniu zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego (od 6. do 50. tyg.) wedolizumabem dożylnym (300 mg co 8 tygodni wraz z podskórnym placebo co 2 tygodnie), lub placebo (placebo podskórne co 2 tygodnie i placebo dożylne co 8 tygodni).

Chorzy, którzy nie wzięli udziału w przedłużeniu badania (w tym chorzy wykluczeni i osoby, które nie zareagowały na leczenie w 14 tygodniu), i którzy zakończyli wizytę bezpieczeństwa 18 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku mogli wziąć udział w telefonicznym badaniu uzupełniającym dotyczącym bezpieczeństwa 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku.

Leczenie wspomagające: dozwolone było jednoczesne leczenie doustną mesalaminą (pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 2 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku), azatiopryną (pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 8 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku), 6-merkaptopuryną (pod warunkiem był stabilny przez 8 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku) lub doustnymi kortykosteroidami (stabilna dawka prednizonu ≤ 30 mg/dobę lub budezonidu ≤ 9 mg/dobę lub ekwiwalentu; pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku, jeśli rozpoczęto leczenie, lub przez 2 tygodnie przed, jeśli dawka została zmniejszona).

Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu konieczne było stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów, przy dawkach prednizonu >10 mg/dobę (lub ekwiwalentu) zmniejszanych w tempie 5 mg/tydzień do osiągnięcia dawki 10 mg/dobę, a dawek prednizonu ≤ 10 mg/dobę (lub ekwiwalentu) zmniejszane z szybkością 2,5 mg/tydzień do zakończenia leczenia. Chorzy, którzy nie tolerowali stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów bez nawrotu objawów klinicznych, mogli ponownie zwiększyć dawkę kortykosteroidów do dawki wyjściowej (tydzień 0), pod warunkiem, że stopniowe zmniejszanie dawki ponownie rozpoczęto w ciągu 2 tygodni. Chorzy, którzy konsekwentnie nie mogli zmniejszać dawki, zostali wycofani z badania.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- **pierwszorzędowe:**
 - remisja kliniczna;
- **drugorzędowe:**
 - wygojenie błony śluzowej;
 - trwała remisja kliniczna;
 - trwała odpowiedź kliniczna;
 - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- **dodatkowe:**
 - remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo (w tym remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt i wizyty w 52 tyg.);
 - remisja endoskopowa;
 - remisja histologiczna;
 - minimalna aktywność histologiczna;
 - stężenie kalprotektyny w kale;
 - średnia zmiana dawki kortykosteroidów;
 - jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

VISIBLE I [CADTH 2020, Sandborn 2020, VISIBLE I protocol]

- punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki;
- remisji klinicznej i wygojenia błony śluzowej wg kwartyli stężenia wedolizumabu;
- danych z wykresu dot. jakości życia tj. średniego wyniku wg IBDQ, EQ-5D oraz WPAI-UC w danym punkcie czasowym (przedstawiono zmianę wyniku w 52. tyg. względem wartości początkowych oraz różnicę zmian wyniku między grupami);
- częstości występowania przeciwciał przeciwko WED;
- analizy wrażliwości wg *EMA 2020*;
- bezpieczeństwa w subpopulacjach;
- danych immunologicznych;
- parametrów laboratoryjnych.

*dane zebrano za pomocą elektronicznych formularzy zgłoszeń przypadków

**dane dotyczące stosowania kortykosteroidów zebrano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej w momencie randomizacji chorych

^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 próbach (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 choroby w ciągu 3 miesięcy od zaprzestania stosowania sterydów

^^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) 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

^^^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) lub adalimumabu (co najmniej 160 mg w dniu 1 i 80 mg w dniu 15), lub golimumabu (co najmniej 200 mg w tygodniu 0 i 100 mg w tygodniu 2) 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

7.7.2. VISIBLE OLE

VISIBLE OLE [EMA 2020] ⁷³
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy IIIb.</p> <p>Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymywali WED s.c. w dawce 108 mg. W badaniu chorych podzielono na dwie kohorty: kohortę A, która stosowała WED s.c. w dawce 108 mg Q2W oraz kohortę B, która stosowała WED s.c. w dawce 108 mg QW.</p> <p>Do badania <i>VISIBLE OLE</i> kwalifikowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>chorych zrandomizowanych, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE 1</i></u> – chorzy, którzy otrzymali WED i.v. podczas indukcji, uzyskali odpowiedź na leczenie w 6 tyg. badania, a następnie zostali zrandomizowani do fazy przedłużonej do grupy: WED i.v. 300 mg Q8W, WED s.c. 108 mg Q2W lub PLC oraz ukończyli 52 tyg. badania <i>VISIBLE 1</i>. Chorzy, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE 1</i>, mogli wziąć udział w trwającym otwartym badaniu podczas którego otrzymywali WED s.c. w dawce 108 mg Q2W. Jeśli wystąpiło pogorszenie choroby, dawka WED została zwiększona do 108 mg QW; • <u>chorych zrandomizowanych, którzy doświadczyli pogorszenia choroby w czasie badania <i>VISIBLE 1</i></u> – chorzy, którzy otrzymali WED i.v. podczas indukcji, uzyskali odpowiedź na leczenie w 6 tyg. badania, a następnie zostali zrandomizowani do fazy przedłużonej do grupy: WED i.v. 300 mg Q8W, WED s.c. 108 mg Q2W lub PLC. Następnie chorzy zostali wycofani z badania między 6. a 52. tyg. z powodu nasilenia się choroby lub konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Podczas przedłużenia badania <i>VISIBLE 1</i> chorzy otrzymywali WED s.c. 108 mg QW; • <u>chorych niezrandomizowanych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14 tyg.</u> – chorzy uczestniczący w badaniu <i>VISIBLE 1</i>, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6 tygodniu, otrzymali trzecią dawkę WED i.v. 300 mg w 6 tygodniu. Spośród chorych, którzy otrzymali trzecią dawkę WED i.v. 300 mg w 6. tygodniu 79,7% (114/143) uzyskało odpowiedź kliniczną w 14. tygodniu. Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 14. tygodniu, mogli wziąć udział w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać WED s.c. 108 mg Q2W. Jeśli wystąpiło pogorszenie choroby, dawka WED została zwiększona do 108 mg QW. <p>W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie dane dla podgrupy chorych na WZJG stosujących WED s.c. zgodnie ze schematem wskazanym w ChPL⁷⁴;</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 66 (23,0) chorych z 287 (data odjęcia danych 31 maja 2018 r.), w tym 39 (13,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, 13 (4,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 8 (2,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń przed rozpoczęciem leczenia/zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, z powodu ciąży oraz z powodu wystąpienia leukopenii lub limfopenii oraz 3 (1,0%) z powodów innych niż wymienione;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analiza zmiennych dotyczących skuteczności jest prowadzona w pełnym zestawie analiz (FAS, ang. <i>full analysis set</i>), zdefiniowanym jako wszyscy włączeni chorzy z WZJG z badania <i>VISIBLE 1</i> i wszyscy włączeni chorzy z ChLC z badania <i>VISIBLE 2</i>;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Takeda;</p> <p>Liczba ośrodków: 307 ośrodków w 33 krajach;</p>

⁷³ Dane uzupełniono o informacje zawarte na stronie clinicaltrials.gov (badanie NCT02620046) oraz clinicaltrialsregister.eu (badanie 2015-000482-31)

⁷⁴ W ramach analizy uwzględniono wyniki dla kohorty A, stosującej schemat WED s.c. Q2W, który jest zgodna ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL

VISIBLE OLE [EMA 2020]⁷⁵
<p>Okres obserwacji: badanie trwające, z okresem obserwacji maksymalnie do 5 lat⁷⁵, część danych przedstawiono dla analizy okresowej dla daty odcięcia 31 maja 2018 r.</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-80 r.ż.; • wcześniejszy udział w badaniu <i>VISIBLE 1</i> lub <i>VISIBLE 2</i> (możliwe było włączenie chorych, którzy wycofali się na wczesnym etapie z badania <i>VISIBLE 1</i> lub <i>VISIBLE 2</i>, z powodu niepowodzenia leczenia w fazie podtrzymania (tj. na podstawie nasilenia choroby lub konieczności zastosowania leków doraźnych od 14 tygodnia terapii); • dobra tolerancja na badany lek według opinii badacza; • u chorych z rakiem jelita grubego w wywiadzie rodzinnym, zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego w wywiadzie, w wieku >50 r.ż. lub z innymi znanymi czynnikami ryzyka wymagane było monitorowanie pod kątem wystąpienia raka jelita grubego; • w przypadku trwającego >8 lat rozległego zapalenia jelita grubego lub zajęcia całej okrężnicy, lub trwającego >12 lat lewostronnego zapalenia jelita grubego należało udokumentować, że kolonoskopia kontrolna została wykonana w ciągu 12 miesięcy od pierwszej wizyty przesiewowej w badaniu <i>VISIBLE 1</i> lub <i>VISIBLE 2</i>; • dopuszczalne było stosowanie terapeutycznych dawek następujących leków, pod warunkiem, że dawka była stabilna przez cały czas trwania kwalifikującego do udziału w niniejszym badaniu badania z podwójnie ślełą próbą: <ul style="list-style-type: none"> • doustne związki 5-ASA; • doustne leczenie kortykosteroidami (prednizon lub równoważny steroid w dawce ≤30 mg/dobę, budezonid w dawce ≤9 mg/dobę); • probiotyki; • leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid, difenoksylat z atropiną) do zwalczania przewlekłej biegunki; • antybiotyki stosowane w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit (np. cyprofloksacyna, metronidazol); • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna, pod warunkiem, że chory otrzymywał ten lek podczas wcześniejszego udziału w badaniu <i>VISIBLE 1</i> lub <i>VISIBLE 2</i>; • metotreksat, pod warunkiem, że chory otrzymywał ten lek podczas wcześniejszego udziału w badaniu <i>VISIBLE 2</i>; • dopuszczone było włączenie chorych, u których podczas udziału w badaniach <i>VISIBLE 1</i> lub <i>VISIBLE 2</i> stwierdzono brak odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu, przez co nie zostali zrandomizowani do fazy leczenia podtrzymującego, ale uzyskali odpowiedź kliniczną w 14. tygodniu po otrzymaniu trzeciego wlewu dożylnego wedolizumabu (w fazie otwartej badania). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja chirurgiczna związana z WZJG lub ChLC w trakcie lub po udziale w badaniu <i>VISIBLE 1</i> lub <i>VISIBLE 2</i> lub istnienie prawdopodobieństwa, że w dowolnym momencie w trakcie badania <i>VISIBLE OLE</i> chory będzie wymagał interwencji chirurgicznej z powodu nieswoistego zapalenia jelit; • przewlekłe lub ciężkie zakażenie lub jakiegokolwiek nowe, niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia sercowo-naczyniowe, płucne, wątrobowe, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, moczowo-płciowe, hematologiczne, koagulacyjne, immunologiczne, endokrynologiczne / metaboliczne, neurologiczne, onkologiczne lub inne schorzenia powstałe podczas lub po wcześniejszych badaniach na WED, które zdaniem badacza mogłyby wpływać na wyniki badania lub zagrozić bezpieczeństwu chorego; • wycofanie się z badania <i>VISIBLE 1</i> lub <i>VISIBLE 2</i> z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem;

⁷⁵ W badaniu VISIBLE OLE czas trwania leczenia WED s.c. będzie różny dla poszczególnych chorych, zależnie od uzyskiwanych korzyści klinicznych, ale będzie on wynosił maksymalnie 5 lat, przy czym uczestnicy odbędą ostatnią wizytę dotyczącą bezpieczeństwa 18 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki WED s.c. Dodatkowo, po zakończeniu badania/wycofaniu się chorego, uczestnicy wezmą udział w 6-miesięcznej (licząc od podania ostatniej dawki badanego leku) ankiecie uzupełniającej; planowana data zakończenia badania to 10.02.2022 r.

VISIBLE OLE [EMA 2020]⁷³			
<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowania zatwierdzonych lub badanych terapii, w tym: antyintegryny (np. natalizumab, efalizumab, etrolizumab, AMG 181) lub przeciwciał przeciwko MAdCAM1 lub rytuksymabu; nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wedolizumabu; wszelkie żywe szczepienia w ciągu 30 dni przed podaniem WED s.c.; brak chęci lub niezdolność do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub brak opiekuna (zdefiniowanego jako pełnoletnia osoba prawna), który wstrzykiwałby badany lek; 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 włączeniem do badania oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i>, który był odpowiednio leczony i który nie nawrócił przez co najmniej 3 lata przed włączeniem do badania. W przypadku nowotworu z odległą historią (np. >10 lat od zakończenia leczenia bez nawrotu) każdy przypadek powinien być rozpatrywany na podstawie charakteru nowotworu i zastosowanej terapii i powinien zostać omówiony ze sponsorem indywidualnie dla każdego przypadku przed rejestracją; wszelkie poważne zaburzenia neurologiczne, w tym udar, stwardnienie rozsiane, guz mózgu lub choroby neurodegeneracyjnej z demielinacją; pozytywne wyniki listy kontrolnej dotyczącej występowania subiektywnych objawów postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii przed podaniem badanego leku. 			
Dane demograficzne⁷⁶			
Parametr		Populacja całkowita⁷⁷	WED s.c.⁷⁸ → WED s.c.
Liczba chorych		287	89
Uprzednie leczenie, n (%)	Chorzy z odpowiedzią w 14. tygodniu	107 (37,3)	0 (0,0)
	PLC	52 (18,1)	0 (0,0)
	WED s.c.	89 (31,0)	89 (100,0)
	WED i.v.	39 (13,6)	0 (0,0)
Przedwczesne zakończenie poprzedniego badania⁷⁹, n (%)		57 (19,9)	21 (23,6)
Zakończenie poprzedniego badania w tygodniu 52., n (%)		123 (42,9)	68 (76,4)
Zakończenie badanie VISIBLE OLE, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)
Uczestnictwo w trwającym badaniu VISIBLE OLE, n (%)		221 (77,0)	73 (82,0)
Przedwczesne zakończenie badania VISIBLE OLE, n (%)		66 (23,0)	16 (18,0)

⁷⁶ Dane przedstawiono na podstawie dokumentu *Assesment report* wydanego przez EMA [EMA 2020], w którym przedstawiono dane dla podgrupy chorych na WZJG (analiza okresowa w populacji FAS dla daty odcięcia 31 maja 2018 r.), dane demograficzne przedstawiono dla wszystkich chorych biorących udział w przedłużeniu badania oraz podgrupy chorych kontynuujących stosowanie WED s.c.

⁷⁷ Populacja całkowita N=287 obejmuje chorych, którzy w ramach badania *VISIBLE I* stosowali PLC, WED i.v. lub WED s.c. (mogli to być chorzy, którzy zakończyli badanie *VISIBLE I* lub przerwali leczenie przed zakończeniem badania nazwani odpowiednio *randomized completers subjects* i *randomized early terminators subjects*), a także chorych niezrandomizowanych po okresie indukcji, którzy otrzymali dodatkową dawkę WED i.v. i u których wystąpiła odpowiedź na leczenie WED i.v.

⁷⁸ WED s.c. w fazie podtrzymania w ramach badania *VISIBLE I*

⁷⁹ w tym chorzy zrandomizowani, którzy przerwali udział w badaniu między 6., a 52. tygodniem podczas fazy podtrzymania

VISIBLE OLE [EMA 2020] ⁷³			
Przyczyna przedwczesnego zakończenia badania VISIBLE OLE, n (%)	Zdarzenia niepożądane przed i w trakcie leczenia	8 (2,8)	1 (1,1)
	Utrata z okresu obserwacji	1 (0,3)	1 (1,1)
	Dobrowolne wycofanie zgody na udział w badaniu przez chorego	13 (4,5)	2 (2,2)
	Cięża	1 (0,3)	1 (1,1)
	Brak skuteczności leczenia	39 (13,6)	9 (10,1)
	Leukopenia lub limfopenia	1 (0,3)	1 (1,1)
	Inna	3 (1,0)	1 (1,1)
Wynik kwestionariusza IBDQ na początku badania	Średnia (SD)	b/d	120,00 (32,619)/N=68
	Mediana (min, max)		119,00 (53,3; 201,0)/N=68
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: wszyscy chorzy otrzymywali WED s.c. w dawce 108 mg. W badaniu chorych podzielono na dwie kohorty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta A otrzymująca WED s.c. w dawce 108 mg Q2W; • kohorta B otrzymująca WED s.c. w dawce 108 mg QW. <p>Interwencja kontrolna: n/d;</p> <p>Leczenie wspomagające: dopuszczane było stosowanie terapeutycznych dawek następujących leków, pod warunkiem, że dawka była stabilna przez cały czas trwania kwalifikującego do udziału w niniejszym badaniu badania z podwójnie ślełą próbą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne związki 5-ASA; • doustne leczenie kortykosteroidami (prednizon lub równoważny steroid w dawce ≤30 mg / dobę, budezonid w dawce ≤9 mg/dobę); • probiotyki; • leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid, difenoksylat z atropiną) do zwalczania przewlekłej biegunki; • antybiotyki stosowane w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit (np. cyprofloksacyna, metronidazol); • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna, pod warunkiem, że chory otrzymywał ten lek podczas wcześniejszego udziału w badaniu VISIBLE 1 lub VISIBLE 2; • metotreksat, pod warunkiem, że chory otrzymywał ten lek podczas wcześniejszego udziału w badaniu VISIBLE 2; 			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe oceniane w populacji innej niż docelowa (chorzy na ChLC); • punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki; • z <i>ab. konf. Vermeire 2020</i> nie ekstrahowani wyników dotyczących bezpieczeństwa, ponieważ jako nadrzędne źródło danych dla bezpieczeństwa przyjęto <i>dokument EMA</i> (w abstrakcie nie przedstawiono informacji o dacie odciążenia danych czy czasie ekspozycji na lek). 			

7.7.3. GEMINI I

GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, wieloośrodkowe (kohorta 1). Dodatkowo, aby spełnić wymagania dotyczące wielkości próby w czasie fazy leczenia podtrzymującego, do badania zakwalifikowano dodatkowo chorych do kohorty 2. Chorzy stosowali wedolizumab w taki sam sposób, jak chorzy z kohorty 1., jednak leczenie nie było zaślepiione. **W analizie nie uwzględniono wyników dla grup leczonych wedolizumabem w dawce co 4 tyg. w czasie leczenia podtrzymującego.**

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

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

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

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

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

Zaślepienie:

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

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

Opis utraty chorych z badania:

Indukcja:

Kohorta 1:

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

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

Kohorta 2:

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

GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014]

Leczenie podtrzymujące:

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

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

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals;

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

Okres obserwacji: 52 tygodnie;

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

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-80 lat;
- aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania;
- wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2 w czasie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia;
- zmiany chorobowe występujące na odcinku wynoszącym co najmniej 15 cm od brzegu odbytu;
- udokumentowane wystąpienie w ciągu 5 lat poprzedzających kwalifikację do badania niepowodzenia (brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych) co najmniej jednej z terapii wskazanych poniżej:
 - glikokortykosteroidy*;
 - leki immunosupresyjne (azatiopryna $\geq 1,5$ mg/kg, 6-merkaptopuryna $\geq 0,75$ mg/kg) (**);
 - inhibitory TNF-alfa (infliksymab) (***)

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

Kryteria wykluczenia:

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

Dane demograficzne

Indukcja – populacja ogólna

Parametr	Kohorta 1		Kohorta 2
	WED	PLC/PLC	WED

GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014]				
Liczba chorych		225	149	521
Mężczyźni, n (%)		132 (58,7)	92 (61,7)	301 (57,8)
Rasa biała, n (%)		183 (81,3)	115 (77,2)	436 (83,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		40,1 (13,1)	41,2 (12,5)	40,1 (13,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		72,4 (17,1)	72,4 (17,6)	74,2 (19,3)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		12 (5,3)	11 (7,4)	32 (6,1)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		68 (30,2)	50 (33,6)	167 (32,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,1 (5,1)	7,1 (7,2)	7,2 (6,6)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,5 (1,8)	8,6 (1,7)	8,6 (1,8)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD) [#]		6,0 (1,6)	6,1 (1,5)	6,0 (1,6)
Wynik IBDQ ^{##} , średnia (SD)		125 (35)	126 (34)	121 (32)
Stężenie kalprotektyny, mediana (rozstęp ćwiartkowy)/N [µg/g]		1112 (449; 2931)/ 213	1006 (333; 2943)/ 139	782 (331; 1594)/505
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica	25 (11,1)	22 (14,8)	69 (13,2)
	Postać lewostronna	92 (40,9)	59 (39,6)	188 (36,1)
	Proksymalne do zagięcia śledzionowego okrężnicy	25 (11,1)	18 (12,1)	66 (12,7)
	Cała okrężnica	83 (36,9)	50 (33,6)	198 (38,0)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	79 (35,1)	58 (38,9)	195 (37,4)
	Jedynie leki immunosupresyjne	28 (12,4)	18 (12,1)	113 (21,7)
	Glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne	47 (20,9)	26 (17,4)	76 (14,6)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	71 (31,6)	47 (31,5)	137 (26,3)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg]		20 (10,0; 25,0)	20 (10,0; 30,0)	20 (10,0; 30,0)
Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		95 (42,2)	73 (49,0)	263 (50,5)
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Ogółem	82 (36,4)/225	63 (42,3)/149	222 (42,6)/521
	Niewystarczająca odpowiedź	44 (53,7)/82	29 (46,0)/63	103 (46,4)/222
	Utrata odpowiedzi	32 (39,0)/82	26 (41,3)/63	83 (37,4)/222
	Nietolerancja	6 (7,3)/82	8 (12,7)/63	36 (16,2)/222
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		125,2 (19,6)	123,7 (19,6)	124,9 (119,5)
Liczba białych krwinek, średnia (SD) x10 ⁹ /l		8,2 (3,1)	8,7 (3,3)	8,6 (3,2)
Leczenie podtrzymujące – populacja ogólna				
Parametr	Kohorta 1			Kohorta 2
	WED co 8 tyg.	WED co 4 tyg.	WED/PLC	WED co 4 tyg.

GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014]					
Liczba chorych		122	125	126	373
Mężczyźni, n (%)		70 (57,4)	68 (54,4)	69 (54,8)	226 (60,6)
Rasa biała, n (%)		104 (85,2)	101 (80,8)	101 (80,2)	313 (83,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,0 (13)	38,6 (14)	40,3 (14)	40,3 (13)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		78,2 (19)	71,8 (17)	74,7 (20)	72,4 (18)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		7 (5,7)	8 (6,4)	8 (6,3)	21 (5,6)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		33 (27,0)	35 (28,0)	31 (24,6)	136 (36,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,2 (5)	7,6 (7)	7,8 (7)	6,5 (6)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,4 (1,8)	8,3 (1,7)	8,4 (1,8)	8,7 (1,8)
Ocena w skali Mayo, mediana (min, max)		8 (4; 12)	8 (5; 12)	8 (5; 12)	9 (3; 12)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)		5,9 (1,7)	5,8 (1,5)	5,9 (1,6)	6,2 (1,6)
Wynik IBDQ ^{##} , średnia (SD)		125 (34)	124 (34)	122 (34)	120 (31)
Stężenie kalprotektyny, mediana (rozstęp ćwiartkowy)/N[μg/g]		864 (281; 1727)/117	793 (332; 1654)/117	1071 (331; 2553)/122	852 (385; 1790)/362
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		46 (37,7)	48 (38,4)	39 (31,0)	121 (32,4)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica	18 (14,8)	14 (11,2)	9 (7,1)	53 (14,2)
	Postać lewostronna	51 (41,8)	45 (36,0)	53 (42,1)	131 (35,1)
	Proksymalne do zagięcia śledzionowego okrężnicy	14 (11,5)	14 (11,2)	17 (13,5)	46 (12,3)
	Cała okrężnica	39 (32,0)	52 (41,6)	47 (37,3)	143 (38,3)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	48 (39,3)	48 (38,4)	48 (38,1)	130 (34,9)
	Jedynie leki immunosupresyjne	21 (17,2)	20 (16,0)	27 (21,4)	73 (19,6)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	22 (18,0)	25 (20,0)	24 (19,0)	52 (13,9)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	31 (25,4)	32 (25,6)	27 (21,4)	118 (31,6)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg]		20,0 (12,5; 25,0)	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 30,0)
Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa, n(%)		50 (41,0)	52 (41,6)	47 (37,3)	209 (56,0)
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%) / N	Ogółem	43 (35,2)/122	40 (32,0)/125	38 (30,2)/126	183 (49,1)/373
	Niewystarczająca odpowiedź	16 (37,2)/43	17 (42,5)/40	19 (50,0)/38	95 (51,9)/183
	Utrata odpowiedzi	16 (37,2)/43	15 (37,5)/40	13 (34,2)/38	71 (38,8)/183
	Nietolerancja	11 (25,6)/43	8 (20,0)/40	6 (15,8)/38	17 (9,3)/183

GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014]					
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		124,6 (20,0)	124,8 (20,0)	126,5 (18,4)	124,6 (19,6)
Liczba białych krwinek, średnia (SD) x10 ⁹ /l		8,6 (3,0)	8,5 (3,1)	8,6 (3,3)	8,5 (3,2)
Leczenie indukcyjne – chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (podgrupa)					
Parametr		Kohorta 1		Kohorta 2	
		WED	PLC/PLC	WED	
Liczba chorych		130	76	258	
Mężczyźni, n (%)		69 (53,1)	47 (61,8)	151 (58,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		39,7 (13,1)	40,5 (11,7)	40,6 (13,6)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		69,2 (16,6)	70,0 (18,8)	72,7 (19,4)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,1 (4,7)	24,3 (5,7)	25,1 (6,2)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		7 (5,4)	7 (9,2)	17 (6,6)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		5,8 (5,2)	6,1 (6,4)	6,4 (6,2)	
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,4 (1,8)	8,5 (1,5)	8,5 (1,7)	
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		2357 (3595)	2714 (3408)	1493 (1980)	
Umiejscowienie zmian chorobowych (n/%)	Odbytnica i esica	14 (10,8)	10 (13,2)	43 (16,7)	
	Postać lewostronna	66 (50,8)	35 (46,1)	99 (38,4)	
	Postać rozległa	14 (10,8)	7 (9,2)	33 (12,8)	
	Cała okrężnica	36 (27,7)	24 (31,6)	83 (32,2)	
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	42 (32,3)	28 (36,8)	98 (38,0)	
	Jedynie leki immunosupresyjne	24 (18,5)	10 (13,2)	68 (26,4)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	31 (23,8)	16 (21,1)	33 (12,8)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	33 (25,4)	22 (28,9)	59 (22,9)	
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]		20,0 (2,5; 40,0)	20,0 (5,0; 40,0)	20,0 (0,6; 80,0)	
Leczenie podtrzymujące – chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (podgrupa)					
Parametr		WED co 8 tyg.	WED/PLC	PLC/PLC	
Liczba chorych		72	79	76	
Mężczyźni, n (%)		39 (54,2)	45 (57,0)	47 (61,8)	
Rasa biała, n (%)		58 (80,6)	58 (73,4)	46 (60,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,0 (13,8)	39,5 (14,2)	40,5 (11,7)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		76,1 (19,0)	71,3 (18,3)	70,0 (18,8)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,4 (6,3)	24,9 (5,5)	b/d	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		4 (5,6)	5 (6,3)	7 (9,2)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		5,8 (4,8)	6,4 (5,6)	6,1 (6,4)	

GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014]				
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,3 (1,8)	8,4 (1,7)	8,5 (1,5)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		1463 (2205)	2474 (3441)	b/d
Stężenie kalprotektyny, mediana (zakres)/N [µg/g]		767,2 (34,9; 13849,5)/70	1089,8 (23,8; 20000,0)/76	1090,5 (41,4; 16443,8)/72
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		24 (33,3)	21 (26,6)	17 (22,4)
Umiejscowie nie zmian chorobowyc	Odbytlica i esica	13 (18,1)	8 (10,1)	10 (13,2)
	Postać lewostronna	35 (48,6)	36 (45,6)	35 (46,1)
	Postać rozległa	9 (12,5)	7 (8,9)	7 (9,2)
	Cała okrężnica	15 (20,8)	28 (35,4)	24 (31,6)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	27 (37,5)	28 (35,4)	28 (36,8)
	Jedynie leki immunosupresyjne	18 (25,0)	19 (24,1)	10 (13,2)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	12 (16,7)	15 (19,0)	16 (21,1)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	15 (20,8)	17 (21,5)	22 (28,9)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]/N		20,0 (2,5; 50,0)/38	20,0 (2,5; 30,0)/40	20,0 (5,0; 40,0)/42
Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)		2 (2,8)	0 (0,0)	5 (6,6)
Niepowodzenie leczenia lekami immunosupresyjnymi i inhibitorami TNF-alfa, n (%)		1 (1,4)	0 (0,0)	4 (5,3)
Leczenie indukcyjne – chorzy leczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (podgrupa)				
Parametr		Kohorta 1		Kohorta 2
		WED	PLC/PLC	WED
Liczba chorych		82	63	222
Mężczyźni, n (%)		50 (61,0)	35 (55,6)	122 (55,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		39,7 (12,5)	41,8 (13,1)	40,2 (13,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		74,9 (17,0)	74,2 (16,4)	75,3 (19,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,6 (5,0)	25,0 (4,5)	25,5 (6,1)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		4 (4,9)	1 (1,6)	15 (6,8)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,4 (5,0)	8,0 (7,6)	8,0 (7,0)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,7 (1,8)	8,6 (1,9)	8,6 (1,8)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		3008 (4270)	2196 (3256)	1306 (1604)
Umiejscowie nie zmian chorobowyc	Odbytlica i esica	10 (12,2)	8 (12,7)	23 (10,4)
	Postać lewostronna	19 (23,2)	20 (31,7)	76 (34,2)
	Postać rozległa	10 (12,2)	9 (14,3)	24 (10,8)
	Cała okrężnica	43 (52,4)	26 (41,3)	99 (44,6)

GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014]					
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy		30 (36,6)	27 (42,9)	81 (36,5)
	Jedynie leki immunosupresyjne		5 (6,1)	6 (9,5)	37 (16,7)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne		13 (15,9)	8 (12,7)	33 (14,9)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane		34 (41,5)	22 (34,9)	71 (32,0)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]			20,0 (5,0; 30,0)	15,0 (5,0; 30,0)	20,0 (1,0; 176,3)
Rodzaj niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Niewystarczająca odpowiedź		44 (53,7)	29 (46,0)	103 (46,4)
	Utrata odpowiedzi		32 (39,0)	26 (41,3)	83 (37,4)
	Nietolerancja		6 (7,3)	8 (12,7)	36 (16,2)
Leczenie podtrzymujące – chorzy leczeni uprzednio inhibitorem TNF-alfa (podgrupa)					
Parametr			WED co 8 tyg.		WED/PLC
Liczba chorych			43		38
Mężczyźni, n (%)			24 (55,8)		21 (55,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]			41,3 (10,9)		41,6 (13,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]			79,1 (18,1)		81,2 (23,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]			27,0 (6,3)		27,4 (7,0)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)			2 (4,7)		3 (7,9)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]			6,8 (4,5)		9,8 (8,4)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)			8,5 (1,9)		8,2 (1,7)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]			2428 (3805)		1342 (1595)
Umiejscowienie nie zmian chorobowych	Odbytlica i esica		5 (11,6)		1 (2,6)
	Postać lewostronna		10 (23,3)		15 (39,5)
	Postać rozległa		6 (14,0)		5 (13,2)
	Cała okrężnica		22 (51,2)		17 (44,7)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy		21 (48,8)		16 (42,1)
	Jedynie leki immunosupresyjne		2 (4,7)		6 (15,8)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne		5 (11,6)		7 (18,4)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane		15 (34,9)		9 (23,7)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]/N			20,0 (2,5; 156,3 [^])		15,0 (5,0; 30,0)
Rodzaj niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Niewystarczająca odpowiedź		16 (37,2)		19 (50,0)
	Utrata odpowiedzi		16 (37,2)		13 (34,2)
	Nietolerancja		11 (25,6)		6 (15,8)
INTERWENCJA					

GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014]

Indukcja remisji:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W ośrodkach zlokalizowanych w USA leki immunosupresyjne podawano jedynie w fazie indukcji (kohorta 1) lub zaniechano ich podawania w czasie kwalifikacji (kohorta 2).

W czasie trwania fazy indukcji leczenie wspomagające co najmniej jednym lekiem otrzymywało 136/149 (91,3%) chorych z grupy PLC oraz 198/225 (88,0%) z grupy WED, w tym wśród chorych otrzymujących PLC i WED pochodne kwasu 5-aminosalicylowego otrzymywało odpowiednio 118 (79,2%) i 158 (70,2%), kortykosteroidy 80 (53,7%) i 122 (54,2%), leki immunosupresyjne (merkaptopurynę, azatioprynę lub metotreksat) 38 (25,5%) i 74 (32,9%). Dodatkowo 22% wszystkich chorych leczonych w ramach indukcji otrzymywało leczenie niezwiązane bezpośrednio z WZJG, ale np. z chorobą wrzodową lub refluksem żołądkowo-przelykowym.

W czasie trwania fazy leczenia podtrzymującego leczenie wspomagające co najmniej jednym lekiem otrzymywało w grupach leczonych PLC lub WED odpowiednio 119/126 (94,4%) i 109/122 (89,3%), w tym pochodne kwasu 5-aminosalicylowego otrzymywało odpowiednio 97 (77,0%) i 85 (69,7%), leki immunosupresyjne (azatioprynę, merkaptopurynę lub metotreksat) otrzymywało odpowiednio 42 (33,3%) i 39 (32,0%), kortykosteroidy otrzymywało odpowiednio 79/126 (62,7%) i 73 (59,8%). Dodatkowo chorzy mogli otrzymywać leczenie niezwiązane bezpośrednio z WZJG, w tym najczęściej leki przeciwbólowe oraz przeciwgorączkowe.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Leczenie podtrzymujące:

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

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- inne niż ww. wymienione tj. punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego

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

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

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

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

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

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

^prawdopodobnie podano błędną wartość

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 82.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Amiot 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego, jednoramiennego <i>OBSERV-IBD</i> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., The real-life experience of vedolizumab therapy in the <i>OBSERV-IBD</i> cohort: a 3-year prospective observational multi-centre cohort study, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 13 (Supplement 1): S476-S477
<i>ab. konf. Caldera 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym porównano częstości zakażeń wirusem półpaśca u chorych leczonych wedolizumabem i tofacytynibem. Dane dla WED pochodziły z badania <i>GEMINI I</i> , jednakże nie przedstawiono poszczególnych wyników umożliwiających ocenę tego punktu końcowego dla analizowanej populacji docelowej.	Caldera F., Lasch K., Lissos T. i in. Lower incidence of herpes zoster in vedolizumab-treated vs. tofacitinib-treated patients with ulcerative colitis. <i>Journal of crohn's & colitis</i> 2018, 12: S117-S118
<i>ab. konf. Card 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania jednoramiennego <i>GEMINI LTS</i> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Card T., Ungaro R., Bhayat F. I in., Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: <i>GEMINI LTS</i> study results and post-marketing data, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 13 (Supplement 1):S483-S484
<i>ab. konf. Chan 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania jednoramiennego <i>GEMINI LTS</i> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Chan W., Collins G., Hetzel D. i in. Entyvio lengthen dose interval study (ELDIS): An audit of dose frequency versus remission; <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology. Conference: Asian Pacific Digestive Week, APDW 2017. Hong Kong. 32 (Supplement 3) (pp 35), 2017</i>
<i>ab. konf. Cohen 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> w populacji chorych na WZJG i ChLC oraz danych po wprowadzeniu leku do obrotu. W badaniu uczestniczyli chorzy na ChLC oraz na WZJG. Chorzy na WZJG stanowili mniej niż 70%. Nie przedstawiono wyników odrębnie dla	Cohen R., Bhayat F., Hantsbarger G. i in. Safety of vedolizumab in patients naive to treatment with TNF antagonists compared with patients with prior use of TNF antagonists. <i>Journal of Crohn's and Colitis. Conference: 13th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2018. Austria. 12 (Supplement 1) (pp S32-S34), 2018</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		tej populacji chorych. Badanie nie spełnia również kryterium włączenia do niniejszej analizy.	
<i>ab. konf. Feagan 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> . W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	Feagan B., Bhayat F., Khalid J. i in. Incidence of pneumonia and other respiratory tract infections with vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease: Clinical trial experience. <i>Gastroenterology. Conference: Digestive Disease Week 2017, DDW 2017. United States. 152 (5 Supplement 1) (pp S580-S581)</i>
<i>ab. konf. Feagan 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> w populacji chorych na WZJG i ChLC, w którym analizowano wyniki łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	Feagan B., Bhayat F., Khalid J. i in. Incidence of pneumonia and other respiratory tract infections with vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease: Clinical trial experience. <i>Gut</i> 2017, 66 (Suppl 2): A1-A288
<i>ab. konf. Feagan 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy <i>post-hoc</i> do badań <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> , <i>GEMINI LTS</i> , w którym oceniano wskaźnik występowania zabiegów chirurgicznych i czas do ich wykonania.	Feagan B., Sands B., Richard A. in., Effect of vedolizumab on surgical rates in IBD: post hoc analysis from the GEMINI trials, <i>Journal of Crohn's and colitis</i> 2019, 156(6), 1104
<i>ab. konf. Kaser 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania jednoramiennego <i>GEMINI LTS</i> , które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Kaser A., James A., Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study, <i>Gut</i> 2017, 66 (Suppl 2): 1-288
<i>ab. konf. Law 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do opracowania wtórnego.	Law C., Narula A., Lightner A. i in. Pre-operative vedolizumab treatment and postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Crohn's and Colitis. Conference: 13th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2018. Austria. 12 (Supplement 1) (pp S333-S334), 2018</i>
<i>ab. konf. Loftus 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania jednoramiennego <i>GEMINI LTS</i> , które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Loftus E., Feagan B., Colombel F. i in., P209 Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2017, 11 (supl_1): 182-183

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Loftus 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania jednoramiennego <i>GEMINI LTS</i> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Loftus E., Vermeire S., Javaria M. i in., Vedolizumab Treatment Persistence Up to 3 Years: Post HOC Analysis in Vedolizumab-Naïve Patients from the Gemini Long-Term Safety Study, <i>Gastroenterology</i> 2018, 154(6), 387
<i>ab. konf. Loftus 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI LTS</i> , w którym oceniano wyniki u chorych włączonych <i>de novo</i> do badania. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Loftus E., Peyrin-Biroulet L., Vermeire S. i in., Vedolizumab treatment persistence up to 5 years: Post hoc analysis in vedolizumab-naïve patients from the gemini long-term safety study, <i>American Journal of Gastroenterology</i> 2019; 114(Supplement 1):14-15
<i>ab. konf. Motoya 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny analizujący grupę chorych o pochodzeniu etnicznym innym niż rasa kaukaska (Japonia).	Motoya S., Watanabe K., Ogata H. i in. A phase 3 study of vedolizumab in japanese patients with ulcerative colitis: effects on time to disease worsening and treatment failure, <i>United European Gastroenterology Journal</i> 2018, 6(8): A77
<i>ab. konf. Ng 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny m.in. do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> . Wyniki z badań <i>GEMINI I</i> i <i>II</i> przedstawiono łącznie. Otwarte przedłużenie badania <i>GEMINI</i> nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy.	Ng S.C., Palo W., Blake A. i in. Vedolizumab clinical and post-marketing safety experience of opportunistic infections. <i>Gastroenterology</i> . Conference: Digestive Disease Week 2017, DDW 2017. United States. 152 (5 Supplement 1) (pp S575-S576), 2017
<i>ab. konf. Rosario 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE I</i> . W abstrakcie przedstawiono częstość występowania remisji klinicznej i wygojenia błony śluzowej w funkcji stężenia wedolizumabu w surowicy krwi po podaniu s.c. oraz i.v.	Rosario M., Polhamus D., Dirks N. i in., Exposure-response relationship of vedolizumab subcutaneous treatment in patients with ulcerative colitis: <i>VISIBLE 1</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019; 13(Supplement 1):377-378
<i>ab. konf. Rubin 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>GEMINI I</i> . Brak dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej, które mogłyby być wykorzystane do porównania pośredniego.	Rubin D., Tudor D., Khalid J.M. i in. Improvements in subcomponents of the inflammatory bowel disease questionnaire in patients treated with vedolizumab: Results from <i>GEMINI</i> trial data. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> . Conference: 13 th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2018. Austria. 12 (Supplement 1) (pp S395), 2018
<i>ab. konf. Sandborn 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI I</i> dla okresu 52 tygodni. Brak dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej, które mogłyby być wykorzystane do porównania pośredniego.	Sandborn W., Colombel J.F., Panaccione R. i in. Relationship between vedolizumab concentrations and deep remission in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: a <i>GEMINI 1</i> post hoc analysis. <i>American journal of gastroenterology</i> 2018, 113: S2

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Sandborn 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania <i>VISIBLE I</i> , w którym przedstawiono wyniki dla okresu indukcji podczas którego stosowano WED i.v. Nie ekstrahowano wyników dotyczących okresu indukcji, ponieważ wnioskowaną interwencję stanowi WED s.c., który jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w fazie podtrzymującej leczenia.	Sandborn W.J., Loftus E.V., Baert F.J. i in., Post hoc examination of Visible 1 data for baseline predictors of response to 2 or 3 IV doses of vedolizumab for adults with moderate to severe ulcerative colitis, <i>Gastroenterology</i> 2020; 158(6 Supplement 1):462
<i>ab. konf. Sandborn 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE OLE</i> (faza przedłużona badania <i>VISIBLE I</i>). W abstrakcie przedstawiono wyniki skuteczności po 24. tyg. stosowania WED s.c. wśród chorych uprzednio stosujących PLC w ramach badania <i>VISIBLE I</i> . Wyniki przedstawiono w dwóch podgrupach: chorych, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE I</i> oraz chorych, którzy przegrali udział w badaniu <i>VISIBLE I</i> . Biorąc pod uwagę, że chorzy stosowali wcześniej PLC w abstrakcie nie przedstawiono wyników długookresowej oceny skuteczności/bezpieczeństwa WED s.c.. Zgodnie z zasadą ekstrakcji ekstrahowano wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji (wyniki te zostały zaprezentowane w dokumencie <i>EMA 2020</i>).	Sandborn W.J., Danese S., Jansson J.P. i in., Efficacy and safety of vedolizumab reinitiation following treatment interruption post hoc analysis of the Visible trial data, <i>Gastroenterology</i> 2020; 158(6 Supplement 1):462-463
<i>ab. konf. Sandborn 2020b</i>	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE OLE</i> , w którym przedstawiono wyniki dla chorych, u których zastosowano eskalację dawki do QW (dawkowanie niezgodne ze standardowym).	Sandborn W.J., Wolf D.C., D'Haens G.R. i in., Dose escalation of subcutaneous vedolizumab in patients with ulcerative colitis: a post hoc analysis of the Visible trial data, <i>Gastroenterology</i> 2020; 158(6 Supplement 1):463
<i>ab. konf. Vermeire 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dot. badania <i>GEMINI LTS</i> , które nie spełnia kryteriów włączania do niniejszej analizy.	Vermeire S., Loftus E.V., Khalid J.M. i in. Vedolizumab treatment persistence up to 3 years: Post hoc analysis in vedolizumab-naive patients from the GEMINI LTS study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> . Conference: 13 th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2018. Austria. 12 (Supplement 1) (pp S30-S31), 2018

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Vermeire 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania jednoramiennego <i>GEMINI LTS</i> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Vermeire S., Colombel J.-F., Feagan B. i in., OP26 Long-term safety of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: final results from the GEMINI LTS study. Abstracts of the 14 th Congress of ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation, 2019, 018-020
<i>ab. konf. Vermeire 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE I</i> , w którym przedstawiono średnią zmianę wyniku w 52 tyg. względem wartości początkowych wg kwestionariuszy życia dla grupy WED s.c. i PLC. Jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację pełnotekstową, w której przedstawiono wartość LSMD dla WED s.c. i PLC (dla zmian wyniku w 52 tyg. względem wartości początkowych). Ze względu na fakt, że w abstrakcie nie przedstawiono średnich dla grupy PLC (jedynie wykresy) oraz nie określono czy są one wyrażone jako LSM odstąpiono od włączenia tego źródła do raportu.	Vermeire S., Krznarić Ž., Kobayashi T. i in., Effects of subcutaneous vedolizumab on healthrelated quality of life and work productivity in patients with ulcerative colitis: Results from the Phase 3 VISIBLE 1 trial, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019; 13(Supplement 1):S292
<i>ab. konf. Vermeire 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE I</i> , w którym przedstawiono średnią zmianę wyniku w 52 tyg. względem wartości początkowych wg kwestionariuszy życia dla grupy WED s.c. i PLC. Jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację pełnotekstową, w której przedstawiono wartość LSMD dla WED s.c. i PLC (dla zmian wyniku w 52 tyg. względem wartości początkowych). Ze względu na fakt, że w abstrakcie nie przedstawiono średnich dla grupy PLC (jedynie wykresy) oraz nie określono czy są one wyrażone jako LSM odstąpiono od włączenia tego źródła do raportu.	Vermeire S., Krznaric Z., Kobayashi T. i in., Effect of subcutaneous vedolizumab on health-related quality of life and work productivity in patient with ulcerative colitis. Results from the phase 2 Visible 1 trial, <i>Gastroenterology</i> 2019; 156(6 Supplement 1):438-439
<i>ab. konf. Wolf 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VISIBLE I</i> , w którym przedstawiono częstość występowania remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie w grupie WED s.c. w zależności od liczby dawek przyjętych w okresie indukcji. W abstrakcie nie przedstawiono	Wolf D., Danese S., Matthews B. i in., 634 Transitioning From Vedolizumab IV to Vedolizumab SC in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the VISIBLE Program, <i>The American Journal of Gastroenterology</i> 2019; 114:S369-S370

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyników dla grupy kontrolnej, co uniemożliwia wnioskowanie o względnej skuteczności interwencji badanej i kontrolnej.	
<i>ab. konf. Wyant 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny, w którym oceniano immunogenność WED u chorych uczestniczących w badaniach <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> , <i>GEMINI LTS</i> .	Wyant T., Yang L., Lirio R. i in., Long-term immunogenicity of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease (GEMINI Programme), Journal of Crohn's and colitis 2019, 13 (Supplement 1): S331-S331
<i>ab. konf. Zeroncio 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i otwartego przedłużenia badań <i>GEMINI</i> . W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	Zeroncio M., Blake A., Rana-Khan Q. i in. Tuberculosis in patients treated with vedolizumab: Clinical trial and postmarketing case series. Gut. Conference: British Society of Gastroenterology Annual General Meeting 2017, BSG 2017. United Kingdom. 66 (Supplement 2) (pp A240), 2017
<i>Adar 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v., o okresie obserwacji <54 tyg. Badanie obejmowało szczególną populację – chorych >60. r.ż.. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Adar T., Faleck D., Sasidharan S. i in., Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor α antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study, Aliment Pharmacol Ther. 2019, 49(7):873-879
<i>Akiho 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Akiho H., Yokoyama A., Abe S. i in., Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature, World J Gastrointest Pathophysiol. 2015 Nov 15;6(4):219-27
<i>Allegretti 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. Wyniki przedstawione dla maksymalnie 54 tygodni terapii WED i.v. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Allegretti J.R., Barnes E.L., Stevens B. i in. Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. Digestive diseases and sciences 2017, 1-7
<i>Amiot 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego, obserwacyjnego <i>OBSERV IBD</i> . Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Amiot A., Grimaud J., Peyrin-Biroulet L. i in., Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease, Clin Gastroenterol Hepatol 2016, 14 (11): 1593-1601
<i>Amiot 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego, obserwacyjnego <i>OBSERV IBD</i> . Metodyka badania	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., One year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	prospective multicenter cohort study, Aliment Pharmacol Ther 2017, 1-12
<i>Amiot 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego, obserwacyjnego <i>OBSERV IBD</i> . Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study, Aliment Pharmacol Ther 2019, 1-14
<i>Arijs 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. o okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Arijs I., De Hertogh G., Lemmens B. i in.; Effect of vedolizumab (anti-a4s7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC; Gut. (no pagination), 2016
<i>Asscher 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, prospektywne porównujące skuteczność WED vs UST. W publikacji nie podano dawki ani drogi podania leków. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Asscher V.E.R., Biemans V.B.C., Pierik M.J. i in., Comorbidity, not patient age, is associated with impaired safety outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-treated patients with inflammatory bowel disease-a prospective multicentre cohort study, Aliment Pharmacol Ther. 2020; 52(8):1366-1376
<i>Bamias 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, jednoramienne oceniające WED i.v. w populacji chorych z WZJG o nasileniu łagodnym do ciężkiego. Ponadto brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Bamias G., Kokkotis G., Gizis M. i in., Predictors of Response to Vedolizumab in Patients with Ulcerative Colitis: Results from the Greek VEDO-IBD Cohort, Dig Dis Sci. 2021; 9:1-11
<i>Barre 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Barre A., Colombel J.F., Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. Alimentary. Pharmacology and Therapeutics 2018, 47(7): 896-905
<i>Battat 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Battat R., Ma C., Jairath V. i in. Benefit-Risk Assessment of Vedolizumab in the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Drug Safety 2019, 42(5): 617-632
<i>Baugmart 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. o okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania	Baumgart D., Bokemeyer B., Drabik A. i in., Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	nationwide consecutive German cohort study, <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 43 (10) (pp 1090-1102), 2016
<i>Ben-Horin 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ben-Horin S., Mao R., Chen M., Optimizing biologic treatment in IBD: Objective measures, but when, how and how often?, <i>BMC Gastroenterology</i> . 2015. 15 (1), Article Number: 178
<i>Bertani 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Bertani L., Blandizzi C., Mumolo M.G. i in., Fecal Calprotectin Predicts Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis Treated With Biological Therapies: A Prospective Study. <i>Clin Transl Gastroenterol</i> . 2020; 11(5):e00174
<i>Bickston 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Bickston S.J., Behm B.W. Tsoulis D.J. i in., <i>Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis (Review)</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, 8: 1-29
<i>Biemans 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Biemans V.B.C., van der Woude C.J., Dijkstra G. i in., Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry - Vedolizumab, <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2020; 107(5):1189-1199
<i>Blonski 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Blonski W., Mudireddy P., Buchner A., Lichtenstein G., Therapeutic options in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> , 2012, 19 (11) (pp 501-517)
<i>Bonovas 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono 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> , <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2016, 14: 1385-1397
<i>Bonovas 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Bonovas S., Lytras T., Nikolopoulos G. i in., <i>Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2018, 47: 454-465
<i>Bonovas 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne będące przeglądem systematycznym metaanaliz dotyczących porównania leków biologicznych stosowanych w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita.	Bonovas S., Pantavou K., Evripidou D. i in. Safety of biological therapies in ulcerative colitis: An umbrella review of meta-analyses. <i>Best Pract Res Clin Gastroenterol</i> .2018, (32-33): 43-47

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bor 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Bor R., Fábíán A., Matuz M. i in., Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease - A nationwide Hungarian cohort study, <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2020; 20(2):205-213
<i>Borman 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Aktualizacja wytycznych dotyczących unikania infekcji oportunistycznych w trakcie stosowania leków immunosupresyjnych w leczeniu zapalenia jelit.	Borman Z.A., Cote-Daigneault J., Colombel J.F., The risk for opportunistic infections in inflammatory bowel disease with biologics: an update. <i>Expert Review of Gastroenterology and Hepatology</i> 2018, 12(11): 1101-1108
<i>Bressler 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Bressler B., Marshall J.K., Bernstein C.N. i in., <i>Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus</i> , <i>Gastroenterology</i> 2015, 148 (5): 1035-1058
<i>Bressler 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. względem zbiorczego komparatora tj. inhibitorów TNF-alfa. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Bressler B., Yarur A., Silverberg M.S. i in., Vedolizumab and Anti-TNFα Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study, <i>J Crohns Colitis.</i> 2021; jjab058
<i>Bryant 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Bryant R.V., Sandborn W.J., Travis S.P.L., <i>Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how?</i> , <i>Journal of Crohn's & Colitis</i> 2015, 9 (4): 356-366
<i>BSG 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , <i>Gut</i> 2019, 68: s1-s106
<i>Buer 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, prospektywne dla WED i.v. z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 mies. dla wszystkich chorych, niemniej jednak wyniki dla chorych na WZJG były dostępne dla maksymalnie 15 miesięcy i dotyczyły niewielkiej grupy chorych (N=7). Ponadto, 7 spośród 17 chorych otrzymywało od początku leczenia podtrzymującego WED co 4 tygodnie. Metodyka badania uniemożliwia	Buer L., Moum B., Cvancarova M. i in. 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.</i> 2019, 54(1): 41-48

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	
Burger 2015	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Burger M., Schmidt C., Teich N., Stallmach A., <i>Medical therapy of active ulcerative colitis</i> , <i>Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery</i> 2015, 31: 236-245
Bye 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Bye W., Jairath V., Travis S. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2017, 46: 3-15
Cao 2021	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Cao W.T., Huang R., Jiang K.F. i in., Predictive value of blood concentration of biologics on endoscopic inactivity in inflammatory bowel disease: A systematic review, <i>World J Gastroenterol</i> . 2021; 27(9):886-907
Card 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego, eksperymentalnego <i>GEMINI LTS</i> (faza przedłużona badania <i>GEMINI I</i>). Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Card T., Ungaro R., Bhayat F. i in., Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2020; 51(1):149-157
Chan 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Chan W., Lynch N., Bampton P. i in. Entyvio lengthen dose-interval study: lengthening vedolizumab dose interval and the risk of clinical relapse in inflammatory bowel disease. <i>European Journal of Gastroenterology & Hepatology</i> 2018, 30 (7): 735-740
Chang 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Chang S., Hudesman D., First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician, <i>Curr Gastroenterol Rep</i> . 2020; 22(2):7
Chateau 2019	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Chateau T., Bonovas S., Le Berre C. i in., Vedolizumab Treatment in Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review, <i>J Crohns Colitis</i> . 2019; 13(12):1569-1577
Cholapranee 2017	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Cholapranee A., Hazlewood G., Kaplan G. i in., <i>Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2017, 45 (10): 1291-1302

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Cohen 2014	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Cohen L., Nanau R., Delzor F. Neuman M., <i>Biologic therapies in inflammatory bowel disease</i> , Translational Research 2014, 1-24
Cohen 2020	Niewłaściwa metodyka	Dane długookresowe dotyczące bezpieczeństwa WED. Brak wyników dla WED s.c.	Cohen R.D., Bhaty F., Blake A., Travis S., The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data, J Crohns Colitis. 2020; 14(2):192-204
Coletta 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania prospektywnego, interwencyjnego IV fazy oceniającego skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Coletta M., Paroni M., Alvisi M.F. i in., Immunological Variables Associated With Clinical and Endoscopic Response to Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases, J Crohns Colitis. 2020; 14(9):1190-1201
Colombel 2016	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza wyników badań dla WED i.v. w populacji chorych z ChLC i WZJG. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Colombel J., Sands B., Rutgeerts P. i in., The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease, Gut. 2016 Feb 18
Colombel 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników badań rejestracyjnych dla WED, zarówno dla WZJG jak i ChLC.	Colombel J.F., Sands B., Rutgeerts B. i in. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 2017, 66(5): 839-851
Cote-Daigneault 2015	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Cote-Daigneault J., Bouin M., Lahaie R. i in., <i>Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data?</i> , United European Gastroenterology Journal 2015, 3 (5): 419-428
Crooks 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Crooks B., Barnes T., Limdi J.K., Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms, Drugs Context. 2020; 9:2019-10-2
Cross 2017	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla WED s.c. u chorych na WZJG.	Cross R., Safety Considerations with the Use of Corticosteroids and Biologic Therapies in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Inflamm. Bowel Dis. 2017, 23(10): 1689-1701
D'Amico 2020a	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	D'Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L., Vedolizumab and etrolizumab for ulcerative colitis: twins or simple cousins? Expert Opin Biol Ther. 2020; 20(4):353-361
Danese 2014	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Danese S., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis</i> , Annals of Internal Medicine 2014, 160: 704-711

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Danese 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego, eksperymentalnego <i>GEMINI LTS</i> (faza przedłużona badania <i>GEMINI I</i>). Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Danese S., Subramaniam K., Van Zyl J. i in., Vedolizumab treatment persistence and safety in a 2-year data analysis of an extended access programme, <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2021; 53(2):265-272
<i>Debnath 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Debnath P., Rathi P.M., Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: West versus East, <i>Inflamm Intest Dis.</i> 2021; 6(1):1-17
<i>Del Pino Bellido 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Del Pino Bellido P., Belvis Jiménez M., Castro Laria L. i in., Vedolizumab response in inflammatory bowel disease. Two years of follow-up, <i>Rev Esp Enferm Dig.</i> 2020; 112(7):555-558
<i>Dignass 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Dignass A., Siegmund B., Goertz R. i in., <i>Indirect comparison of vedolizumab and adalimumab for biologic-naïve patients with ulcerative colitis</i> , <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2019, 54(2):178-187
<i>Dougan 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Dougan M., Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immunotherapy: Current Management and Future Perspectives, <i>Curr Gastroenterol Rep.</i> 2020; 22(4):15
<i>Dupré 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED (brak informacji o drodze podania leku, jednakże biorąc pod uwagę datę dopuszczenia WED s.c. do obrotu w badaniu oceniano WED i.v.). Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Dupré A., Collins M., Nocturne G. i in., Articular manifestations in patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab, <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2020; 59(11):3275-3283
<i>Eriksson 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Eriksson C., Marsal J. Bergemalm D. i in., Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG), <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> 2017, 52 (6-7): 722-729
<i>Essat 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Rekomendacja wydana przez NICE dla WED.	Essat M., Tappenden P., Ren S. i in., Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal, <i>PharmacoEconomics</i> , 2016, 34 (3) (pp 245-257)
<i>Estevinho 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Estevinho M.M., Rocha C., Correia L. i in., Features of Fecal and Colon Microbiomes Associate With Responses to Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review, <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2020; 18(5):1054-1069
<i>Feagan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego <i>GEMINI LTS</i> , <i>GEMINI I</i> i <i>GEMINI II</i> . Badanie <i>GEMINI LTS</i> nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy, a w przypadku badania <i>GEMINI I</i> nie przedstawiono dodatkowych wyników względem dokumentu <i>EMA 2014</i> i <i>Feagan 2013</i> , które mogłyby posłużyć do wykonania p. pośredniego.	Feagan B., Bhayat F., Khalid M. i in., Respiratory tract infections in patients with inflammatory bowel disease: safety analyses from vedolizumab clinical trials, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2018, 905-919
<i>Feagan 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> (badanie <i>GEMINI III</i> dot. chorych na ChLC) dotycząca skuteczności wedolizumabu w fazie indukcji.	Feagan B., Lasch K., Lissos T. i in. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel disease. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2019, 17(1): 130-138.e7
<i>Feagan 2018b</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI LTS</i> . W publikacji nie zaprezentowano wyników bezpieczeństwa z uwzględnieniem podziału na schemat dawkowania lub przedstawiono je w postaci pacjentolat (wyniki dla populacji ogółem na podstawie badania <i>GEMINI I</i> dla dawki WED stosowanej co 8 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego zostały odnalezione w innych publikacjach).	Feagan B., Bhayat F., Khalid M. i in. Respiratory tract infections in patients with inflammatory bowel disease: safety analyses from vedolizumab clinical trials. <i>Journal of crohn's & colitis</i> 2018, 12(8): 905-919
<i>Feagan 2018c</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI I</i> przedstawiająca ocenę skuteczności WED w populacji ogólnej, podgrupie chorych wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa i podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Wyniki zaprezentowane są łącznie dla obu schematów dawkowania (WED co 4 tyg. lub co 8 tyg.). W publikacji nie oceniano bezpieczeństwa.	Feagan B., Schreiber S., Wolf D. i in., Sustained Clinical Remission With Vedolizumab in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis, <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2019, 25(6):1028-1035

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Feagan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> . W publikacji nie zaprezentowano wyników z uwzględnieniem podziału na schemat dawkowania WED.	Feagan B., Sandborn W., Colombel J.F. i in. Incidence of arthritis/arthralgia in inflammatory bowel disease with long-term vedolizumab treatment: post hoc analyses of the GEMINI trials. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019, 50-57
<i>Hagan 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hagan M., Cross R., Safety of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis, <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> . 2015, 14 (9) (pp 1473-1479)
<i>Hibi 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Hibi T., Kamae I., Pinton P. i in., Efficacy of biologic therapies for biologic-naïve Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis, <i>Intest Res.</i> 2021; 19(1):53-61
<i>Hu 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, prospektywne porównujące skuteczność WED i.v. vs UST i.v./UST s.c. Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego.	Hu A., Kotze P.G., Burgevin A. i in., 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.</i> 2020; S1542-3565(20)30973-3
<i>Jin 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Jin Y., Lin Y., Lin L.-J., Zheng C.-Q., <i>Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis</i> , <i>World Journal of Gastroenterology</i> 2015, 21 (20): 6352-6360
<i>Kawalec 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Kawalec P., Mikrut A., Łopuch S., <i>Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis</i> , <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 2014, 29: 1159-1170
<i>Khan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki 2 badań retrospektywnych, z których w jednym porównywano częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca u chorych na WZJG i ChLC leczonych mesalazyną, bądź mesalazyną w skojarzeniu z tiopurynami, inhibitorami TNF-alfa lub wedolizumabem i.v. lub kombinacją wymienionych substancji, natomiast drugie dotyczyło porównania osób chorych na zapalenie jelita leczonych mesalazyną oraz osób zdrowych. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania	Khan N., Patel D., Trivedi C. i in. Overall and Comparative Risk of Herpes Zoster With Pharmacotherapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Cohort Study. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2018, 16(12): 1919-1927.e3

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	
<i>Khan 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, do którego nie włączono badań, na podstawie których możliwe jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa WED s.c. w populacji docelowej.	Khan S., Rupniewska E., Neighbors M. i in., 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.</i> 2019, 44 (4): 495-507
<i>Kirchgesner 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED względem zbiorczego komparatora tj. inhibitorów TNF-alfa (brak informacji o dawce i drodze podania leków). Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Kirchgesner J., Desai R.J., Beaugerie L., Risk of Serious Infections With Vedolizumab Versus Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease, <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2020; S1542-3565(20)31726-2
<i>Kobayashi 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem chorych o pochodzeniu etnicznym innym niż rasa kaukaska (Japonia).	Kobayashi T., Ito H., Ashida T. i in., Efficacy and safety of a new vedolizumab subcutaneous formulation in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis, <i>Intest Res.</i> 2020
<i>Kokkinidis 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Kokkinidis D., Bosdelekidou E., Lliopoulou S. i in., <i>Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review</i> , <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> 2017, 52 (9): 923-932
<i>Kopylov 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. o okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni. . Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Kopylov U., Ron Y, Avni-Biron I. i in.; Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience; <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2017 Mar;23(3):404-408
<i>Kopylov 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. o okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Kopylov U., Avni-Biron I., Ron Y. i in., Effectiveness and safety of vedolizumab for maintenance treatment in inflammatory bowel disease-The Israeli real world experience, <i>Dig Liver Dis.</i> 2019, 51(1):68-74
<i>Kucharzik 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kucharzik T., Koletzko S., Kannengiesser K., Dignass A., <i>Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms</i> , <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 2020; 117(33-34):564-574

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lam 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI I</i> . W publikacji nie przedstawiono dodatkowych wyników względem pozostałych, włączonych publikacji.	Lam M., Bressler B., Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: Results and implications of GEMINI studies, <i>Immunotherapy</i> , 2014, 6 (9) (pp 963-971)
<i>LeBlanc 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	LeBlanc K., Mosli M.H., Parker C.E., MacDonald J.K., <i>The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, 9, 1-61
<i>Lee 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lee J., Clarke K., Anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease and malignant melanoma-challenges in management, <i>International Journal of Colorectal Disease</i> , 2015, 30 (12) (pp 1595-1602)
<i>Leiman 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Leiman D., Lichtenstein G., Therapy of inflammatory bowel disease: What to expect in the next decade, <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> , 2014, 30 (4) (pp 385-390)
<i>Lie 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Lie M.R.K.L., Paulides E., van der Woude C.J., Patient sex does not affect endoscopic outcomes of biologics in inflammatory bowel disease but is associated with adverse events, <i>Int J Colorectal Dis.</i> 2020; 35(8):1489-1500
<i>Lin 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono 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> , <i>Medicine</i> 2015, 94 (10): 1-9
<i>Lightner 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dla WED i.v.. W badaniu oceniano wpływ WED na zabiegi chirurgiczne. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Lightner A., Raffals L., Mathis K. i in., Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Inflammatory Bowel Disease, <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Feb;11(2):185-190
<i>Little 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Little D.H.W., Tabatabavakili S., Shaffer S.R. i in., Effectiveness of Dose De-escalation of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review, <i>Am J Gastroenterol.</i> 2020; 115(11):1768-1774
<i>Lobaton 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lobaton T., Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P., Review article: Anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease, <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 2014, 39 (6) (pp 579-594)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Loftus 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego, eksperymentalnego <i>GEMINI LTS</i> (faza przedłużona badania <i>GEMINI I</i>). Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Loftus E., Colombel J.-F., Feagan B. i in., Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2017, 400-411
<i>Loftus 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego, eksperymentalnego <i>GEMINI LTS</i> (faza przedłużona badania <i>GEMINI I</i>). Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Loftus E.V. Jr, Feagan B.G., Panaccione R. i in., Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease, <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2020; 52(8):1353-1365
<i>Loftus 2020a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>GEMINI I</i> , w której przedstawiono częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz ocenę bezpieczeństwa wśród chorych, którzy stosowali kortykosteroidy na początku badania. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego dla ww. punktów końcowych.	Loftus E.V. Jr, Sands B.E., Colombel J.F. i in., Sustained Corticosteroid-Free Clinical Remission During Vedolizumab Maintenance Therapy in Patients with Ulcerative Colitis on Stable Concomitant Corticosteroids During Induction Therapy: A Post Hoc Analysis of <i>GEMINI 1</i> , <i>Clin Exp Gastroenterol.</i> 2020; 13:211-220
<i>Luthra 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Luthra P., Peyrin-Biroulet L., Ford A., <i>Systematic review and meta-analysis: Opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease</i> , <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> 2015, 41 (12): 1227-1236
<i>Macaluso 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne porównujące skuteczność WED, UST i GOL (i.v.). Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Macaluso F.S., Ventimiglia M., Fries W. i in., A propensity score weighted comparison of Vedolizumab, Adalimumab, and Golimumab in patients with ulcerative colitis. <i>Dig Liver Dis.</i> 2020; 52(12):1461-1466
<i>Macaluso 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne porównujące skuteczność WED, UST i GOL (i.v.). Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Macaluso F.S., Fries W., Renna S. i in., Effectiveness and safety of vedolizumab in biologically naïve patients: A real-world multi-centre study, <i>United European Gastroenterol J.</i> 2020; 8(9):1045-1055
<i>Mao 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla WED s.c. u chorych na WZJG.	Mao E., Hazlewood G., Kaplan G. i in., Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			ulcerative colitis, <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 45 (1) (pp 3-13), 2017
<i>Marafini 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono 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> , <i>Front Pharmacol.</i> 2021; 11:585732
<i>Martin 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające utrzymanie się remisji wśród chorych z WZJG po przerwaniu terapii WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Martin A., Nachury M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Maintenance of Remission Among Patients With Inflammatory Bowel Disease After Vedolizumab Discontinuation: A Multicentre Cohort Study</i> , <i>J Crohns Colitis</i> . 2020; 14(7):896-903
<i>Mehta 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mehta S., Silver A., Lindsay J., <i>Review article: strategies for the management of chronic unremitting ulcerative colitis</i> , <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> . 2013, 38 (2) (pp 77-97)
<i>Meserve 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa WED i.v. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Meserve J., Aniwani S., Kolianni-Pace L. i in., <i>Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases</i> , <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2019 Jul;17(8):1533-1540
<i>Moćko 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Moćko P., Kawalec P., Pilc A., <i>Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis</i> , <i>Pharmacotherapy</i> 2016, 36 (8): 870-879
<i>Moćko 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono 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> , <i>Clinical Drug Investigation</i> 2017, 37 (1): 25-37
<i>Mosli 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Mosli M., MacDonald J., Bickston S. i in., <i>Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A cochrane systematic review and meta-analysis</i> , <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2015, 21 (5): 1151-1159
<i>Motoya 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem chorych o pochodzeniu etnicznym innym niż rasa kaukaska (Japonia).	Motoya S., Watanabe K., Ogata H. i in. <i>Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> . <i>PLoS ONE</i> 2019, 14(2): e0212989

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Motoya 2019_errata</i>	Niewłaściwa populacja	Errata do badania <i>Motoya 2019</i> .	Motoya S., Watanabe K., Ogata H. i in. Correction: Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>PLoS ONE</i> 2019, 14(4): e0215491
<i>Nagahori 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem chorych o pochodzeniu etnicznym innym niż rasa kaukaska (Japonia).	Nagahori M., Watanabe K., Motoya S. i in., Week 2 Symptomatic Response with Vedolizumab as a Predictive Factor in Japanese Anti-TNFα-Naive Patients with Ulcerative Colitis: A post hoc Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial, <i>Digestion</i> . 2021; 1-11
Nanau 2014	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Nanau R., Cohen L., Neuman M., <i>Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease</i> , <i>Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> 2014, 17 (4): 485-531
<i>Ng 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ng S., Kamm M., Review article: New drug formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis, <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 2008, 28 (7) (pp 815-829)
<i>Ng 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego, eksperymentalnego <i>GEMINI LTS</i> (faza przedłużona badania <i>GEMINI I</i>). Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Ng C., Hilmi I. N., Blake A. i in., Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting, <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2018, 24 (2), 2431-2441
<i>Noman 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI LTS</i> , które nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy.	Noman M., Ferrante M., Bisschops R. i in. Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2017, 1085-1089
<i>Ooi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>GEMINI I</i> , w której przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wśród chorych rasy azjatyckiej i rasy nieazjatyckiej. W publikacji nie przedstawiono dodatkowych danych (spełniających kryteria włączenia do analizy) względem innych publikacji włączonych do badania <i>GEMINI I</i> .	Ooi C.J., Hilmi I.N., Kim H.J. i in., Efficacy and safety of vedolizumab in ulcerative colitis in patients from Asian countries in the <i>GEMINI 1</i> study, <i>Intest Res</i> . 2021; 19(1):71-82
Pachos 2018	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Pachos P., Katsoula A., Salanti G. i in., <i>Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life, Aliment Pharmacol Ther</i> 2018, 1-12
<i>Pantavou 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Pantavou K., Yiallourou A.I., Piovani D. i in., Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. <i>United European Gastroenterol J.</i> 2019; 7(10):1285-1303
<i>Peyrin-Biroulet 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono 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> , <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2019, 17: 838-836
<i>Papamichael 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. W badaniu oceniano czynniki predykcyjne kolektomii u chorych nieodpowiadających na leczenie infliksymabem. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Papamichael K., Rivals-Lerebours O., Billiet T. i in., Long-term outcome of patients with ulcerative colitis and primary non-response to infliximab, <i>Journal of Crohn's and Colitis.</i> 10 (9) (pp 1015-1023), 2016
<i>Perry 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne porównujące WED i.v. a dawce standardowej w stosunku do WED w dawce zwiększonej. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Perry C., Fischer K., Elmoursi A. i in., Vedolizumab Dose Escalation Improves Therapeutic Response in a Subset of Patients with Ulcerative Colitis, <i>Dig Dis Sci.</i> 2020
<i>Plevris 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Plevris N., Chuah C.S., Allen R.M. i in., Real-world Effectiveness and Safety of Vedolizumab for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: The Scottish Vedolizumab Cohort, <i>J Crohns Colitis.</i> 2019; 13(9):1111-1120
<i>Quaresma 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Quaresma A.B., Coy C.S.R., Damião A.O.M.C. i in., BIOLOGICAL THERAPY PENETRATION FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN LATIN AMERICA: CURRENT STATUS AND FUTURE CHALLENGES, <i>Arq Gastroenterol.</i> 2019; 56(3):318-322
<i>Quaresma 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Quaresma A.B., Baraúna F.D.S.B., Teixeira F.V. i in., Exploring the Relationship between Biologics and Postoperative Surgical Morbidity in Ulcerative Colitis: A Review, <i>J Clin Med.</i> 2021; 10(4):710

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Reenaers 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Reenaers C., Cremer A., Dewit O. i in., Effectiveness and persistence of Vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease : results from the Belgian REal-Life study with VEdolizumab (Be-RELIVE), <i>Acta Gastroenterol Belg.</i> 2020; 83(1):15-23
<i>Reinglas 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Reinglas J., Gonczy L., Verdon C. i in., Low Rate of Drug Discontinuation, Frequent Need for Dose Adjustment, and No Association with Development of New Arthralgia in Patients Treated with Vedolizumab: Results from a Tertiary Referral IBD Center, <i>Dig Dis Sci.</i> 2020; 65(7):2046-2053
<i>Reinisch 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI I</i> analizująca wyniki wyłącznie dla okresu indukcji.	Reinisch W., Bressler B., Curtis R. i in. Fecal Calprotectin Responses Following Induction Therapy With Vedolizumab in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Post Hoc Analysis of GEMINI 1. <i>Inflamm. Bowel Dis.</i> 2019, 25(4): 803-810
<i>Rosario 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>GEMINI I</i> analizująca wyniki wyłącznie dla okresu indukcji.	Rosario M., French J., Dirks N. i in. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. <i>J Crohns Colitis</i> 2017, 11(8): 921-929
<i>Sands 2019</i>	Niewłaściwy komparator.	Badanie RCT porównujące WED i.v. vs ADA s.c. Nie odnaleziono badania porównującego WED s.c vs ADA s.c. Brak wspólnej referencji uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego.	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V. Jr i in., Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis, <i>N Engl J Med.</i> 2019; 381(13):1215-1226
<i>Shah 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Shah E., Siegel C., Chong K., Melmed G., <i>Evaluating Study Withdrawal Among Biologics and Immunomodulators in Treating Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials</i> , <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2016, 22 (4): 933-939
<i>Shahidi 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Shahidi N., Bressler B., Panaccione R., <i>Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis</i> , <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 2016, 16 (1): 129-135
<i>Shahidi 2016a</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Shahidi N., Bressler B., Panaccione R., <i>The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis</i> , <i>Therap Adv Gastroenterol</i> 2016, 9 (3): 330-338

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Shelton 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. o okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Shelton E., Allegretti J., Stevens B. i in., Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort, <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> . 2015, 21 (12) (pp 2879-2885)
<i>Shen 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>GEMINI I</i> . W publikacji przedstawiono ocenę powikłań pooperacyjnych, czyli punkt końcowy niezgodny z kryteriami włączenia do analizy.	Shen B., Blake A., Lasch K. i in., Vedolizumab use in patients with inflammatory bowel diseases undergoing surgery: clinical trials and post-marketing experience. <i>Gastroenterol Rep (Oxf)</i> . 2019; 7(5):322-330
<i>Singh 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Singh S., Fumery M. Sandborn W. i in., <i>Systemic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2018, 47: 162-175
<i>Singh 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Singh S., Dulai P.S., Vande Casteele N. i in., Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2019; 50(8):848-857
<i>Singh 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Singh S., Murad M.H., Fumery M. i in., First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2020; 18(10):2179-2191.e6
<i>Singh 2020a</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Singh S., Facciorusso A., Dulai P.S. i in., 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</i> . 2020; 18(1):69-81.e3
<i>Smith 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Smith M., Mohammad R., <i>Vedolizumab: an alpha4beta7 integrin inhibitor for inflammatory bowel diseases</i> , <i>The Annals of pharmacotherapy</i> 2014, 48 (12): 1629-1635
<i>Stallmach 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. o okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Stallmach A., Langbein C., Atreya R. i in.; Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study; <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 44 (11-12) (pp 1199-1212), 2016

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Stevens 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. o okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Stevens B.W.; Borren N.Z.; Velonias G. i in., Vedolizumab Therapy Is Associated with an Improvement in Sleep Quality and Mood in Inflammatory Bowel Diseases, <i>Digestive Diseases and Sciences</i> . 62 (1) (pp 197-206), 2017
<i>Takatsu 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Takatsu N., Hisabe T., Higashi D. i in., Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Safety, Efficacy, and Place of Therapy, <i>Core Evid</i> . 2020; 15:7-20
<i>Tamilarasan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tamilarasan A.G., Cunningham G., Irving P.M., Samaan M.A., Recent advances in monoclonal antibody therapy in IBD: practical issues, <i>Frontline Gastroenterol</i> . 2019; 10(4):409-416
<i>Trigo-Vicente 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Trigo-Vicente C., Gimeno-Ballester V., Garcia-Lopez S. i in., <i>Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> 2018, 40 (6): 1411-19
<i>Tursi 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. Populację stanowili chorzy na WZJG o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, a więc niezgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego w Polsce. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Tursi A., Mocchi G., Faggiani R. i in., Vedolizumab is effective and safe in real-life treatment of inflammatory bowel diseases outpatients: A multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers, <i>Eur J Intern Med</i> . 2019, 66:85-91
<i>Van den Berghe 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla WED i.v. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Van den Berghe N., Verstockt B., Tops S. i in., Immunogenicity is not the driving force of treatment failure in vedolizumab-treated inflammatory bowel disease patients, <i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2019, 34(7):1175-1181
<i>Vermeire 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Vermeire S., Gils A., Accossato P. i in., <i>Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease</i> , <i>Ther Adv Gastroenterol</i> 2018, 11: 1-13
<i>Vermeire 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania jednoramiennego <i>XAP-PK</i> (przedłużenie badania <i>GEMINI LTS</i>). Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania	Vermeire S., Lukáš M., Magro F. i in., 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>J Crohns Colitis</i> . 2020; 14(8):1066-1073

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	
Vickers 2016	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Vickers A.D., Ainsworth C., Mody R. i in., <i>Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis</i> , PLoS ONE 2016, 11 (10): 1-21
Vivio 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni dla WED i.v. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</i>).	Vivio E., Kanuri N., Gilbertsen J. i in., <i>Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice</i> Journal of Crohn's and Colitis; 10 (4) (pp 402-409), 2016
Wang 2014	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Wang M., Zhang L., Han W. i in., <i>PRISMA--efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i> , Medicine 2014, 93 (28): 1-8
Wentworth 2018	Niewłaściwa metodyka	Praca oceniająca stopień stosowania się do zaleceń lekarskich chorych na zapalenie jelita, leczonych różnymi lekami biologicznymi, w tym wedolizumabem.	Wentworth B., Buerlein R., Tuskey A. i in. <i>Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease</i> . <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2018, 24(9): 2053-2061
Wheat 2017	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny oceniający ryzyko ciężkich infekcji u chorych na zapalenie jelit. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla WED s.c. u chorych na WZJG.	Wheat C., Ko C., Clark-Snustad K. i in. <i>Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis</i> . <i>BMC Gastroenterology</i> 2017, 17:52
White 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	White J.R., Din S., Ingram R.J.M. i in., <i>Experiences of using vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease in the East Midlands UK - a retrospective observational study</i> . <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2020; 55(8):907-916
Williet 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy dla WED i.v. Metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z WED s.c. (badaniem RCT - <i>VISIBLE I</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> , <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Nov 24. pii: S1542-3565(16)31121-1

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Wilson 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza ekonomiczna na podstawie danych z badania <i>GEMINI I</i> .	Wilson M., Azzabi Z., Chevrou-Severac H. i in. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with conventional therapy for ulcerative colitis patients in the UK. Clinico Economics and Outcomes Research, 2017, 9 (pp 641-652)
<i>Yajnik 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacje do badania <i>GEMINI I</i> , zawierająca wyłącznie wyniki w podziale na podgrupy ze względu na wiek chorych.	Yajnik V.; Khan N.; Dubinsky M. i in., Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age, Advances in Therapy. (pp 1-18), 2017
<i>Yzet 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Yzet C., Diouf M., Singh S. i in., 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, Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(4):668-679.e8
<i>Zhou 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla WED s.c.	Zhou H.Y., Guo B., Lufumpa E. i in., Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis, Immunol Invest. 2021; 50(4):323-337
<i>Zingone 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność WED i.v. Brak wspólnej referencji oraz metodyka badania uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>VISIBLE I</i> .	Zingone F., Barberio B., Compostella F. i in., Good efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease and ulcerative colitis in a real-world scenario. Therap Adv Gastroenterol, 2020; 13:1756284820936536
<i>Zundler 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Zundler S., Wiendl M., Neurath M.F., Anti-trafficking agents in the treatment of inflammatory bowel disease, Curr Opin Gastroenterol. 2019; 35(6):499-506

7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 83.
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 84.
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

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

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

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

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

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

Tabela 85.
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 86.
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 87.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<i>Uwaga:</i> 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	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 88.

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

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃIA 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		
a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*		

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
2) Dobór kohorty bez narażenia	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
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	*	
	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	* (max. ***)
	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 89.
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 90.
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

7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 91.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 92.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

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

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

Tabela 93.
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, 3.6.2
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, 3.11, 3.15
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, 7.3, 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, 3.6
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, 7.7
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, 7.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, 7.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, 3.6.2.1
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, 7.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, 3.11, 3.12, 3.14, 3.15, 3.16, 3.18,
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, 3.20

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie bezpośrednie	24
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie.....	27
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	36
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	40
Tabela 5. Ocena homogeniczności badań <i>VISIBLE I</i> i <i>GEMINI I</i>	50
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>VISIBLE I</i> i <i>GEMINI I</i> wg zaleceń Cochrane.....	55
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	59
Tabela 8. Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tyg.	63
Tabela 9. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej w 52. tyg.....	65
Tabela 10. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej w 52. tyg.	67
Tabela 11. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej w 52. tyg.....	69
Tabela 12. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tyg.....	71
Tabela 13. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową	73
Tabela 14. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w porównaniu z wartością początkową.....	75
Tabela 15. Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	77
Tabela 16. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	80

Tabela 17. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	81
Tabela 18. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	82
Tabela 19. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	82
Tabela 20. Częstość występowania remisji endoskopowej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	83
Tabela 21. Częstość występowania remisji histologicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	83
Tabela 22. Minimalna aktywność histologiczna na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	84
Tabela 23. Stężenie kalprotektyny w kale na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	84
Tabela 24. Średnia skorygowana zmiana dawki stosowanych kortykosteroidów względem wartości początkowych na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	85
Tabela 25. Częstość kolektomii na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	86
Tabela 26. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	86
Tabela 27. Średnia zmiana dla wyniku indeksu EQ-5D w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	87
Tabela 28. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	87
Tabela 29. Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	91
Tabela 30. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	94
Tabela 31. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	96

Tabela 32. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	97
Tabela 33. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	98
Tabela 34. Częstość występowania remisji endoskopowej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	98
Tabela 35. Częstość występowania remisji histologicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	99
Tabela 36. Minimalna aktywność histologiczna na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	100
Tabela 37. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	101
Tabela 38. Stężenie kalprotektyny w kale na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	102
Tabela 39. Średnia skorygowana zmiana dawki stosowanych kortykosteroidów względem wartości początkowych na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	103
Tabela 40. Częstość występowania kolektomii na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	104
Tabela 41. Częstość występowania hospitalizacji na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	104
Tabela 42. Czas od randomizacji do pogorszenia choroby na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	105
Tabela 43. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	106
Tabela 44. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	109
Tabela 45. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	111
Tabela 46. Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania <i>VISIBLE OLE</i>	114

Tabela 47. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów na podstawie badania <i>VISIBLE OLE</i>	115
Tabela 48. Wynik kwestionariusza IBDQ na podstawie badania <i>VISIBLE OLE</i>	116
Tabela 49. Częstość występowania zgonów	119
Tabela 50. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem	121
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	123
Tabela 52. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacja układów i narządów (SOC).....	125
Tabela 53. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	128
Tabela 54. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	130
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	133
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	138
Tabela 57. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	141
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	143
Tabela 59. Profil bezpieczeństwa na podstawie analizy zbiorczej (analiza <i>pool 1</i>)	150
Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie analizy zbiorczej (analiza <i>pool 1</i>)	151
Tabela 61. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie analizy zbiorczej (analiza <i>pool 1</i>)	152
Tabela 62. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy zbiorczej (analiza <i>pool 1</i>)	154

Tabela 63. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®	165
Tabela 64. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem.....	170
Tabela 65. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Entyvio®	171
Tabela 66. Częstość występowania remisji klinicznej w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	188
Tabela 67. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	192
Tabela 68. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	193
Tabela 69. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	194
Tabela 70. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	194
Tabela 71. Częstość występowania remisji klinicznej w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	196
Tabela 72. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	196
Tabela 73. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	197
Tabela 74. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	197
Tabela 75. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w podgrupach na podstawie badania <i>VISIBLE I</i>	197
Tabela 76 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu do podawania podskórnego w populacji docelowej	199

Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	200
Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	200
Tabela 79. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	202
Tabela 80. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	203
Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	209
Tabela 82. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	233
Tabela 83. Kryteria Cook.....	258
Tabela 84. Skala AMSTAR 2.....	258
Tabela 85. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	260
Tabela 86. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	260
Tabela 87. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	260
Tabela 88. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	261
Tabela 89. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	263
Tabela 90. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	264
Tabela 91. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	265
Tabela 92. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	265
Tabela 93. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	266

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	30
Rysunek 2. Średni wynik w domenie częstości wypróżnień wg skali Mayo do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	79
Rysunek 3. Średni wynik w domenie oceny krwawienia z odbytu wg skali Mayo do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	80
Rysunek 4. Średni wynik w domenie częstości wypróżnień wg skali Mayo do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	93
Rysunek 5. Średni wynik w domenie oceny krwawienia z odbytu wg skali Mayo do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	94
Rysunek 6. Średni całkowity wynik wg kwestionariusza IBDQ do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	107
Rysunek 7. Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie objawów jelitowych do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	107
Rysunek 8. Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie funkcjonowania emocjonalnego do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	108
Rysunek 9. Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie funkcjonowania społecznego do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	108
Rysunek 10. Średni wynik wg kwestionariusza IBDQ w domenie objawów systemowych do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	109
Rysunek 11. Średni wynik kwestionariusza EQ-5D w skali VAS do 52. tygodnia badania <i>VISIBLE I</i>	110
Rysunek 12. Średni wynik wydajności pracy wg kwestionariusza WPAI-UC do 52 tygodnia badania.....	112
Rysunek 13. Średni wynik upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-UC do 52 tygodnia badania	112

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
ab. konf. D'Haens 2020	D'Haens, Geert R. i in., Sa1816 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, Gastroenterology, Volume 158, Issue 6, S-437
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
AKL Entyvio® 2017	Analiza kliniczna, Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza kliniczna, MAHTA, Warszawa 2017
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.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
Costa 2004	Costa F., Mumolo M.G., Ceccarelli L. i in., Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease, Gut. 2005; 54(3):364-8
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
D'Haens 2020	D'Haens G., Sandborn W., Zhang, W. i in., Sa1816 Effects of subcutaneous vedolizumab on health-related quality of life and work productivity in patients with Crohn's disease from the phase 3 and 2 study, Gastroenterology 2020; 158:S-437
Eder 2018	Eder P., Przydatność biomarkerów w ocenie aktywności nieswoistych chorób zapalnych jelit — wskazówki praktyczne, Varia Medica 2018; 2(5):371-380
ECCO 2017	European Crohn's and Colitis Organisation, Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management, Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 1–24
EMA 2018	European Medicines Agency, CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis, 2018
Feagan 2017	Feagan B.G., Patel H., Colombel J.F. i in., Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial, Aliment Pharmacol Ther. 2017; 45(2):264-275
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal, Nowa Med 2018; 25(3):123-137
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated 2021). Cochrane, 2021. www.training.cochrane.org/handbooks . (data dostępu: 01.06.2021 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Kakkar 2001	Kakkar A., Wasan S., Farraye F., Targeting Mucosal Healing in Crohn's Disease, <i>Gastroenterology & Hepatology</i> 2001, 7(6):374-380
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis, <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2008, 14(12):1660-1666
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 08.06.2021 r.)
Permpoon 2016	Permpoon V., Pongpirul K., Anuras S., Ethnic variations in ulcerative colitis: Experience of an international hospital in Thailand, <i>World J Gastrointest Pharmacol Ther</i> 2016, 7 (3): 428-433
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009; 151:264–269
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
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
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 01.06.2021 r.)
Wells 2009	Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009
WGO 2015	World Gastroenterology Organisation, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease, sierpień 2015
Badania włączone do analizy	
ab. konf. Vermeire 2020	Vermeire S., Krznaric Z., Kobayashi T. i in., <i>Long-term treatment with vedolizumab SC in ulcerative colitis: Interim results from visible OLE</i> , <i>United European Gastroenterology Journal</i> 2020; 8(8 SUPPL):65
ab. konf. Sandborn 2019	Sandborn W.J., Baert F., Danese S. i in., <i>Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation for ulcerative colitis: Results of the visible trial</i> , <i>Gut</i> 2019; 68(Supplement 2):A60
EMA 2020	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Entyvio®</i> , EMA/H/C/002782/X/0040, 2020, 1-93
EMA 2014	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Entyvio®</i> , EMA/CHMP/676643/2013, 2014, 1-166
Feagan 2013	Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i in., <i>Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , <i>N Engl J Med</i> 2013, 369 (8): 699-710
Feagan 2017a	Feagan B.G., Rubin D.T., Danes S. i in., <i>Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017, 45(2):264-275

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Feagan 2017b	Feagan B., Rubin D., Danese S. i in. <i>Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists</i> , <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2017, 15(2): 229-239.e5
Sandborn 2019	Sandborn W., Colombel J.-F., Panaccione R. i in., <i>Deep Remission with vedolizumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a GEMINI 1 post hoc analysis</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019, 172-181
Sandborn 2020	Sandborn W.J., Baert F., Danese S. i in., <i>Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis</i> , <i>Gastroenterology</i> 2020; 158(3):562-572.e12
VISIBLE_protokół	Protokół do badania NCT02611830, <i>A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, with a Vedolizumab IV Reference Arm, to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy</i> , Takeda 2016
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Bhandari 2021	Bhandari R., Ogeyingbo O.D., Kareem R. i in., <i>Efficacy and Safety of Vedolizumab in Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review</i> . <i>Cureus</i> . 2021 Sep 5;13(9):e17729
Jairath 2021	Jairath V., Chan K., Lasch K. i in., <i>Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a network meta-analysis</i> , <i>Expert Rev Gastroenterol Hepatol</i> . 2021; 4:1-12
CADTH 2020	CADTH, <i>Clinical Review Report: Vedolizumab (Entyvio SC)</i> : Takeda Canada Inc: Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, loss of response to, or were intolerant to either conventional therapy or infliximab, a tumor necrosis factor-alpha antagonist, Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jul. CADTH Common Drug Reviews.
D'Amico 2020	D'Amico F., Parigi T.L., Bonovas S i in., <i>Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis</i> , <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2020; 19(7):807-816
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADDRreports 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/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 31.05.2021 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: 01.016.2021 r.)
PRAC 2018	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee Minutes of the meeting on 11-14 June 2018, EMA/PRAC/400242/2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf (data dostępu: 01.016.2021 r.)
PRAC 2017	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the meeting on 27-30 November 2017, EMA/PRAC/64990/2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (data dostępu: 01.016.2021 r.)
PRAC 2016a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC recommendations on signals, Adopted at the PRAC meeting of 10-13 May 2016, EMA/PRAC/313187/2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	recommendations-signals-adopted-prac-meeting-10-13-may-2016_en.pdf (data dostępu: 01.016.2021 r.)
PRAC 2016	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the PRAC meeting on 6-9 June 2016, EMA/PRAC/460046/2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-06-09-june-2016_en.pdf (data dostępu: 01.016.2021 r.)
PRAC 2015	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the meeting on 08-11 June 2015, EMA/PRAC/443961/2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-june-2015_en.pdf (data dostępu: 01.016.2021 r.)
FDA 2020	Food and Drug Administration, Entyvio® (vedolizumab), aktualizacja 03/2020, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125476s025s030lbl.pdf (data dostępu: 01.016.2021 r.)
WHO UMC 2021	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Entyvio®, 2019, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 01.06.2021 r.)