

Lekarz Sylwia Fabiszewska

**OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA
WEDOLIZUMABU W LECZENIU NIESWOISTYCH
ZAPALEŃ JELIT U DZIECI**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i
Pediatrii

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska



CENTRUM ZDROWIA DZIECKA

Warszawa 2024

Serdecznie dziękuję...

Mojemu Promotorowi, Panu Profesorowi Jarosławowi Kierkusiowi za poświęcony mi czas, wszelką pomoc w realizacji pracy, a także stworzenie nieocenionych warunków do jej realizacji.

Wszystkim współautorom publikacji za ogromną pomoc oraz wnikliwe uwagi.

Pacjentom i ich rodzicom za współpracę i możliwość przeprowadzenia badań.

Moim rodzicom za pomoc i wsparcie.

Kochanemu Mężowi za pomoc, nieustanne wsparcie, cierpliwość i wyrozumiałość.

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	4
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (ABSTRACT)	6
WSTĘP.....	8
CELE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.....	10
WYKAZ PUBLIKACJI	11
OMÓWIENIE	12
WNIOSKI	14
WYKAZ TABEL I RYCIN	15
PIŚMIENNICTWO	16
PUBLIKACJE.....	20
OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW.....	77

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) stanowią grupę przewlekłych, nieuleczalnych schorzeń przewodu pokarmowego, obejmujących chorobę Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Ich etiologia nie jest jednoznacznie określona, ma prawdopodobnie charakter wieloczynnikowy. Pomimo ograniczeń w szacowaniu dokładnych danych epidemiologicznych, wydaje się, że liczba przypadków NZJ u dzieci na całym świecie rośnie. Rozwój terapii biologicznych, przyczynił się do poprawy rokowania, jednak wciąż wzrasta grupa pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, którzy nie odpowiedzieli lub utracili odpowiedź na konwencjonalne algorytmy leczenia. W związku z tym pojawia się potrzeba dalszych badań nad nowymi opcjami leczenia, które mogłyby zapewnić pacjentom pediatrycznym z NZJ stabilny wzrost, rozwój fizyczny, ogólny dobrostan i dobrą jakość życia.

Wedolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym modulującym jelitową migrację limfocytów. Lokalny charakter działania, ograniczony do przewodu pokarmowego wpływa na jego korzystny profil bezpieczeństwa.

Skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancja wedolizumabu u dorosłych z NZJ została potwierdzona w licznych badaniach. Liczba badań prezentujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii wedolizumabem u dzieci wciąż rośnie, a ich wyniki wydają się zbieżne z tymi pochodzącymi z badań u dorosłych pacjentów.

Na chwilę obecną wedolizumab nie jest zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia NZJ w populacji pediatrycznej. W Polsce stosowany jest u dzieci poza rejestracją jako „terapia ratunkowa” dla najbardziej wymagających pacjentów pediatrycznych z brakiem lub utratą odpowiedzi na metody leczenia pierwszego wyboru. Potrzebne są dalsze badania, by ustalić pozycję wedolizumabu w algorytmie leczenia NZJ w populacji dziecięcej.

Rozprawa doktorska pt. *„Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci”* jest oparta na cyklu trzech powiązanych ze sobą tematycznie artykułów, w tym na dwóch pracach oryginalnych i jednej pracy poglądowej. Jej zasadniczym celem było zbadanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji wedolizumabu wśród dzieci z NZJ.

W pracy **“Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases”** przeprowadzono retrospektywną analizę wyników 16 leczonych wedolizumabem pacjentów z NZJ o bardzo wczesnym początku (początek choroby przed 6. rokiem życia). Poddano analizie dane demograficzne, przebieg choroby, aktywność choroby, przebyte terapie/operacje, wyniki badań laboratoryjnych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna po terapii indukcyjnej wedolizumabem, tzn. po trzech iniekcjach dożylnych leku. Przeprowadzona analiza pozwoliła na wykazanie, że wedolizumab jest bezpieczny i skuteczny w grupie pacjentów z NZJ o bardzo wczesnym początku.

Z czasem pod naszą obserwacją pozostawało znacznie więcej pacjentów leczonych wedolizumabem, z relatywnie długim okresem terapii. Na świecie pojawiły się również wyniki badań, w których wbrew temu, co wcześniej sądzono, nie zaobserwowano istotnych odmienności w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci w różnych kategoriach wiekowych, z wyjątkiem dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit o podłożu monogenowym. Z tego powodu powstała kolejna praca oryginalna **„Safety and efficacy of vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with emphasis on Very Early Onset group”**, w której przedstawiono wyniki relatywnie dużej grupy 72 dzieci z NZJ, wśród których 21/72 spełniało definicję NZJ o bardzo wczesnym początku. Do oceny skuteczności terapii wykorzystano wyniki badań laboratoryjnych, stan odżywienia i punktację w pediatrycznych skalach aktywności choroby. Analizę porównawczą zastosowano pomiędzy wizytami kontrolnymi (1., 4. oraz 10. wizyta kontrolna) oraz pomiędzy dwoma grupami pacjentów, które podzielono ze względu na wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby – pacjenci o bardzo wczesnym początku choroby i grupa pozostałych pacjentów z wiekiem pierwszych objawów ≥ 6 y.o. < 17 y.o.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była kliniczna odpowiedź po terapii indukcyjnej (4. wizyta kontrolna). Drugorzędownym punktem końcowym było osiągnięcie remisji klinicznej po indukcji (4. wizyta kontrolna) oraz w fazie leczenia podtrzymującego (10. wizyta kontrolna). Przeprowadzona analiza pozwoliła na wykazanie, że wedolizumab jest bezpiecznym i skutecznym lekiem dla pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, dla których konwencjonalne terapie okazały się nieskuteczne, niezależnie od wieku pierwszych objawów choroby.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w dostępnych badaniach klinicznych powstała praca poglądowa „**Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases**”. Stanowi ona podsumowanie danych naukowych na temat wedolizumabu - leku biologicznego, który od dawna stosowany jest w NZJ u dorosłych, a coraz częściej również u dzieci z ciężką postacią choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Przeprowadzona analiza dostępnych publikacji pozwoliła na wykazanie, że wedolizumab jest bezpiecznym i skutecznym lekiem w grupie pacjentów pediatrycznych z NZJ, a wyniki w populacji dziecięcej wydają się być zbieżne z tymi odnotowanymi u osób dorosłych.

Podsumowując, na podstawie przeprowadzonych analiz i badań nad zastosowaniem wedolizumabu w leczeniu dzieci z NZJ można wyciągnąć wniosek, że jest on bezpieczną i skuteczną alternatywą leczenia w grupie pacjentów pediatrycznych niezależnie od wieku pierwszych objawów choroby.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelit, wedolizumab, nieswoiste zapalenia jelit u dzieci, nieswoiste zapalenia jelit o bardzo wczesnym początku

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (ABSTRACT)

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) represent a group of chronic, incurable gastrointestinal disorders, including Crohn's disease and ulcerative colitis. Their etiology is not definitively determined and is likely multifactorial. Despite challenges in estimating precise epidemiological data, there appears to be a global increase in the number of pediatric IBD cases. The development of biologic therapies has improved prognosis, but a growing number of patients with severe disease fail to respond or lose response to conventional treatment algorithms. Consequently, further research is needed to explore new treatment options that can provide pediatric IBD patients with stable growth, physical development, overall well-being, and a good quality of life.

Vedolizumab is a humanized monoclonal antibody that modulates lymphocyte migration in the intestines. Its gut-specific mechanism of action supports the safety profile of a drug.

The efficacy, safety and tolerance of vedolizumab in adults with IBD have been confirmed in numerous studies. The number of studies presenting the efficacy and safety and tolerance of vedolizumab therapy in children is growing, with results appearing consistent with those from adult patient studies.

Currently, vedolizumab is not approved by the FDA and EMA for treating pediatric IBD. In Poland, it is used off-label for pediatric patients as a "rescue therapy" for those with severe disease and a lack or loss of response to first-line treatments. Further research is necessary to establish the position of vedolizumab in the treatment algorithm for pediatric IBD.

The doctoral dissertation titled "Evaluation of the Efficacy and Safety of Vedolizumab in the Treatment of Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases" is based on a thematic cycle of three articles, including two original papers and one review. Its main goal was to investigate the efficacy, safety, and tolerance of vedolizumab among children with IBD.

In the paper titled "**Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases**" a retrospective analysis was conducted on 16 pediatric patients with very early-onset IBD treated with vedolizumab. The analysis included demographic data, disease course, activity, previous treatments/surgeries, and laboratory results. The primary endpoint was the clinical response after induction therapy with vedolizumab, specifically after three intravenous injections. The analysis demonstrated that vedolizumab is safe and effective in this patient group.

Subsequently, with an increasing number of patients under observation with longer therapy duration, the paper "**Safety and Efficacy of Vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Emphasis on Very Early Onset Group**" presented results from a relatively large group of 72 children with IBD, of which 21 met the criteria of very early-onset IBD. The study assessed the effectiveness of therapy using laboratory results, nutritional status, and disease activity scores. Comparative analysis was performed between follow-up visits (1st, 4th, and 10th follow-up) and between two patient groups categorized by age at onset of symptoms. The primary endpoint was the clinical response after induction therapy (4th follow-up), secondary endpoints were the achievement of clinical remission after induction (4th follow-up) and during maintenance therapy (10th follow-up). The analysis concluded that vedolizumab is a safe and effective treatment for patients with severe disease who did not respond to conventional therapies, irrespective of the age of symptom onset.

Lastly, the review paper "**Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases**" provided a comprehensive summary of scientific data regarding vedolizumab. The analysis of available publications indicated that vedolizumab is a safe and effective treatment for pediatric patients with IBD, with results in the pediatric population appearing consistent with those observed in adults.

In summary, based on the conducted analyses and research on vedolizumab treatment in pediatric IBD, it can be concluded that vedolizumab is a safe and effective alternative for this patient population, regardless of the age of symptom onset.

KEY WORDS: Crohn disease, ulcerative colitis, vedolizumab, pediatric inflammatory bowel disease, very-early-onset inflammatory bowel disease.

WSTĘP

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) stanowią grupę przewlekłych, nieuleczalnych schorzeń przewodu pokarmowego, przebiegających z okresami zaostrzeń i remisji, do której zaliczamy chorobę Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Szczyt zapadalności przypada na okres młodzieńczy i wczesnej dorosłości (do 25. roku życia), przy czym nawet do ¼ wszystkich zdiagnozowanych przypadków choroby przypada na wiek przed ukończeniem 18. roku życia.

Precyzyjne światowe dane epidemiologiczne dotyczące NZJ u dzieci pozostają nieznane, m.in. ze względu na brak dokładnych oszacowań wskaźników zachorowalności i chorobowości, szczególnie na obszarach krajów rozwijających się oraz ze względu na różnice w metodach zbierania danych, co utrudnia ich porównywanie pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Nie mniej, zachorowalność zarówno na chorobę Crohna, jak i na wrzodziejące zapalenie jelit u dzieci na całym świecie wydaje się rosnąć. Bardziej zauważalny wzrost dotyczy choroby Crohna niż wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz dzieci w wieku młodzieńczym niż niemowląt i młodszych dzieci.

Uważa się, że choroby zapalne jelit u dzieci mają większą predyspozycję do ciężkiego, piorunującego przebiegu, często związane są z brakiem lub utratą odpowiedzi na rutynowe algorytmy leczenia i w związku z tym wymagają wprowadzania nowych, niestandardowych strategii leczenia.

To wszystko sprawia, że jest to istotny problem współczesnej pediatrii i gastroenterologii dziecięcej. Leczenie dzieci z NZJ jest wyzwaniem, wymaga zaangażowania i współpracy zespołu specjalistów z różnych dziedzin, zoptymalizowania i zindywidualizowania procesu terapeutycznego tak, by zapewnić stabilny wzrost i rozwój fizyczny, ogólny dobrostan, zdrowie psychiczne i emocjonalne oraz dobrą jakość życia dziecka objętego opieką.

Dotychczas nie udało się jednoznacznie wskazać etiologii tej grupy chorób, ma ona charakter wieloczynnikowy, wobec czego nie dysponujemy leczeniem przyczynowym i na dzień dzisiejszy schorzenia te są nieuleczalne. Celem terapii jest uzyskanie głębokiej remisji z wygojeniem śluzówki przewodu pokarmowego, co ma zasadniczy wpływ na odległe wyniki leczenia. Grupa leków biologicznych znacznie przyczyniła się do poprawy rokowania tej grupy pacjentów. Rośnie jednak liczba pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub utracili początkową dobrą odpowiedź na leczenie biologiczne, w związku z tym cały czas poszukuje się nowych opcji terapeutycznych.

Wedolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, specyficznym wobec cząsteczki adhezyjnej obecnej w jelicie – integryny alfa4beta7 i modulującym jelitową migrację limfocytów. Jego lokalny charakter działania, ograniczony do przewodu pokarmowego został potwierdzony w doniesieniach naukowych i z jednej strony wpływa na jego korzystny profil bezpieczeństwa, ale z drugiej strony wydaje się, że może zmniejszać skuteczność leczenia pozajelitowych manifestacji NZJ.

Skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancja wedolizumabu u dorosłych z NZJ została potwierdzona w licznych badaniach. Lepsze wyniki uzyskiwano w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego niż w chorobie Crohna oraz u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami anty-TNF.

Liczba badań retrospektywnych jak i prospektywnych prezentujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii wedolizumabem u dzieci wciąż rośnie, a ich wyniki wydają się zbieżne z tymi pochodzącymi z badań u dorosłych pacjentów.

Na chwilę obecną wedolizumab nie jest zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia NZJ w populacji pediatrycznej. W Polsce stosowany jest u dzieci poza rejestracją, po uzyskaniu zgody Krajowego Konsultanta w dziedzinie Gastroenterologii Dziecięcej i stanowi „terapię ratunkową” dla najbardziej wymagających

pacjentów pediatrycznych z ciężkim przebiegiem choroby oraz brakiem lub utratą odpowiedzi na konwencjonalne metody leczenia. Potrzebne są dalsze badania, by ustalić pozycję wedolizumabu w algorytmie leczenia NZJ w populacji dziecięcej.

CELE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Zasadniczym celem mojej rozprawy było zbadanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji wedolizumabu wśród dzieci z NZJ.

CELE SZCZEGÓŁOWE

- ocena wpływu wedolizumabu na kliniczną aktywność choroby
- ocena wpływu wedolizumabu na wyniki badań laboratoryjnych
- ocena wpływu wedolizumabu na stan odżywienia
- ocena działań niepożądanych wedolizumabu u dzieci z NZJ
- ocena i porównanie wyników terapii wedolizumabem w obrębie dwóch grup podzielonych ze względu na wiek zachorowania na NZJ
- ocena i porównanie wyników terapii wedolizumabem u pacjentów z chorobą Crohna oraz u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
- podsumowanie dostępnych badań klinicznych na temat terapii wedolizumabem w populacji dziecięcej

WYKAZ PUBLIKACJI

Rozprawa doktorska pt. „*Ocena skuteczności i bezpieczeństwa vedolizumabu w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci*” jest oparta na cyklu trzech powiązanych ze sobą tematycznie artykułów, w tym na dwóch pracach oryginalnych i jednej pracy poglądowej.

Wartość wskaźnika Impact Factor (IF) dla cyklu prac wynosi 4,964, a łączna liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) to 260. W skład cyklu wchodzi poniższe publikacje:

Prace o charakterze artykułów oryginalnych

Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases.

Fabiszewska S.; Derda E.; Szymańska E.; Osiecki M.; Kierkuś J.

J.Clin.Med. 2021, 10, 2997

Impact Factor: 4,964

MNiSW: 140 pkt

Safety and efficacy of vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with emphasis on Very Early Onset group.

Fabiszewska S.; Derda E.; Szymańska E.; Osiecki M.; Kierkuś J.

Pediatr.Pol. 2023, 98 (2): 123-132

MNiSW: 100 pkt

Praca o charakterze artykułu poglądowego

Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases.

Fabiszewska S.; Derda E.; Szymańska E.; Kierkuś J.

Przegląd Pediatriczny, 2021, Vol. 50, No. 2/47-57

MNiSW 20 pkt

OMÓWIENIE

Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases

Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności wedolizumabu u dzieci z NZJ o bardzo wczesnym początku.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę pacjentów pediatrycznych z NZJ o bardzo wczesnym początku (definiowanym jako wiek <6 lat), otrzymujących wedolizumab. Zebrano dane dotyczące demografii, przebiegu choroby, aktywności oraz wcześniejszych terapii/operacji. Aktywność choroby oceniano za pomocą pediatrycznej skali aktywności choroby Crohna (PCDAI) lub pediatrycznej skali aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (PUCAI). Pierwszorzędowym punktem końcowym była kliniczna odpowiedź po terapii indukcyjnej wedolizumabem (4. wizyta kontrolna). Definiowano ją jako spadek PCDAI o co najmniej 12,5 punktu między 1. wizytą kontrolną a 4. wizytą kontrolną dla choroby Crohna oraz spadek PUCAI o co najmniej 20 punktów między 1. wizytą kontrolną a 4. wizytą kontrolną dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dane zostały poddane analizie statystycznej.

Wyniki: Badanie obejmowało 16 pacjentów z NZJ o bardzo wczesnym początku, którzy otrzymywali wedolizumab: 4/16 (25%) z chorobą Crohna i 12/16 (75%) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mediana wieku pacjentów w momencie diagnozy wynosiła 33,7 miesiąca (6,6 miesiąca–4,5 lat). Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii wedolizumabem wynosiła 6,5 lat (2,2–16,5 lat). Spośród analizowanych osób 56,25% nie odpowiedziało na więcej niż jedno leczenie lekami anty-TNF. Kliniczna odpowiedź w 4. tygodniu dawki została zaobserwowana u 9/16 (56,3%) pacjentów: średni wynik PCDAI wynosił $34,4 \pm 1,9$ na początku i $10,6 \pm 1,8$ po terapii indukcyjnej wedolizumabem, podczas gdy wynik PUCAI wynosił odpowiednio 26 ± 6 vs. 18 ± 8 . Wystąpiła poprawa stanu odżywienia pacjentów: na początku 2/16 (12,5%) dzieci miały wskaźnik masy ciała (BMI) poniżej 1 percentyla, a żadne dziecko nie miało takiego BMI po terapii indukcyjnej wedolizumabem. Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych.

Wnioski: Wedolizumab jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu pediatrycznych pacjentów z NZJ o bardzo wczesnym początku.

Safety and efficacy of vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with emphasis on Very Early Onset group

Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności wedolizumabu w terapii nieswoistych zapaleń jelit u dzieci z wyodrębnieniem szczególnej grupy chorych o bardzo wczesnym początku choroby.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę pacjentów pediatrycznych z NZJ otrzymujących wedolizumab. Do oceny skuteczności terapii wykorzystano wyniki badań laboratoryjnych, stan odżywienia i punktację w pediatrycznej skali aktywności choroby Crohna (PCDAI) lub pediatrycznej skali aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (PUCAI). Analizę porównawczą zastosowano pomiędzy wizytami kontrolnymi (1., 4. oraz 10. wizyta kontrolna) oraz pomiędzy dwoma grupami pacjentów, które podzielono ze względu na wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby – pacjenci o bardzo wczesnym początku choroby (wiek pierwszych objawów <6r.ż.) i grupa pozostałych pacjentów (wiek pierwszych objawów ≥ 6 y.o. <17 y.o.). Pierwszorzędowym punktem końcowym była kliniczna odpowiedź po terapii indukcyjnej (4. wizyta kontrolna). Definiowano ją jako spadek PCDAI o co najmniej 12,5 punktu między 1. wizytą kontrolną a 4. wizytą kontrolną dla choroby Crohna oraz spadek PUCAI o co najmniej 20 punktów między 1. wizytą kontrolną a 4. wizytą kontrolną dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Drugorzędowym punktem końcowym było osiągnięcie remisji klinicznej po indukcji (4. wizyta kontrolna) oraz w fazie leczenia podtrzymującego (10. wizyta kontrolna).

Remisję kliniczną definiowano jako wynik w skali PCDAI ≤ 10 punktów dla choroby Crohna lub wynik w skali PUCAI ≤ 10 dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Przeprowadzono analizę statystyczną.

Wyniki: Do badania włączono 72 pacjentów pediatrycznych z nieswoistym zapaleniem jelit – 12 z chorobą Crohna, 60 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Definicję bardzo wczesnego początku choroby spełniało 21 pacjentów. Po indukcji leczenia odpowiedź kliniczną obserwowano u 60/72 (83,3%) pacjentów (51/60 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz 9/12 z chorobą Crohna), a remisję kliniczną u 44/72 (61,1%) pacjentów (40/60 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz 4/12 z chorobą Crohna). Remisję kliniczną w fazie podtrzymującej leczenie osiągnęło 22/72 (30,6%) pacjentów (16/60 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz 6/12 z chorobą Crohna). Obserwowano poprawę wyników badań laboratoryjnych oraz status odżywienia pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych różnic w odpowiedzi na terapię wedolizumabem u dzieci o bardzo wczesnym początku choroby.

Wnioski: Wedolizumab jest bezpieczny i skuteczny w terapii nieswoistych zapaleń jelit u dzieci niezależnie od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby.

Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie badań klinicznych z wedolizumabem – lekiem biologicznym, który od dawna stosowany jest w NZJ u dorosłych, a coraz częściej również u dzieci z ciężką postacią choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Do tej pory skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu u dorosłych z NZJ udowodniono w wielu badaniach klinicznych, a choć liczba badań w populacji dziecięcej nie jest tak duża, to stale wzrasta, a ich wyniki wydają się zbieżne z tymi odnotowanymi u osób dorosłych.

Dotychczasowe dane wskazują, że lek ten jest bardziej skuteczny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego aniżeli w chorobie Crohna oraz u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej preparatów anti-TNF, w porównaniu z tymi, u których leczenie to okazało się nieskuteczne. Opublikowane wyniki sugerują również, że pełne swoje działanie wedolizumab osiąga pomiędzy 6. a nawet 14. tygodniem leczenia. Opóźnienie w działaniu wedolizumabu może być bardziej zauważalne u pacjentów z chorobą Crohna w porównaniu z tymi z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wyniki badania, oceniającego ponowne włączenie leczenia wedolizumabem po jego przerwaniu, wykazują, że pacjent może w dalszym ciągu odnieść korzyści z ponownego włączenia do terapii. Obecnie wydaje się, że optymalne jest utrzymanie schematu podawania leku w fazie podtrzymującej terapii co 8 tygodni, z możliwością skrócenia interwału do 4 tygodni u pacjentów, którzy np. utracili początkową odpowiedź na lek. Dużym atutem wedolizumabu jest jego selektywny charakter działania, ograniczony do przewodu pokarmowego, co może skutkować mniejszą częstotliwością występowania działań niepożądanych. Dotychczas nie opisano przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z podażą wedolizumabu, co wraz z niskim ryzykiem poważnych infekcji w trakcie leczenia tym preparatem podtrzymuje dotychczasowe doniesienia o jego miejscowym działaniu.

Z uwagi na to, że wedolizumab u dzieci stanowi terapię ratunkową (stosowany jest jako lek *off-label* po wyczerpaniu innych metod terapeutycznych), dane na temat tego leczenia u dzieci dotyczą głównie populacji z ciężkim przebiegiem choroby, u której terapia anti-TNF okazała się nieskuteczna. Wśród dorosłych natomiast pojawia się coraz więcej badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii anti-TNF z terapią wedolizumabem u pacjentów nieotrzymujących wcześniej innego leczenia biologicznego. Na podstawie tych danych wydaje się, że wedolizumab może być leczeniem biologicznym pierwszego wyboru z równorzędnym, a według niektórych badań nawet z lepszym, profilem skuteczności i bezpieczeństwa niż antagoniści TNF.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych analiz i badań nad zastosowaniem wedolizumabu w leczeniu dzieci z NZJ można wyciągnąć kilka istotnych wniosków.

Retrospektywna analiza 16 pacjentów poddanych terapii wedolizumabem wykazała, że lek ten jest zarówno bezpieczny, jak i skuteczny w przypadku dzieci, u których choroba rozpoczęła się przed 6. rokiem życia.

Długoterminowa obserwacja większej grupy pacjentów leczonych wedolizumabem potwierdziła jego skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci z ciężkim przebiegiem choroby, dla których tradycyjne terapie okazały się nieskuteczne. Analiza porównawcza między grupami dzieci z bardzo wczesnym początkiem choroby i pozostałymi pacjentami wykazała bezpieczeństwo i skuteczność leku niezależnie od wieku, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby podstawowej.

Podsumowując przegląd publikacji na temat wedolizumabu w kontekście chorób zapalnych jelit w populacji pediatrycznej można stwierdzić, że:

- lek ten wykazuje skuteczność i bezpieczeństwo zbieżne z danymi uzyskanymi u dorosłych pacjentów
- większą korzyść z leczenia odniesie pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego niż z chorobą Crohna
- większą korzyść z leczenia odniesie pacjent nieotrzymujący wcześniej terapii anty-TNF
- optymalnym schematem podawania leku w fazie podtrzymującej są iniekcje co 8 tygodni z możliwością skrócenia interwału u pacjentów prezentujących stopniową utratę odpowiedzi na leczenie
- wedolizumab wykazuje selektywność działania w przewodzie pokarmowym, co ma wpływ na mniejszą częstość działań niepożądanych
- brak odnotowanych przypadków postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML) w trakcie terapii wedolizumabem oraz niskie ryzyko poważnych infekcji potwierdzają lokalne działanie leku w obrębie przewodu pokarmowego
- wedolizumab wydaje się być również obiecującym lekiem biologicznym pierwszego wyboru w leczeniu pediatrycznych chorób zapalnych jelit, oferującym równorzędną lub nawet lepszą skuteczność i bezpieczeństwo niż antagoniści TNF

WYKAZ TABEL I RYCIN

Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases

Table S1. Baseline characteristics of the study group.....	28
Table S2. Patient's characteristics after vedolizumab initiation compering to baseline.....	30
Table S3. Relationship between vedolizumab and surgery in 3 patients who underwent surgery.....	30
Figure S1. Patients' disease clinical activity (PCDAI for CD and PUCAI for UC) between baseline and after vedolizumab commencement (4th and 10th week dose).....	31
Figure S2. Values of fecal calprotectin for 8 patients tested for this marker before and after vedolizumab commencement.....	32

Safety and efficacy of vedolizumab in pediatric inflammatory bowel disease with emphasis on the very-early-onset group

Table 1. General patients' characteristics: frequency (%), minimum, maximum, median (IQR) are presented as appropriate.....	35
Table 2. Concomitant steroid therapy, concomitant immunomodulators, clinical response rate, clinical remission rate and steroid-free remission rate during vedolizumab therapy among all patients: frequency (%).....	36
Table 3. Concomitant steroid therapy, clinical response rate, clinical remission rate and steroid-free remission rate among very-early-onset (VEO) and non-VEO patients remaining in the vedolizumab therapy at each follow-up visit: frequency [%] and p-value are presented.....	40
Figure 1. Changes in laboratory parameters and disease activity indexes during vedolizumab therapy for all patients.....	37
Figure 2. Body mass index (BMI)-for-age percentile changes during vedolizumab therapy.....	38
Figure 3. Changes in laboratory parameters and disease activity indexes during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients.....	39

PIŚMIENICTWO

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdya P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423–39.
2. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD epidemiology and its natural history in the paediatric age. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:829040.
3. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, Broekaert I, Benninga MA, Dolinsek J, Mas E, Miele E, Orel R, Pienar C, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J Crohns Colitis*, 2020, 1119–1148.
4. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients with Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(3):389-403.
5. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerd T, Strisciuglio C, de Ridder L, van Limbergen J, Macchi M, Snapper SB, et al. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72(3): 456–473.
6. Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Pasetti MF, Feagan BG, Parikh A. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2015 Jan;64(1):77-83.
7. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients with Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 Feb;15(2):229-239.e5.
8. Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, Entenmann A, Müller T, Zimmermann G, Schütz S, Huber W-D, Pichler J, Sebastian Schütz. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2018, 140.
9. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN; 2017 Oct 1;11(10):1230-1237.
10. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, Pittman N, Check M, Hashemi G, Shah N, Shaoul R, Wolters VM, Rodrigues A, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22 (9):2121–2126.
11. Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, Albenberg Lindsey, Baldassano RN, Dawany N, Grossman AB, Mamula P, Piccoli DA, Kelsen JR. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016, 22 (10), 2425–2431.
12. Shavit-Brunschwig Z, Ledder O, Focht G, Urlep D, Lev-Tzion R, Marcus D, Broide E, Assa A, Hussey S, Yerushalmy-Feler A, et al. P538 Vedolizumab is effective in real life paediatric inflammatory bowel disease: report from the prospective, multi-centre VEDOKIDS cohort study. *J Crohns Colitis* 2019, 13 (1):383.

13. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314–1321.
14. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, van Assche G, Axler J, Kim H-J, Danese S, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721.
16. Yzet C, Diouf M, Singh S, Brazier F, Turpin J, Nguyen-Khac E, Meynier J, Fumery M. 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; 19:668–679.
17. Moran CJ. Very early onset inflammatory bowel disease. *Semin. Pediatr. Surg.* **2017**, *26*, 356–359.
18. Moazzami B, Moazzami K, Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: Manifestations, genetics and diagnosis. *Turk. J. Pediatr.* **2019**, *61*, 637–647.
19. Crowley E, Muise A. Inflammatory Bowel Disease: What Very Early Onset Disease Teaches Us. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* **2018**, *47*, 755–772.
20. Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* **2007**, *132*, 863–873.
21. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, et al. Outcome Following Infliximab Therapy in Children with Ulcerative Colitis. *Am. J. Gastroenterol.* **2010**, *105*, 1430–1436.
22. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2015**, *41*, 613–623.
23. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am. J. Gastroenterol.* **2009**, *104*, 760–767.
24. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology* **2014**, *147*, 618–627.e3.
25. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, Khanna R, Feagan BG. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* **2015**, *21*, 1151–1159.
26. Kostas A, Siakavellas SI, Kosmidis C, Takou A, Nikou J, Maropoulos G, Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV, Papaconstantinou I, Bamias G. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 7387–7396.



27. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* **2019**, *22*, 41–49.
28. Biancheri P, Di Sabatino A, Rovedatti L, Giuffrida P, Calarota SA, Vetrano S, Vidali F, Pasini A, Danese S, Corazza GR, et al. Effect of tumor necrosis factor-alpha blockade on mucosal addressin cell-adhesion molecule-1 in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2013**, *19*, 259–264.
29. Yarur A, Bruss A, Jain A, Kondragunta V, Hester K, Luna T, Agrawal D, Patel A, Fox C, Werner S, et al. Higher vedolizumab levels are associated with deep remission in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis on maintenance therapy with vedolizumab. In Proceedings of the European Crohn's and Colitis Organisation 2017 Annual Meeting, Barcelona, Spain, 15–18 February 2017.
30. Schulze H, Esters P, Hartmann F, Stein J, Christ C, Zorn M, Dignass A. A prospective cohort study to assess the relevance of Vedolizumab drug level monitoring in IBD patients. In Proceedings of the European Crohn's and Colitis Organisation 2017 Annual Meeting, Barcelona, Spain, 15–18 February 2017.
31. Williet N, Paul S, Del Tedesco E, Phelip JM, Roblin X. Serum vedolizumab assay at week 6 predicts sustained clinical remission and lack of recourse to optimisation in inflammatory bowel disease. In Proceedings of the European Crohn's and Colitis Organisation 2016 Annual Meeting, Amsterdam, The Netherlands, 16–19 March 2016.
32. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, Whitehead D, Hudesman D, Lukin D, Swaminath A, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: Results from the US VICTORY consortium. *Am. J. Gastroenterol.* **2016**, *111*, 1147–1155.
33. Vivio EE, Kanuri ND, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen C-H, Gutierrez AM, Ciorba MA. Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J. Crohns Colitis* **2015**, *10*, 402–409.
34. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S. Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—A nationwide consecutive German cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2016**, *10*, 1090–1102.
35. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, Sauk J, Giallourakis C, Garber J, Hamilton MJ, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* **2015**, *21*, 2879–2885.
36. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel J-F, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; *11* (4): 412- 424.
37. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019; *381*: 1215-1226.
38. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; *158* (3): 562- 572.e12.
39. Yarur A, Mantzaris G, Silverberg M, et al. Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve ulcerative colitis patients: results from the EVOLVE study [ECCO abstract P573]. *J Crohns Colitis* 2019.
40. Bressler B, Mantzaris G, Silverberg M, et al. Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve Crohn's disease patients: results from the EVOLVE study [ECCO abstract P621]. *J Crohns Colitis* 2019.

41. Lightner AL, Tse ChS, Potter DD Jr, et al. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated pediatric patients undergoing abdominal operations for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Surg* 2018; 53 (9): 1706-1709.
42. Zimmerman LA, Zalieckas JM, Shamberger RC, et al. Postoperative complications of pediatric patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *J Pediatr Surg* 2018; 53 (7): 1330-1333.
43. Verstockt B, Verstockt S, Veny M, et al. Expression levels of 4 genes in colon tissue might be used to predict which patients will enter endoscopic remission after vedolizumab therapy for inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1142-1151.

PUBLIKACJE

Article

Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases

Sylwia Fabiszewska, Edyta Derda, Edyta Szymanska *, Marcin Osiecki  and Jaroslaw Kierkus 

Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland; s.fabiszewska@ipczd.pl (S.F.); e.derda@ipczd.pl (E.D.); m.osiecki@ipczd.pl (M.O.); j.kierkus@ipczd.pl (J.K.)

* Correspondence: edyta.szymanska@onet.com.pl or edyta.szymanska@ipczd.pl



Citation: Fabiszewska, S.; Derda, E.; Szymanska, E.; Osiecki, M.; Kierkus, J. Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2997. <https://doi.org/10.3390/jcm10132997>

Academic Editors: Gian Paolo Caviglia and Davide Giuseppe Ribaldone

Received: 27 April 2021

Accepted: 1 July 2021

Published: 5 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Vedolizumab (vedo) is effective for induction and maintenance of remission in adults with inflammatory bowel disease (IBD). Pediatric data are still limited, especially for the youngest children with very early onset disease (VEO-IBD). The aim of this study was to assess the safety and efficacy of vedo in VEO-IBD. **Methods:** We performed a retrospective review of pediatric IBD patients with VEO-IBD (defined as aged <6 years) receiving vedo. Data on demographics, disease behavior, activity, and previous treatments/surgeries were collected. Disease activity was assessed using the pediatric Crohn's disease (CD) activity index (PCDAI) for CD or pediatric ulcerative colitis (UC) activity index (PUCAI) for UC. Primary outcome was clinical response after induction therapy with vedolizumab (4th dose week). It was defined as a decrease in PCDAI of at least 12.5 points between baseline and 4th dose week for CD, and a decrease in PUCAI of at least 20 points between baseline and this time for UC. Descriptive statistics were performed to analyze the data. **Results:** The study included 16 patients with VEO-IBD who have received vedo: 4/16 (25%) with CD, and 12/16 (75%) with UC at the median age of diagnosis 33.7 months (6.6 months–4.5 years). Median age at vedo initiation was 6.5 years (2.2–16.5 years). Among the analyzed individuals, 56.25% had failed more than one anti-tumor necrosis factor (TNF) alfa agent. Clinical response at 4th dose week was observed in 9/16 (56.3%) patients: mean baseline PCDAI score was 34.4 ± 1.9 and 10.6 ± 1.8 after induction therapy with vedo, while PUCAI score was 26 ± 6 vs. 18 ± 8 , respectively. There was improvement in patients' nutritional state: at baseline 2/16 (12.5%) children had body mass index (BMI) below 1 percentile and no child had such BMI after induction therapy with vedo. No infusion reactions or serious adverse events/infections were reported. **Conclusion:** Vedolizumab is safe and effective in the medical management of pediatric patients with VEO-IBD.

Keywords: premedication; infusion reaction; infliximab; inflammatory bowel disease

1. Introduction

The incidence of pediatric inflammatory bowel disease (IBD) is increasing worldwide, and the age of onset has become younger [1]. Very early onset IBD (VEO-IBD) is defined as disease diagnosis under the age of 6 years, and it represents a unique subset of IBD patients [2]. Some of VEO-IBD patients present with immunodeficiency and have genetic causes of their disease which means that loss of function genetic mutations involving immune and/or cytokines pathways lead to development of intestinal inflammation [3].

Most of these young patients present with a highly severe course of IBD and thus require more aggressive treatment due to the failure to both conventional and biological therapies [4].

Therefore, novel medical strategies are absolutely necessary, particularly for this specific group of VEO-IBD.

Monoclonal antibodies against tumor necrosis factor alpha (TNF α), such as infliximab (IFX) or adalimumab (ADA), are safe and effective in induction and maintenance of remission in moderate to severe pediatric Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) patients [5,6]. However, up to one-third of patients are primary non-responders to TNF α antagonist therapy and about 20% of primary responders may develop loss of response per year [7,8]. Moreover, patients who fail one TNF α antagonist are less likely to respond to a second agent, and even those with sustained response may need to discontinue therapy because of infusion reactions or other adverse effects [4].

Vedolizumab (vedo) is a humanized anti- α 4 β 7 integrin, immunoglobulin G1 monoclonal antibody. It may be an alternative for patients with severe IBD who have failed treatment with a TNF α antagonist [9]. This biological agent downregulates intestinal inflammation by specifically inhibiting intestinal T-lymphocyte migration into the tissue. Therefore, its mechanism of action is restricted to the gastrointestinal tract, which potentially decreases the risks of systemic immunosuppression that leads to increased infection rate and malignancies observed in other IBD therapies [10].

Results from adult studies (GEMINI 1 and GEMINI 2 trials) have demonstrated the safety and effectiveness of vedo in induction and maintenance of remission in both UC and CD, with slightly better clinical outcomes in UC [11,12].

Data on vedo treatment in pediatric IBD population is still lacking and, so far, there has been no study performed on patients with VEO-IBD.

Due to the mechanism of action indicating the superior safety profile of this anti-integrin therapy, vedo seems to be a promising biological agent in pediatric IBD and is certainly worth further evaluation, especially in the group of youngest patients.

The aim of this study was to evaluate safety and efficacy of vedo in the treatment of pediatric patients with VEO-IBD.

2. Patients and Methods

This is a single-center retrospective observational cohort study of 16 children under the age of 6 years at diagnosis of IBD (both CD and UC) with a severe course of the disease refractory to both standard therapies and anti-TNF- α treatment. In this group, vedo was introduced at any age as a "rescue therapy". Drug's doses were either 150 mg or 300 mg depending on patient's weight, and the infusions' schedule was: 0, 2, and 6 weeks of induction therapy followed by a maintenance phase at 8-week intervals.

Data on demographics, disease behavior, activity, and previous treatments/surgeries were collected from patients' medical charts. Disease activity was assessed using the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) for CD or pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) for UC. Mucosal healing (MH) was assessed using fecal calprotectin (FCP) which was measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test kits and normal values were <50 μ g/g.

The primary outcome of the study was:

- Clinical response after induction therapy with vedo (4th dose week) defined as a decrease in PCDAI of at least 12.5 points between baseline and 4th dose week for CD, and for UC a decrease in PUCAI of at least 20 points between baseline and this time.

The secondary outcomes included:

- Clinical remission after induction phase (4th dose week) and maintenance phase (10th dose week) of vedo defined as PCDAI \leq 10 points for CD or PUCAI \leq 10 points for UC.
- Improvement in patients' nutritional status after induction and maintenance treatment with vedo assessed by body mass index (BMI) score.
- Improvement in laboratory parameters after induction and maintenance treatment with vedo.
- FCP was used as a surrogate marker of MH—a statistically significant decrease in FCP level between baseline and after vedo commencement was considered as MH.

To analyze the data, descriptive statistics based on intention to treat (ITT) analysis were performed.

All legal guardians provided written informed consent for the treatment with vedo.

Vedolizumab is approved in Poland for adult patients with IBD. It is used for children as a rescue therapy and thus an agreement of the National Consultant of Pediatric Gastroenterology is obligatory.

The study meets the standards of Helsinki and the National Consultant on Pediatric Gastroenterology agreed to administer the drug.

3. Results

3.1. Patients' Characteristics

Sixteen patients with IBD were included in the study: 4/16 (25%) with CD, and 12/16 (75%) with UC. Median age at disease diagnosis was 33.7 months (6.6 months–4.5 years). Median age at vedo initiation was 6.5 years (2.2–16.5 years). Among these individuals 15/16 (93.75%) had previously received infliximab (IFX), 9/16 (56.25%) had been treated with adalimumab (ADA), and 4/16 (25%) had had an exposure to other biologic therapies, 1/16 (6.25%) was biologic-naive. The most common reason for discontinuation of anti-TNF- α therapy was primary non-response: IFX—9/15 participants (60%), ADA—6/9 (66.7%). At baseline 8/16 (50%) patients received concomitant therapy with systemic steroids and 9/16 (56.3%) with immunosuppression (IMM)—either azathioprine (5 patients—AZA) or methotrexate (4 patients—MTX). After induction therapy 6/14 (42.9%) children continued steroids and 8/14 (57.1%) IMM (4 patients—MTX, 4 patients—AZA) (Table S1).

3.2. Outcomes

The response at the 4th dose week (induction phase) was observed in 9/16 (56.3%): 6 with UC and 3 with CD. Additionally, in UC group at 4th dose week 3 patients achieved clinical remission and 4 patients fulfill the criteria of clinical response and clinical remission. In CD group at 4th dose week 1 patient achieved clinical remission and 1 patient fulfilled the criteria of clinical response and clinical remission. Two patients did not respond to vedo therapy and therefore they did not continue the treatment. The mean PCDAI score at initiation of vedo therapy for the CD patients was 34.4 ± 1.9 , while the mean PUCAI for children with UC was 26 ± 6 . Overall, there was a significant decrease in both clinical indexes from baseline to each follow-up visit, at 4th and 10th dose week: PCDAI— 18.1 ± 6.8 , 10.6 ± 1.8 , and PUCAI— 18 ± 8 , 17 ± 7 , respectively (Figure S1). Four patients with UC had PUCAI = 0 after induction treatment with vedo.

Six patients (37.5%) either did not respond or lost response to vedo: 2 patients did not respond to induction therapy, and 4 children lost response—after the 4th, 8th, 9th and 10th doses of vedo, respectively.

All patients improved their nutritional status: 2/16 individuals (12.5%) had BMI <1 percentile at baseline and none at 4th dose week. Thirteen (81.25%) children had median baseline BMI score at 40th percentile, while all of them achieved this BMI score after induction therapy with vedo (Table S2).

Overall, there was an improvement in laboratory parameters: mean baseline hemoglobin level was 10.5 g/dL and 11.8 g/dL after 3 doses of vedo, and mean serum albumin was 38.5 g/L vs. 42.9 g/L respectively. A decrease in inflammatory markers was reported: mean ESR at week 0 was 29 mm/h vs. 18 mm/h after induction therapy (Table S2).

During our study, 8/16 (50%) patients were tested for FCP (Figure S2). Unfortunately, due to the small sample size we cannot draw any clear conclusions on the impact of vedo treatment on FCP levels.

Three patients still required surgery during vedo therapy: 2 patients underwent total colectomy and 1 had subtotal resection of the intestine (Table S3).

3.3. Safety

Generally, vedo therapy was safe and well-tolerated by our patients. No infusion reactions or serious adverse events (AEs)/infections were reported during the whole treatment. After induction phase only one patient (1/16–6.3%) developed infection of the upper respiratory tract, however we do not know whether it was related to vedo. After nine doses of vedo, 2 patients (12.5%) complained about arthralgia (Table S2).

4. Discussion

In this first study on vedo treatment in children with VEO-IBD we have demonstrated the safety and effectiveness of this anti-integrin agent in the studied group—clinical response after induction therapy with three doses of vedo was observed in more than 40% of patients. Our results are comparable to the outcomes reported so far for the older pediatric patients, which is very satisfactory regarding more severe course of VEO-IBD and thus worse response to treatment.

In the retrospective multi-center study of the pediatric IBD Porto Group of European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) demonstrating experience with vedo in pediatric population, the remission rate at week 14 was 37% in UC, and 14% in CD, while by last follow-up it was 39% in UC and 24% in CD respectively. However, children in this group were much older than our patients—their mean age at vedo commencement was 14.5 ± 2.8 years, while it was 7.24 years in our cohort. Alike our patients, all of those children were previously treated with anti-TNF- α agent (28% primary failure, 53% secondary failure) [13]. However, 17% children still required surgery, including a colectomy for UC. An interesting observation was that concomitant immunomodulatory therapy did not affect remission rate [42% vs. 35%; $p = 0.35$ at Week 22]. In this study, only 3 of 16 children who underwent endoscopic evaluation had MH after treatment (19%). What is most important, only three minor drug-related AEs were observed [10].

In our study 3 patient required surgery and 2 of them underwent total colectomy. Concomitant treatment with either systemic steroids or IMM was continued in 3/9 (33.33%) children at 4th dose visit, and 6/9 (66.7%) of participants at the 10th dose week. This observation is consistent with the PORTO group results. Due to the very young age of study participants, we decided to assess MH using a non-invasive biomarker, FCP, not an endoscopy which requires general anesthesia and is more stressful for children. The reason for this was that FCP has been proven to correlate best with endoscopic improvement (better than clinical indexes) and, therefore, is considered to be the marker of MH and has been used as such in [14]. Alike in the PORTO group study, significant improvement of the intestinal permeability was not achieved during vedo treatment in our patients, which demonstrates that deeper remission requires more time than clinical and laboratory improvements. Moreover, data published so far show that full effect of vedo is observed between 6 and even 14 weeks of treatment, which indicates that MH may be achieved later than with other biologics.

Nonetheless, it is important to underline that VEO-IBD is characterized by a more severe course than typical pediatric disease and, therefore, the outcomes of medical management may be worse [15]. Similarly in the Porto Group study, vedo was safe and well-tolerated by our patients—during the whole therapy only one child (1/16–6.3%) developed infection of the upper respiratory tract, and 2 patients (12.5%) complained about arthralgia. However, we do not know whether these AEs were related to vedo.

Another multi-center study published in 2016 showing experience with vedo in pediatric IBD has proven its effectiveness and safety in this population [16]. In this trial which included 58% CD and 42% UC patients with median age at vedo initiation of 14.9 (range 7–17) years, week 14 remission rates for UC and CD were 76% and 42%, respectively. In this cohort 90% of patients had failed more than 1 anti-TNF agent. Among anti-TNF-naïve patients 80% of them experienced week 14 remission. At week 22, anti-TNF-naïve

patients had higher remission rates than TNF-exposed patients (100% versus 45%, $p = 0.04$). There were no infusion reactions or serious AEs [12].

These outcomes confirm two major observations from adults' trials—vedo is more effective in UC and anti-TNF-alfa naïve patients have better response to this anti-integrin agent, which is also consistent with results of our study. This may be partially explained by the fact that anti-TNF agents downregulate MadCAM-1 expression which may be the reason that CD patients with previous anti-TNF exposure in the GEMINI studies required a longer duration of vedo treatment to achieve remission [8,9,17].

In the study by Conrad et al. evaluating outcomes of vedo therapy in severe pediatric IBD including 21 subjects, 16 with CD, clinical response was observed in 6/19 (31.6%) of the patients at week 6 and in 11/19 (57.9%) by week 22. There were no infusion reactions. Vedolizumab was discontinued in 2 patients because of severe colitis, requiring surgical intervention [18]. These response rates are comparable to our results.

Standard dosing of vedo in adult patients is 300 mg per infusion, and no specific guidelines exist for pediatric dosing. Children, smaller in size and weight, may require an individualized dose. Our patients received either 150 mg or 300 mg doses of vedo depending on their body mass—due to the younger age of participants in our study than in other pediatric trials, and thus lower body mass, we had to adjust dosing and lower it in the youngest children.

Recent pharmacokinetic data have demonstrated significant correlation between higher vedo drug levels and clinical response in IBD patients which may suggest that, alike with IFX, shortening infusion interval from 8 to 4 weeks should lead to an improved effect [19–21].

In our study intervals between vedo infusions were standard—all patients have received the drug every 8 weeks during the maintenance phase.

A very important issue is the drug's safety. Although GEMINI 1 revealed no difference in AE rates between vedo and placebo, [8] GEMINI 2 demonstrated a higher incidence of nasopharyngitis with vedo than with placebo [12.3% vs. 8%]. [9] The adult US VICTORY study of 212 patients reported enteric infections (5 per 100 patient-year follow-up [PYF]), sinopulmonary infections [4.4 per 100 PYF] and arthralgia [3.1 per 100 PYF], among other less common AEs [22]. Other cohorts report infections from 0% to 25%, nasopharyngitis 0–23%, arthralgia 2–20%, and one report of anaphylaxis and rash [23–25].

In our study no AEs or serious infections were reported, only minor medical events have been observed and their rate was low—3/16 (18.8%) patients had either respiratory tract infection (1/3) or arthralgia (2/3) during the whole therapy. Therefore, vedo seems to be very safe in children, even the youngest ones.

The limitation of our study is its retrospective design and relatively small cohort. Also, not all patients before and after vedo commencement had their FCP assessed which made it difficult to draw proper conclusions. However, it is still the only study that includes not only pediatric and early onset but also VEO-IBD patients.

To summarize, VEO-IBD group that was analyzed in our study is a unique subset of pediatric IBD patients. It is characterized by more severe course and aggressive behavior with a high treatment failure rate to both conventional and biologic therapies. In the majority of our patients, vedo was applied as a rescue therapy. Therefore, response and remission rates may be lower than in older/adult patients.

5. Conclusions

Vedolizumab is safe and effective for the treatment of VEO-IBD. This anti-integrin therapy provides improvement in patients' nutritional state and in their laboratory parameters. However, achievement of MH may require more time than with other biologics due to the drug's delayed full effect.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10132997/s1> Table S1. Baseline characteristics of the study group. Table S2. Patient's characteristics after vedolizumab initiation comparing to baseline. Table S3. Relationship between vedolizumab and surgery in 3 patients who underwent surgery. Figure S1. Patients' disease clinical activity (PCDAI for CD and PUCAI for UC) between baseline and after vedolizumab commencement (4th and 10th week dose). Figure S2. Values of fecal calprotectin for 8 patients tested for this marker before and after vedolizumab commencement.

Author Contributions: E.S.: conceptualization, writing; S.F.: data collection; E.D.: data collection; M.O.: data editing; J.K.: supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Gasparetto, M.; Guariso, G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterol. Res. Pr.* **2013**, *2013*, 829040. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Moran, C.J. Very early onset inflammatory bowel disease. *Semin. Pediatr. Surg.* **2017**, *26*, 356–359. [[CrossRef](#)]
3. Moazzami, B.; Moazzami, K.; Rezaei, N. Early onset inflammatory bowel disease: Manifestations, genetics and diagnosis. *Turk. J. Pediatr.* **2019**, *61*, 637–647. [[CrossRef](#)]
4. Crowley, E.; Muise, A. Inflammatory Bowel Disease: What Very Early Onset Disease Teaches Us. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* **2018**, *47*, 755–772. [[CrossRef](#)]
5. Hyams, J.S.; Crandall, W.; Kugathasan, S.; Griffiths, A.; Olson, A.; Johanns, J.; Liu, G.; Travers, S.; Heuschkel, R.; Markowitz, J.; et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* **2007**, *132*, 863–873. [[CrossRef](#)]
6. Hyams, J.S.; Lerer, T.; Griffiths, A.; Pfefferkorn, M.; Stephens, M.; Evans, J.; Otley, A.; Carvalho, R.; Mack, D.; Bousvaros, A.; et al. Outcome Following Infliximab Therapy in Children with Ulcerative Colitis. *Am. J. Gastroenterol.* **2010**, *105*, 1430–1436. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Gisbert, J.P.; Marin, A.C.; McNicholl, A.G.; Chaparro, M. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2015**, *41*, 613–623. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Gisbert, J.P.; Panes, J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am. J. Gastroenterol.* **2009**, *104*, 760–767. [[CrossRef](#)]
9. Sands, B.E.; Feagan, B.G.; Rutgeerts, P.; Colombel, J.-F.; Sandborn, W.J.; Sy, R.; D'Haens, G.; Ben-Horin, S.; Xu, J.; Rosario, M.; et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology* **2014**, *147*, 618–627.e3. [[CrossRef](#)]
10. Mosli, M.H.; MacDonald, J.K.; Bickston, S.J.; Behm, B.W.; Tsoulis, D.J.; Cheng, J.; Khanna, R.; Feagan, B.G. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* **2015**, *21*, 1151–1159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Feagan, B.G.; Rutgeerts, P.; Sands, B.E.; Hanauer, S.; Colombel, J.-F.; Sandborn, W.J.; Van Assche, G.; Axler, J.; Kim, H.-J.; Danese, S.; et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 699–710. [[CrossRef](#)]
12. Sandborn, W.J.; Feagan, B.G.; Rutgeerts, P.; Hanauer, S.; Colombel, J.-F.; Sands, B.E.; Lukas, M.; Fedorak, R.; Lee, S.; Bressler, B.; et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 711–721. [[CrossRef](#)]
13. Ledder, O.; Assa, A.; Levine, A.; Escher, J.C.; De Ridder, L.; Ruemmele, F.; Shah, N.; Shaoul, R.; Wolters, V.M.; Rodrigues, A.; et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J. Crohns Colitis* **2017**, *11*, 1230–1237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Kostas, A.; Siakavellas, S.I.; Kosmidis, C.; Takou, A.; Nikou, J.; Maropoulos, G.; Vlachogiannakos, J.; Papatheodoridis, G.V.; Papaconstantinou, I.; Bamias, G. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 7387–7396. [[CrossRef](#)]
15. Shim, J.O. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* **2019**, *22*, 41–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

16. Singh, N.; Rabizadeh, S.; Jossen, J.; Pittman, N.; Check, M.; Hashemi, G.; Phan, B.L.; Hyams, J.S.; Dubinsky, M.C. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2016**, *22*, 2121–2126. [[CrossRef](#)]
17. Biancheri, P.; Di Sabatino, A.; Rovedatti, L.; Giuffrida, P.; Calarota, S.A.; Vetrano, S.; Vidali, F.; Pasini, A.; Danese, S.; Corazza, G.R.; et al. Effect of tumor necrosis factor-alpha blockade on mucosal addressin cell-adhesion molecule-1 in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2013**, *19*, 259–264. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Conrad, M.A.; Stein, R.E.; Maxwell, E.C.; Albenberg, L.; Baldassano, R.N.; Dawany, N.; Grossman, A.B.; Mamula, P.; Piccoli, D.A.; Kelsen, J.R. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2016**, *22*, 2425–2431. [[CrossRef](#)]
19. Yarur, A.; Bruss, A.; Jain, A.; Kondragunta, V.; Hester, K.; Luna, T.; Agrawal, D.; Patel, A.; Fox, C.; Werner, S.; et al. Higher vedolizumab levels are associated with deep remission in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis on maintenance therapy with vedolizumab. In Proceedings of the European Crohn's and Colitis Organisation 2017 Annual Meeting, Barcelona, Spain, 15–18 February 2017.
20. Schulze, H.; Esters, P.; Hartmann, F.; Stein, J.; Christ, C.; Zorn, M.; Dignass, A. A prospective cohort study to assess the relevance of Vedolizumab drug level monitoring in IBD patients. In Proceedings of the European Crohn's and Colitis Organisation 2017 Annual Meeting, Barcelona, Spain, 15–18 February 2017.
21. Williet, N.; Paul, S.; Del Tedesco, E.; Phelip, J.M.; Roblin, X. Serum vedolizumab assay at week 6 predicts sustained clinical remission and lack of recourse to optimisation in inflammatory bowel disease. In Proceedings of the European Crohn's and Colitis Organisation 2016 Annual Meeting, Amsterdam, The Netherlands, 16–19 March 2016.
22. Dulai, P.S.; Singh, S.; Jiang, X.; Peerani, F.; Narula, N.; Chaudrey, K.; Whitehead, D.; Hudesman, D.; Lukin, D.; Swaminath, A.; et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: Results from the US VICTORY consortium. *Am. J. Gastroenterol.* **2016**, *111*, 1147–1155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Vivio, E.E.; Kanuri, N.D.; Gilbertsen, J.J.; Monroe, K.; Dey, N.; Chen, C.-H.; Gutierrez, A.M.; Ciorba, M.A. Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J. Crohns Colitis* **2015**, *10*, 402–409. [[CrossRef](#)]
24. Baumgart, D.C.; Bokemeyer, B.; Drabik, A.; Stallmach, A.; Schreiber, S. Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—A nationwide consecutive German cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2016**, *10*, 1090–1102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Shelton, E.; Allegretti, J.R.; Stevens, B.; Lucci, M.; Khalili, H.; Nguyen, D.D.; Sauk, J.; Giallourakis, C.; Garber, J.; Hamilton, M.J.; et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* **2015**, *21*, 2879–2885. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Table S1. Baseline characteristics of the study group.

Baseline	Total cohort (N=16)
Males	10 (62,5%)
Female	6 (37,5%)
Median age at disease diagnosis; mth, yrs	33.7 mth (6.6 mth – 4.5 yr)
Median age range at vedo initiation; yrs	6.5 (2.2 – 16.5)
Crohn’s disease	4/16 (25%)
Ulcerative colitis	12/16 (75%)
IFX exposure	15/16 (93.75%)
ADA exposure	9/16 (56.3%)
Other biologics exposure	4/16 (25%)
IFX discontinuation reason:	
- non-response	9/15 (60%)
- allergic reaction	3/15 (20%)
- loss of response	1/15 (6,7%)
- other	2/15 (13,3%)
ADA discontinuation reason:	

- non-response	6/9 (66.7%)
- allergic reaction	0/9
- loss of response	2/9 (22.2%)
- other	1/9 (11.1%)
Previous conventional therapies	
- Systemic steroids	16 (100%)
- Budesonide MMX	8 (50%)
- 5-ASA	15 (93.8%)
- Azathioprine therapy	14 (87.5%)
- Cyclosporin therapy	10 (62.5%)
FCP; ug/g	1943.1

Abbreviations:

Months – mth

Years – yr

Vedolizumab - vedo

Infliximab – IFX

Adalimumab – ADA

5-aminosalicylate acid – 5-ASA

Body Mass Index – BMI

Pediatric Crohn’s disease Activity Index - PCDAI

Pediatric Ulcerative Colitis Index – PUCAI

Fecal calprotectin – FCP

Table S2. Patient's characteristics after vedolizumab initiation comparing to baseline.

N=16	Baseline	4th dose week	10th dose week
Median BMI: percentile	40	40	39
Laboratory parameters			
- mean Hemoglobin; mmol/l	10.5	11.8	11,7
- mean ESR; mm/h	29	18	19
- mean Albumin; g/l	38.5	42.9	41,3
Adverse events/ No of patients	0	1	-
-infection of the upper respiratory tract			
- arthralgia	0	0	2

PCDAI - pediatric Crohn's disease activity index.

PUCAI - Pediatric Ulcerative Colitis Index

BMI – body mass index

ESR - Erythrocyte sedimentation rate

Table S3. Relationship between vedolizumab and surgery in 3 patients who underwent surgery.

Patient	Number of doses of vedolizumab	Number of weeks between vedolizumab commencement and surgery procedure	Number of weeks between last dose of vedolizumab and surgery procedure
Patient A	3	13	6
Patient B	3	108	102
Patient C	9	58	6

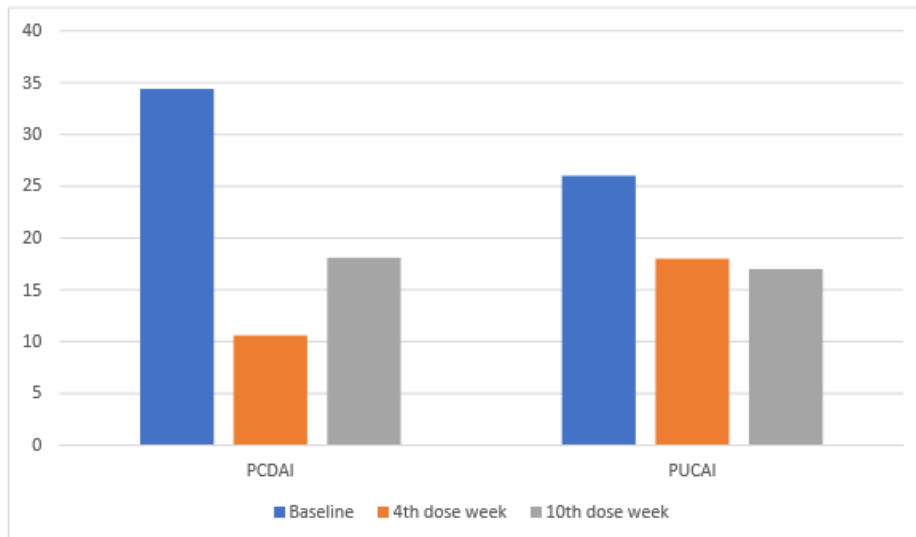


Figure S1. Patients' disease clinical activity (PCDAI for CD and PUCAI for UC) between baseline and after vedolizumab commencement (4th and 10th week dose).

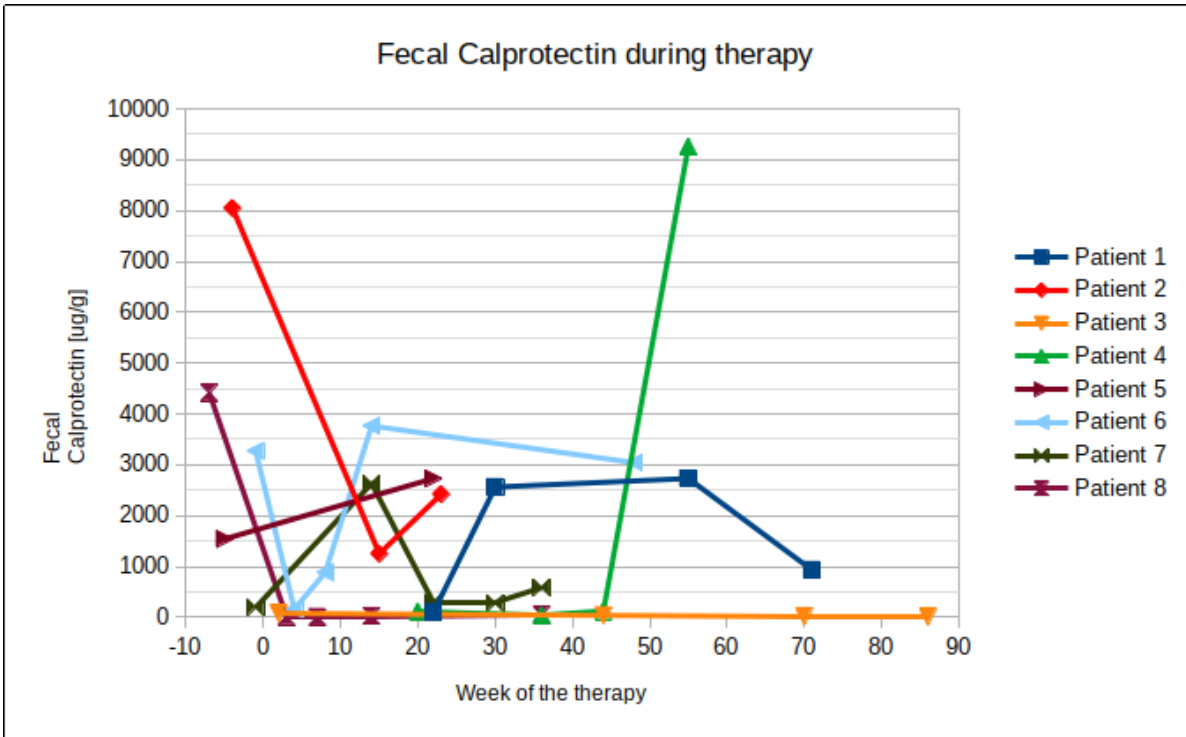


Figure S2. Values of fecal calprotectin for 8 patients tested for this marker before and after vedolizumab commencement.

ORIGINAL PAPER

Safety and efficacy of vedolizumab in pediatric inflammatory bowel disease with emphasis on the very-early-onset group

Sylwia Fabiszewska, Edyta Derda, Edyta Szymańska, Marcin Osiecki, Jarosław Kierkuś

Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

ABSTRACT

Introduction: Vedolizumab (VDZ) is effective in the induction and maintenance of remission in adults with inflammatory bowel disease (IBD). Pediatric data are still limited. This retrospective cohort study aimed to assess the safety and efficacy of VDZ in pediatric IBD including very-early-onset IBD (VEO-IBD).

Material and methods: A review of pediatric IBD patients receiving VDZ was conducted. Laboratory parameters, nutritional status, and disease activity scores were compared between each follow-up visit and between two groups divided by age of disease onset – VEO-IBD (age of onset < 6-years-old) and non-VEO-IBD (age of onset ≥ 6 years < 17 years).

The primary outcome was clinical response after induction therapy (at 4th dose visit). The secondary outcome was clinical remission after induction (at 4th dose visit) and maintenance phase (at 10th dose visit). Statistical considerations were included.

Results: Seventy-two patients with pediatric IBD were included: 12 with Crohn disease (CD), 60 with ulcerative colitis (UC). The definition of VEO-IBD was met by 21 patients. After the induction phase, a clinical response was observed in 60/72 (83.3%) patients (51/60 with UC and 9/12 with CD) and clinical remission in 44/72 (61.1%) patients (40/60 with UC and 4/12 with CD). Clinical remission after the maintenance phase was achieved by 22/72 (30.6%) patients (16/60 with UC and 6/12 with CD). Improvement in the patients' laboratory parameters and nutritional status was observed. No significant differences were observed in VDZ response between VEO-IBD and non-VEO-IBD.

Conclusions: Vedolizumab was safe and effective in the treatment of pediatric IBD irrespective of age of disease onset.

KEY WORDS:

Crohn disease, ulcerative colitis, vedolizumab, pediatric inflammatory bowel disease, very-early-onset inflammatory bowel disease.

INTRODUCTION

The term inflammatory bowel disease (IBD) includes ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD), which are chronic relapsing and remitting disorders of the gastrointestinal tract. The peak age of IBD onset is adolescence

and early adulthood, and up to one-quarter of all cases are diagnosed before the age of 18 [1–3]. The incidence of pediatric IBD (PIBD) appears to be increasing globally with a more significant increase in CD than UC and among adolescent ages rather than among infants and younger children [1, 3].

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Sylwia Fabiszewska, MD, Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland, e-mail: s.fabiszewska@ipczd.pl

Pediatric IBD often has a great propensity for dynamic disease extension and frequently entails lack or loss of response to the regular treatment algorithm and requires novel medical strategies. Children with monogenic IBD are particularly more likely to have an aggressive phenotype of the disease in comparison to children with classical IBD [4, 5].

Vedolizumab (VDZ) is a humanized IgG1 monoclonal antibody to the gut-specific adhesion molecule $\alpha 4\beta 7$ integrin that modulates gut lymphocyte trafficking. Its gut-specific mechanism of action has been confirmed in past research data [6] to support the safety profile of a drug.

Many studies have demonstrated the efficacy, safety and tolerability of VDZ in adults with UC and CD, with better clinical outcomes in UC than in CD and in anti-TNF-naïve than in anti-TNF-exposed patients [7]. The number of studies presenting encouraging data for the safety and efficacy of VDZ in pediatric refractory IBD is still increasing. The results seem to be consistent with those from adult studies [8–12].

Vedolizumab has not yet been approved by the FDA and EMA to treat IBD in pediatric patients, which is why it constitutes a “rescue therapy” only for children with a highly severe course of the disease and lack or loss of response to conventional treatment strategies.

This study aims to evaluate the safety and efficacy of VDZ in the treatment of IBD in children and compare results between PIBD age of onset subgroups.

MATERIAL AND METHODS

This single-center retrospective cohort study reports the experience of VDZ treatment in patients from the Children’s Memorial Health Institute. In total, 72 children with severe pediatric-onset IBD (under the age of 17 at diagnosis according to the Paris Modification of the Montreal Classification for IBD [13]) started on VDZ treatment between August 2017 and December 2021 resulting in an observational period of at least 6 weeks and maximum 224 weeks (median therapy duration 52 weeks).

“Rescue therapy” was introduced because of the inadequacy of other treatment options available for children (lack or loss of response, drug intolerance, contraindications).

The dosing regimen of VDZ was either 150 mg or 300 mg intravenously depending on the patient’s weight (< 25 kg – dose 150 mg, \geq 25 kg – dose 300 mg). Induction therapy was administered in weeks 0, 2, and 6, followed by a maintenance phase with infusions every 8 weeks.

Data on demographics and previous treatments (particularly previous exposure to anti-TNF- α agents) were collected from patients’ medical charts. At every VDZ infusion visit, laboratory parameters, such as C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht) and serum albumin level (ALB), were obtained.

Nutritional status was evaluated using auxological measurements from each visit (weight, height) to estimate the BMI-for-age percentile based on CDC growth charts for children and teens. Underweight was defined as a percentile range less than the 5th percentile. One patient was excluded from BMI data at the 4th dose visit because of a lack of auxological measurements. Disease activity was assessed using the pediatric Crohn disease activity index (PCDAI) for CD or pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) for UC. Adverse events were documented.

The primary outcome of the study was clinical response after the induction phase with 3 doses of VDZ defined as a decrease in PCDAI of at least 12.5 points between the baseline (1st dose visit) and the 4th dose visit (after 14 weeks of therapy) for CD and a decrease in PUCAI of at least 20 points between the baseline and the 4th dose visit for UC.

Secondary outcomes included clinical remission after the induction phase (4th dose visit) and the maintenance phase (10th dose visit) defined as PCDAI \leq 10 points for CD or PUCAI \leq 10 for UC and improvement in patients’ nutritional status and laboratory parameters.

The results among all patients with PIBD were compared between each follow-up visit – 1st, 4th, 10th and 20th dose visit and between two groups divided by age of disease onset – very-early-onset IBD (VEO-IBD) defined as disease diagnosis < 6 years old and non-VEO-IBD defined as disease diagnosis \geq 6 years old and < 17 years old. The definition of VEO-IBD was met by 21/72 (29.2%) patients. In VEO-IBD patients no monogenic cause was identified; in the non-VEO-IBD group genetic testing was not performed. Depending on the phenotype and the family history of the individual patient, the gene panel included different sets of screened genes enabling identification of monogenic IBD disorders such as atypical severe combined immunodeficiency, immunodeficiency with hyper-IgM, caspase-8 deficiency, autoimmune lymphoproliferative syndrome (type V), chronic granulomatous disease, dyskeratosis congenita – Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome, IL-10 deficiency, leukocyte adhesion deficiency 1, Wiskott-Aldrich syndrome and others.

Data were presented as median and interquartile ranges for quantitative variables and numbers of cases with percentages. The distribution of quantitative variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Due to non-normal distribution in most of the cases, non-parametric tests were used. To compare two groups, the Mann-Whitney *U* test was used, while analysis for more than two groups was performed using the Kruskal-Wallis test with a post hoc multiple comparison test. The analysis of time effect on patients’ parameters was performed for 7 complete cases using the nonparametric repeated measurements test from nparLD library for RStudio. Qualitative vari-

TABLE 1. General patients' characteristics: frequency (%) minimum, maximum, median (IQR) are presented as appropriate

Parameters	Total, N = 72	VEO, n = 21	Non-VEO, n = 51
Female, n (%)	32 (44.4)	8 (38.1)	24 (47.1)
Male, n (%)	40 (55.6)	13 (61.9)	27 (52.9)
Ulcerative colitis, n (%)	60 (83.3)	16 (76.2)	44 (86.3)
Crohn's disease, n (%)	12 (16.7)	5 (23.8)	7 (13.7)
Age of diagnosis (years)	Median 10.2 (4.5–13.6) Min. 0.6 Max. 16.6	Median 2.9 (2.0–4.1) Min. 0.6 Max. 5.8	Median 12.3 (9.4–14.1) Min. 6.0 Max. 16.6
Age at first dose visit (years)	Median 14.7 (9.1–16.7) Min. 2.2 Max. 17.9	Median 7.2 (4.8–13.2) Min. 2.2 Max. 16.5	Median 16.1 (13.5–17.0) Min. 8.2 Max. 17.9
Disease duration at first dose visit (years)	Median 3.1 (1.5–5.2) Min. 0.3 Max. 12.6	Median 4 (2.9–8.2) Min. 0.5 Max. 12.6	Median 3 (1.5–4.0) Min. 0.3 Max. 11.7
Infliximab exposure, n (%)	71 (98.6)	21 (100.0)	50 (98.0)
Infliximab discontinuation reason			
Non-response, n (%)	28 (39.4)	11 (52.4)	17 (34.0)
Loss of response, n (%)	27 (38.0)	4 (19.0)	23 (46.0)
Allergic reaction, n (%)	14 (19.7)	4 (19.0)	10 (20.0)
Other, n (%)	2 (2.8)	2 (9.5)	0 (0.0)
Adalimumab exposure, n (%)	22 (30.6)	10 (47.6)	12 (23.5)
Adalimumab discontinuation reason			
Non-response, n (%)	13 (59.1)	7 (70.0)	6 (50.0)
Loss of response, n (%)	6 (27.3)	2 (20.0)	4 (33.3)
Allergic reaction, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other, n (%)	3 (13.6)	1 (10.0)	2 (16.7)
Infliximab and Adalimumab exposure, n (%)	22 (30.6)	10 (47.6)	12 (23.5)
Anti-TNF-naïve, n (%)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.0)
Other biological therapies exposure, n (%)	11 (15.3)	4 (19.0)	7 (13.7)
Other previous therapies			
Traditional steroids, n (%)	67 (93.1)	20 (95.2)	47 (92.2)
Budesonide MMX, n (%)	36 (50.0)	12 (57.1)	24 (47.1)
5-ASA, n (%)	71 (98.6)	20 (95.2)	51 (100.0)
Azathioprine, n (%)	64 (88.9)	19 (90.5)	45 (88.2)
Cyclosporin, n (%)	38 (52.8)	12 (57.1)	26 (51)

ables were assessed using the χ^2 test. *P*-values < 0.05 were considered significant. Analysis was performed using the R language in RStudio software.

Vedolizumab is approved in Poland only for adult patients with IBD whereas in PIBD it is used as off-label treatment and requires approval of the National Consultant for Pediatric Gastroenterology.

STATEMENTS AND DECLARATIONS

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author. The study was conducted in accordance with the Helsinki Dec-

laration. The patients' legal guardians provided written informed consent for the treatment. All authors have contributed significantly to the work and meet all the journal's authorship criteria, and no individual meeting these criteria has been omitted. All authors agreed to submission of the manuscript in its current form.

RESULTS

General patients' characteristics are presented in Table 1. Median therapy duration for all patients was 52 weeks (min. 6, max. 224 weeks, IQR 30–74 weeks) and the median number of doses was 9 (min. 3, max. 30, IQR 6–11).

TABLE 2. Concomitant steroid therapy, concomitant immunomodulators, clinical response rate, clinical remission rate and steroid-free remission rate during vedolizumab therapy among all patients: frequency (%)

Visit	1 st	4 th	10 th	20 th
Number of patients remaining in the therapy	72	69	27	7
Concomitant steroid therapy, <i>n</i> (%)				
Traditional steroid	27 (37.5)	15 (21.7)	3 (11.1)	0 (0.0)
Budesonide MMX	5 (6.9)	2 (2.9)	3 (11.1)	1 (14.3)
No steroid therapy	40 (55.6)	52 (75.4)	21 (77.8)	6 (85.7)
Concomitant immunomodulators, <i>n</i> (%)				
Clinical response at 4 th dose visit, <i>n</i> (%)	60 (87.0)	–	–	–
Clinical remission rate, <i>n</i> (%)	2 (2.8)	44 (61.1)	22 (30.6)	6 (8.3)
Clinical remission rate among patients remaining in therapy, <i>n</i> (%)	2 (2.8)	44 (63.8)	22 (81.5)	6 (85.7)
Steroid-free remission rate, <i>n</i> (%)	2 (2.8)	35 (48.6)	19 (26.4)	5 (6.9)
Steroid-free remission rate among patients remaining in therapy, <i>n</i> (%)	2 (2.8)	35 (50.7)	19 (70.4)	5 (71.4)

Clinical response at the 4th dose visit was observed in 60/72 (83.3%) patients (51/60 with UC and 9/12 with CD). Clinical remission at the 4th dose visit was achieved by 44/72 (61.1%) patients (40/60 with UC and 4/12 with CD). Clinical remission at the 10th dose visit was achieved by 22/72 (30.6%) patients (16/60 with UC and 6/12 with CD). At the 20th dose visit, clinical remission was achieved by 6/72 (8.3%) patients (4/60 with UC, 2/12 with CD). Criteria of corticosteroid-free remission (clinical remission without any concomitant steroid therapy) at the 4th dose visit, 10th dose visit and 20th dose visit were fulfilled by 35/72 (48.6%) patients (32/60 with UC, 3/12 with CD), 19/72 (26.4%) patients (14/60 with UC, 5/12 with CD), and 5/72 (6.9%) patients (3/60 with UC, 2/12 with CD), respectively.

The percentage of patients receiving concomitant therapy with traditional steroids decreased during VDZ therapy. The percentage of patients receiving concomitant immunomodulatory drugs did not change significantly. Frequency of concomitant therapies, clinical response rate, clinical remission rate and steroid-free remission rate among all patients are presented in Table 2.

A significant decrease was observed in both clinical indexes (PUCAI, PCDAI) from the baseline to each follow-up visit. All laboratory parameters improved significantly from the baseline to each follow-up visit. Figure 1A–G presents the changes in laboratory parameters and disease activity indexes for all patients.

There was no significant improvement in the nutritional status of the patients included in the study – at the baseline, 17/72 (23.6%) patients had BMI < 5th percentile, while at the 4th, 10th and 20th dose visit, there were 9/68 (13.24%) patients, 3/27 (11.11%) patients and 1/6 (14.29%) patients with BMI < 5th percentile, respectively. Figure 2A presents BMI-for-age percentile changes for all patients.

Three patients discontinued therapy after 3 doses of VDZ, 1 patient due to the serious allergic reaction at the third infusion of the drug, while 2 patients were re-

ferred for surgical treatment because of non-response. Due to the retrospective character of this trial and the lack of their follow-up visit after 14 weeks of therapy (4th dose visit) they were included only in demographic data and general group characteristics and in the baseline data (1st dose visit).

In two patients, shortening of 8-week intervals to 4-week intervals of the maintenance phase was required starting from the 4th dose infusion and from the 7th dose infusion. Unfortunately, both patients discontinued treatment due to the loss of response after 15 and 10 drug infusions, respectively.

In this study, 5 patients were referred for surgical treatment (colectomy) – 2 patients after nonresponse to VDZ induction therapy (surgery after 13 and 14 weeks from the baseline), 3 patients after the loss of response to VDZ after 8, 9 or 11 drug infusions (surgery after 57, 58 or 90 weeks from the baseline, respectively).

Overall, 44 patients discontinued VDZ therapy because of: an allergic reaction (1 patient), loss of response (18 patients), non-response (7 patients), transition to an adult facility (15 patients), other causes – LTx due to PSC/AIH overlap syndrome (1 patient), a diagnosis of right adrenal gland tumor (1 patient), or lack of compliance (1 patient). Their median therapy duration was 53 weeks (min. 6, max. 165 weeks, IQR 30–69 weeks), while their median number of received VDZ doses was 9 (min. 3, max. 22, IQR 6–11).

Vedolizumab therapy is being continued by 28 patients. Their median therapy duration is 52 weeks (min. 10, max. 224 weeks, IQR 32–111 weeks), their median number of received VDZ doses is 9 (min. 4, max. 30, IQR 7–16).

VEO-IBD VS. NON-VEO-IBD

General characteristics for both age groups are presented in Table 1. The percentage of VEO patients in-

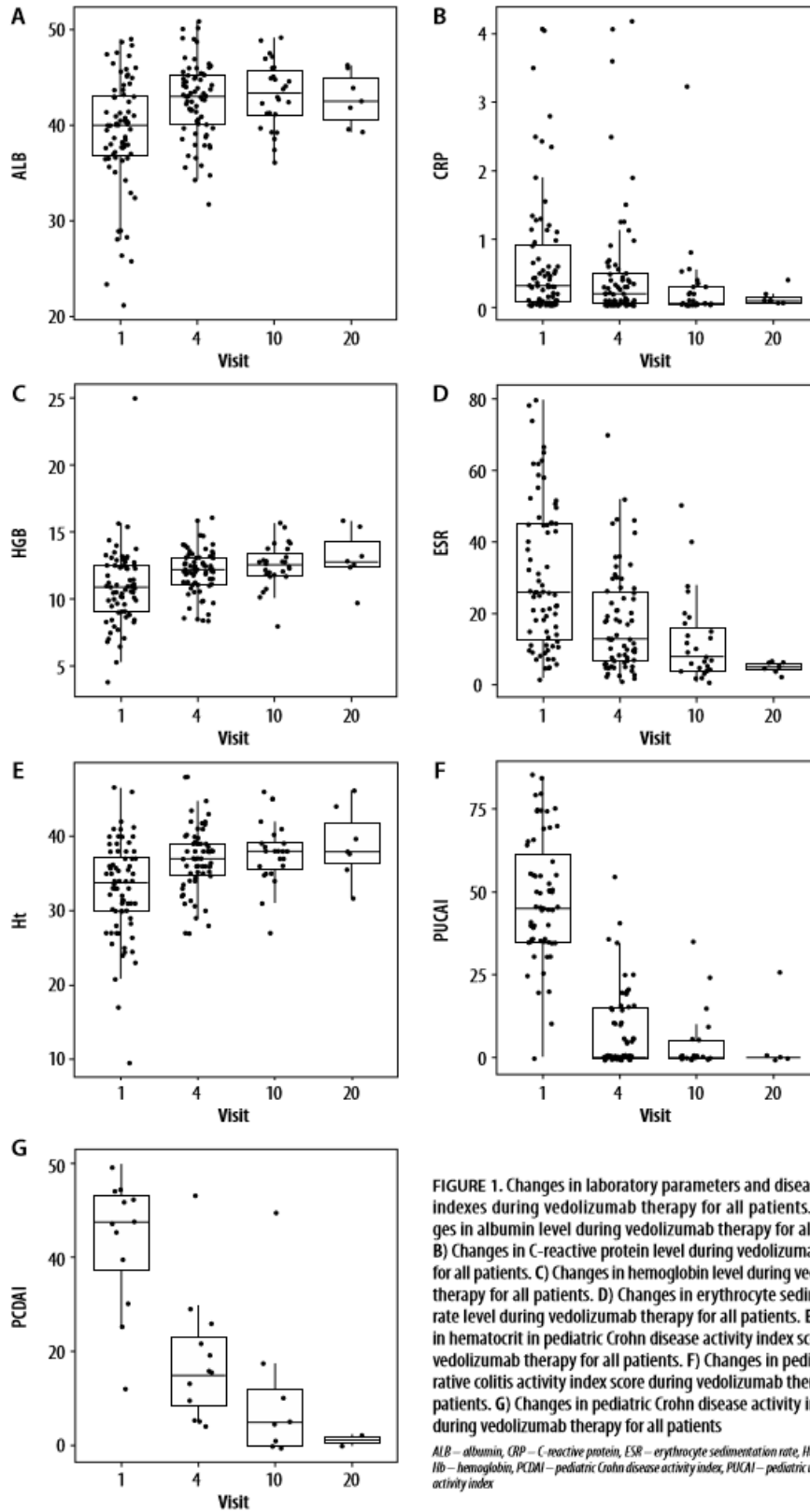


FIGURE 1. Changes in laboratory parameters and disease activity indexes during vedolizumab therapy for all patients. **A)** Changes in albumin level during vedolizumab therapy for all patients. **B)** Changes in C-reactive protein level during vedolizumab therapy for all patients. **C)** Changes in hemoglobin level during vedolizumab therapy for all patients. **D)** Changes in erythrocyte sedimentation rate level during vedolizumab therapy for all patients. **E)** Changes in hematocrit in pediatric Crohn disease activity index score during vedolizumab therapy for all patients. **F)** Changes in pediatric ulcerative colitis activity index score during vedolizumab therapy for all patients. **G)** Changes in pediatric Crohn disease activity index score during vedolizumab therapy for all patients

ALB – albumin, *CRP* – C-reactive protein, *ESR* – erythrocyte sedimentation rate, *Ht* – hematocrit, *Hgb* – hemoglobin, *PCDAI* – pediatric Crohn disease activity index, *PUCAI* – pediatric ulcerative colitis activity index

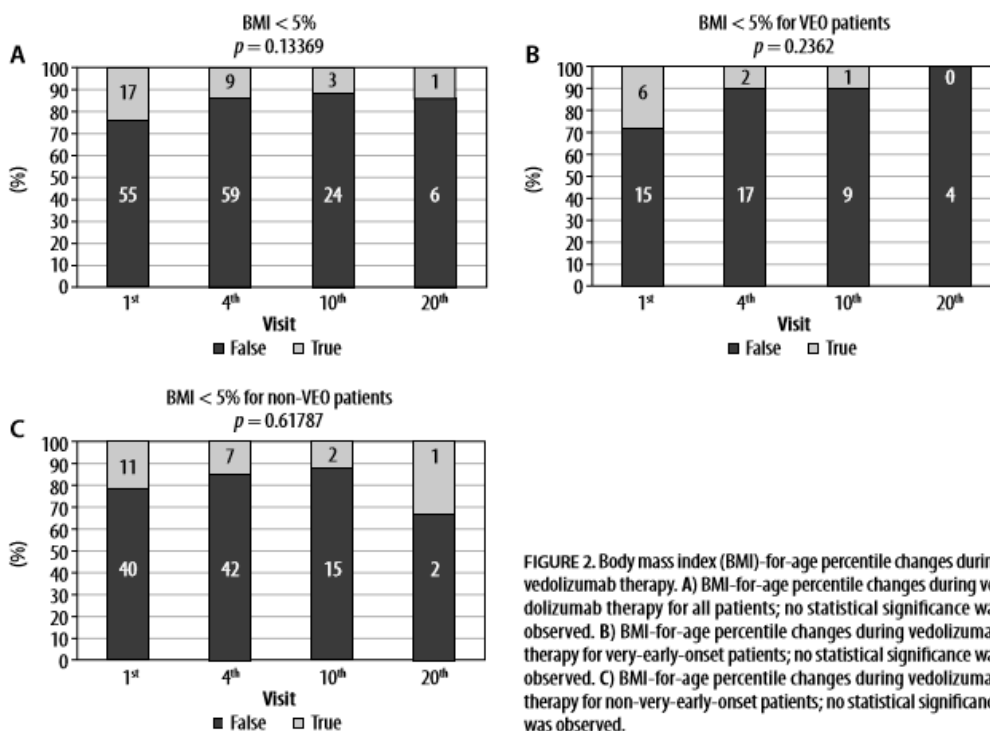


FIGURE 2. Body mass index (BMI)-for-age percentile changes during vedolizumab therapy. A) BMI-for-age percentile changes during vedolizumab therapy for all patients; no statistical significance was observed. B) BMI-for-age percentile changes during vedolizumab therapy for very-early-onset patients; no statistical significance was observed. C) BMI-for-age percentile changes during vedolizumab therapy for non-very-early-onset patients; no statistical significance was observed.

creased during VDZ therapy, although it was not statistically significant. Their median therapy duration is 60 weeks (min. 7, max. 224 weeks, IQR 21–120 weeks), while their median number of received VDZ doses is 9 (min. 3, max. 30, IQR 5–17). The median therapy duration for non-VEO patients is 51 weeks (min. 6, max. 166 weeks, IQR 30–63 weeks), while the median number of received VDZ doses is 9 (min. 3, max. 23, IQR 6–10).

Significant differences between these two age groups were observed in median Ht value but only in the 10th dose visit – the median was lower in the VEO group than in the non-VEO group (36.05% vs. 38.00%). No significant differences were observed between the VEO group and the non-VEO group in the rest of the laboratory parameters, the percentage of patients with their BMI < 5th percentile and both disease activity indexes. Figures 2B,C and 3A–G present the BMI-for-age percentile, laboratory parameters and PUCAI/PCDAI changes in VEO and non-VEO patients.

The clinical response rate at the 4th dose visit did not differ significantly between those groups. Significant differences were only observed in the clinical remission rate at the 1st dose visit (higher in the VEO group) and steroid-free remission rate at the 10th dose visit (higher in the non-VEO group). Concomitant steroid therapy, clinical response rate, clinical remission rate and steroid-free remission rate for VEO and non-VEO patients are presented in Table 3.

SAFETY

One patient discontinued therapy due to a severe general systemic allergic reaction with Quincke's edema, urticaria, and tachycardia at the third infusion of VDZ. No other serious adverse events were reported. During the whole observation of the study, 1 patient reported boils, 1 patient reported skin abscesses, 1 patient reported herpes labialis, 1 patient reported headache, 6 patients reported arthralgia, and 1 patient reported low-grade fevers. There were 23 mild infections of the upper respiratory tract, 2 cases of pneumonia and 1 SARS-CoV-2 infection.

DISCUSSION

This retrospective study demonstrates the outcomes of VDZ treatment in PIBD.

In our previous study we performed a retrospective review of 16 children with VEO-IBD receiving VDZ, confirming the safety and efficacy of this drug despite the more severe course in this age of onset group [14]. Currently under our supervision there are far more patients receiving VDZ with relatively long therapy duration. It has enabled us to report the outcome for a relatively large, single-center group of children with PIBD and compare this outcome between two groups divided according to age of disease onset.

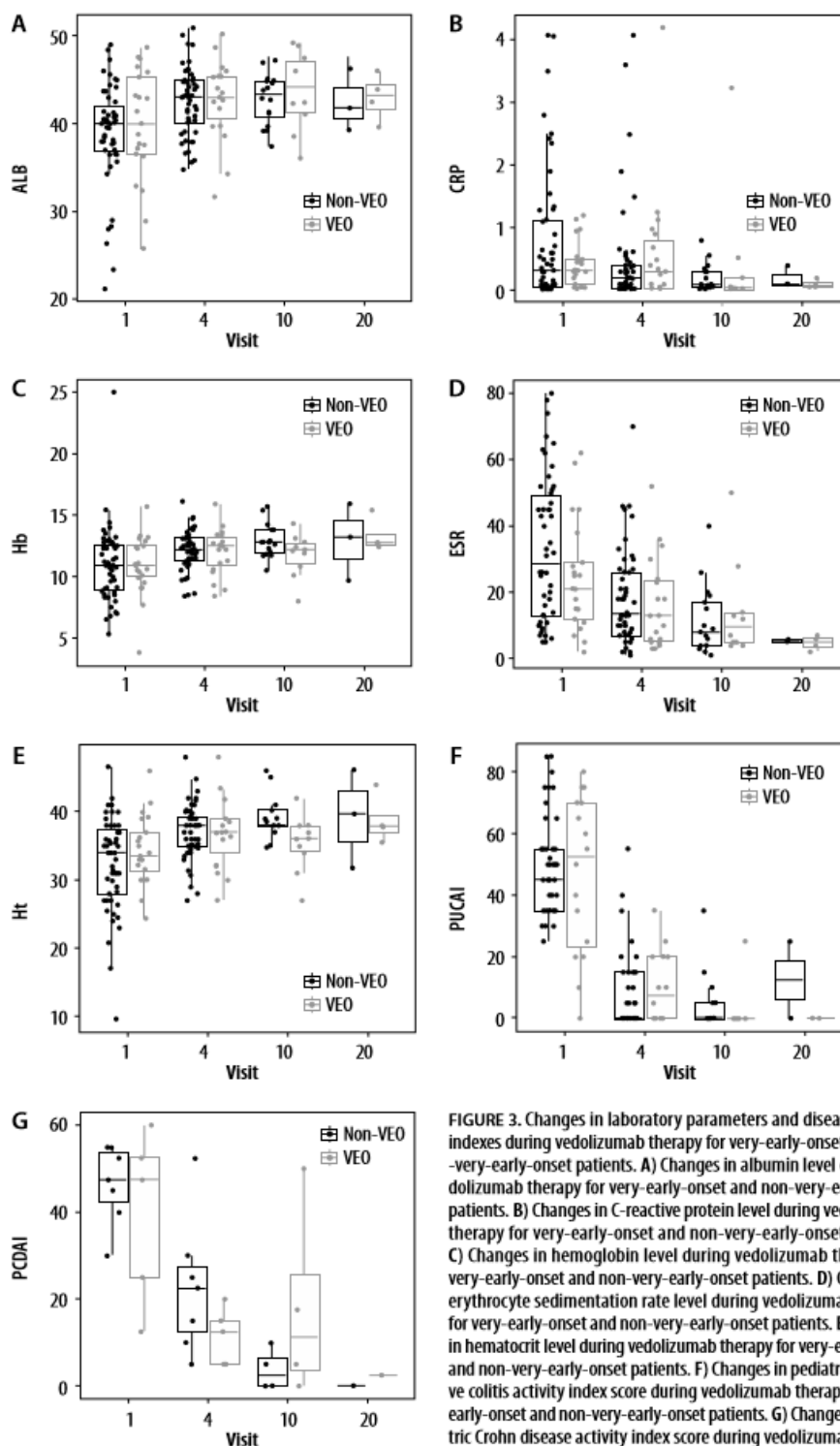


FIGURE 3. Changes in laboratory parameters and disease activity indexes during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients. **A)** Changes in albumin level during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients. **B)** Changes in C-reactive protein level during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients. **C)** Changes in hemoglobin level during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients. **D)** Changes in erythrocyte sedimentation rate level during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients. **E)** Changes in hematocrit level during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients. **F)** Changes in pediatric ulcerative colitis activity index score during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients. **G)** Changes in pediatric Crohn disease activity index score during vedolizumab therapy for very-early-onset and non-very-early-onset patients

ALB – albumin, CRP – C-reactive protein, ESR – erythrocyte sedimentation rate, Ht – hematocrit, Hb – hemoglobin, PCDAI – pediatric Crohn disease activity index, PUCAI – pediatric ulcerative colitis activity index

TABLE 3. Concomitant steroid therapy, clinical response rate, clinical remission rate and steroid-free remission rate among very-early-onset (VEO) and non-VEO patients remaining in the vedolizumab therapy at each follow-up visit: frequency [%] and p-value are presented. *P*-values < 0.05 were considered significant

Parameters	Visit	Non-VEO	VEO	<i>p</i> -value
Number of patients remaining in therapy	1 st	51	21	0.39331
Traditional steroid, <i>n</i> (%)		17 (33.3)	10 (47.6)	–
Budesonide MMX, <i>n</i> (%)		4 (7.8)	1 (4.8)	–
No steroid, <i>n</i> (%)		30 (58.8)	10 (47.6)	–
Clinical response, <i>n</i> (%)		N/A	N/A	N/A
Clinical remission, <i>n</i> (%)		0 (0.0)	2 (9.5)	0.02541
Steroid-free remission, <i>n</i> (%)		0 (0.0)	2 (9.5)	0.14810
Number of patients remaining in therapy	4 th	50	19	0.39331
Traditional steroid, <i>n</i> (%)		8 (16.0)	7 (36.8)	–
Budesonide MMX, <i>n</i> (%)		1 (2.0)	1 (5.3)	–
No steroid, <i>n</i> (%)		41 (82.0)	11 (57.9)	–
Clinical response, <i>n</i> (%)		45 (90.0)	15 (78.9)	0.37460
Clinical remission, <i>n</i> (%)		33 (66.0)	11 (57.9)	0.53152
Steroid-free remission, <i>n</i> (%)		28 (56.0)	7 (36.84)	0.24920
Number of patients remaining in therapy	10 th	17	10	0.39331
Traditional steroid, <i>n</i> (%)		0 (0.0)	3 (30.0)	–
Budesonide MMX, <i>n</i> (%)		2 (11.8)	1 (10.0)	–
No steroid, <i>n</i> (%)		15 (88.2)	6 (60.0)	–
Clinical response, <i>n</i> (%)		N/A	N/A	N/A
Clinical remission, <i>n</i> (%)		15 (88.2)	7 (70.0)	0.24659
Steroid-free remission, <i>n</i> (%)		15 (88.2)	4 (40.0)	0.02680
Number of patients remaining in therapy	20 th	3	4	0.39331
Traditional steroid, <i>n</i> (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	–
Budesonide MMX, <i>n</i> (%)		0 (0.0)	1 (25.0)	–
No steroid, <i>n</i> (%)		3 (100.0)	3 (75.0)	–
Clinical response, <i>n</i> (%)		N/A	N/A	N/A
Clinical remission, <i>n</i> (%)		2 (66.7)	4 (100.0)	0.16558
Steroid-free remission, <i>n</i> (%)		2 (66.7)	3 (75.0)	0.46520

VEO – very early onset, N/A – not applicable
Frequency (%) and *p*-value are presented. *P*-values < 0.05 were considered significant.

Each follow-up visit was combined with a subsequent VDZ infusion and was named with reference to it to unify and simplify the terminology in the presented research study – 1st dose visit, 4th dose visit, 10th dose visit, 20th dose visit.

Outcome data after the induction therapy of 3 VDZ doses were collected after 14 weeks of therapy (at the 4th dose visit) based on the reports that the full effect of VDZ is achieved after 6 to 14 weeks of treatment [11].

A significant decrease was observed in the clinical scores – PCDAI for CD and PUCAI for UC – between the 1st dose visit and each follow-up visit. This resulted in a high clinical response rate as well as clinical remission and steroid-free remission rate in both IBD groups – CD and CU. Concomitant traditional steroids were common at the baseline as the VDZ administration decision was

made usually during exacerbation of PIBD. It could have an impact on the relatively high clinical response rate and clinical remission rate after 3 doses of VDZ, while the percentage of patients in remission during their maintenance treatment phase radically dropped and reflects more the data known in the adult studies [15, 16]. However according to a retrospective multi-center experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN [9], there was no impact of initial high dose steroid use on Week 14 remission rates in either CD or UC/IBD-U.

Previously published data indicate a superior clinical benefit in UC than CD and that the full effect of VDZ is slightly delayed in the CD group in comparison to the UC group. Data of a better VDZ outcome in UC than CD and the retrospective character of this study naturally resulted in an uneven split between the two diagnoses in our co-

hort (patients with UC were more likely to be treated with VDZ due to a greater benefit from the therapy than patients with CD). That is why the relatively small number of CD patients in our cohort made proper comparison of outcomes between CD and UC groups impossible.

According to previous data from adult studies, VDZ is more effective in anti-TNF-naïve patients than in anti-TNF-exposed patients and could be a first-line treatment with a safety and efficacy profile comparable with, or even superior to, TNF- α antagonists [7]. There are only a few pediatric studies confirming these observations [10]. Controlled clinical trials are definitely needed. Currently, in the pediatric field, VDZ is reserved primarily for children with a very severe disease course and a lack or loss of response, drug intolerance or contraindications to conventional treatment strategies including anti-TNF agents. Thus, in pediatric studies, the majority of, or all the patients had exposure to infliximab and/or adalimumab. In our study cohort, only one patient was anti-TNF-naïve. He was treated with strong immunosuppressants due to the liver transplant in the course of PSC/AIH overlap syndrome. That is why he was prescribed “rescue therapy” with VDZ to treat IBD with benefits from the drug safety profile resulting from its selective local effect limited to the gastrointestinal tract.

No significant improvement was observed in BMI percentile, which is consistent with another large pediatric cohort study, where no significant weight gain and no improvement in height velocity were observed during VDZ therapy [9].

There were significant improvements in the laboratory parameters CRP, ESR, ALB, Hb, and Ht. Analysis of the time effect on laboratory parameters was additionally performed for 7 complete cases. Statistical significance was observed in all listed parameters except Ht level, like in previous pediatric studies [8, 11].

A meta-analysis of 33 studies (6 randomized controlled trials and 27 cohort studies) indicated that combining VDZ or ustekinumab with an immunomodulator is no more effective than monotherapy in induction or maintenance of remission [17]. The percentage of patients receiving concomitant immunomodulatory drugs in the present research study was relatively stable despite the increase of clinical remission rate and steroid-free remission rate among patients remaining in the therapy during each follow-up visit.

Due to the retrospective character of this study and incomplete data, it was not possible to include fecal calprotectin (FCP) levels in the analysis. Therefore, no clear conclusions can be drawn on the effect of VDZ on this parameter.

One patient had a severe systemic allergic reaction which was followed by discontinuation of the treatment. No other serious adverse events were reported in comparable pediatric studies.

Comparing the VEO and the non-VEO group, no significant differences were observed in most cases. This confirms that VDZ therapy is safe and effective for PIBD patients irrespective of age of disease onset. It can also reflect the recent data describing no difference between IBD presentation across the pediatric age categories, except for children with monogenic IBD [4, 5].

The increasing percentage of VEO patients during VDZ therapy and noticeably greater median therapy duration deserve attention, although the present observations are statistically insignificant. It suggests that their response to VDZ could be even more long-lasting than among non-VEO patients. It requires more research on larger groups.

The limitation of the present study is its retrospective character, which made it impossible to draw proper conclusions about additional parameters (FCP level, endoscopy) and the uneven split between the two diagnoses in our cohort (UC vs. CD). A longer follow-up period and larger size of the group of patients would also be beneficial.

CONCLUSIONS

Vedolizumab was found to be safe and effective in the treatment of the most challenging group of patients with severe pediatric-onset IBD who have failed conventional therapies, irrespective of age of disease onset. A prospective multi-center long-term research study is still definitely needed to define the role of VDZ in the PIBD treatment strategy.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the research team, clinicians and all involved parties from the Children's Memorial Health Institute.

DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423-439.
2. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD epidemiology and its natural history in the paediatric age. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 829040.
3. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, et al. A systematic review and meta-analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 1119-1148.
4. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the evaluation and management for patients with very early-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 389-403.

5. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, et al. Clinical genomics for the diagnosis of monogenic forms of inflammatory bowel disease: a position paper from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72: 456-473.
6. Wyant T, Leach T, Sankoh S, et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2015; 64: 77-83.
7. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 229-239.e5.
8. Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, et al. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 140.
9. Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-centre experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1230-1237.
10. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-center experience of vedolizumab effectiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2121-2126.
11. Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, et al. Vedolizumab therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2425-2431.
12. Shavit-Brunschwig Z, Ledder O, Focht G, et al. P538 Vedolizumab is effective in real life paediatric inflammatory bowel disease: report from the prospective, multi-centre VEDOKIDS cohort study. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 383.
13. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1314-1321.
14. Fabiszewska S, Derda E, Szymańska E, Kierkuś J. Safety and effectiveness of vedolizumab for the treatment of pediatric patients with very early onset inflammatory bowel diseases. *J Clin Med* 2021; 10: 2997.
15. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
16. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721.
17. Yzet C, Diouf M, Singh S, et al. 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: 668-679.

WEDOLIZUMAB W NIESWOISTYCH CHOROBACH ZAPALNYCH JELIT U DZIECI

VEDOLIZUMAB IN PAEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Sylwia Fabiszewska, Edyta Derda, Edyta Szymańska, Jarosław Kierkuś
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik -
Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

STRESZCZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) należą do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ) - przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego o nieustalonej etiologii. Jest to rosnący problem w populacji pediatrycznej, wobec czego pojawia się potrzeba wdrażania nowych terapii, zwłaszcza wśród pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby.

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie badań klinicznych z wedolizumabem - lekiem biologicznym, który od dawna stosowany jest w NZJ u dorosłych, a coraz częściej również u dzieci z ciężką postacią ChLC lub WZJG.

Słowa kluczowe: wedolizumab, nieswoiste choroby zapalne jelit, leczenie biologiczne u dzieci

ABSTRACT

Ulcerative colitis and Crohn's disease belong to inflammatory bowel diseases (IBD) - a group of chronic gut diseases of unknown etiology. Since IBD is a growing problem in paediatric population, there is a great need for novel therapeutic options such as vedolizumab, especially in patients with severe course of the disease.

The aim of this manuscript is to summarize clinical trials with vedolizumab - a biologic agent widely used in adult's IBD, and recently also in children with severe course of their disease.

Key words: vedolizumab, inflammatory bowel disease, biologic treatment in pediatrics

WSTĘP

Wedolizumab (VDZ) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, będącym selektywnym antagonistą integryny alfa4beta7, hamującym jej interakcję z cząsteczką adhezyjną MAdCAM-1. MAdCAM-1 ulega preferencyjnej ekspresji na komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych i węzłach chłonnych przewodu pokarmowego. Wedolizumab, hamując integrynę alfa4beta7, może ograniczać zdolność niektórych białych krwinek do naciekania tkanek jelita.

U osób dorosłych skuteczność tego leku zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ChLC), jak i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) została potwierdzona w badaniach klinicznych. Natomiast dane dotyczące zastosowania wedolizumabu u dzieci są ograniczone i opierają się głównie na retrospektywnych przeglądach. Obecnie prowadzone jest pierwsze prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe u małych pacjentów - VEDOKIDS.

WEDOLIZUMAB U DOROSŁYCH

Skuteczność wedolizumabu u dorosłych z NZJ została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych. Najbardziej obszerne z nich to badania: GEMINI (1, 2, 3, LTS), VARSITY, VISIBLE oraz EVOLVE.

GEMINI

GEMINI to wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie przeprowadzone na dorosłych pacjentach z WZJG lub ChLC o średniej/ciężkiej aktywności.

GEMINI 1 [1] oceniało skuteczność terapii indukcyjnej i podtrzymującej wedolizumabem (dawka 300 mg) u pacjentów dorosłych z aktywnym WZJG. Do leczenia indukcyjnego (podanie leku w 0., 2. i 6 tygodniu) włączono 895 pacjentów. U 367 z nich (41%) próba terapii lekami anty-TNF w przeszłości okazała się nieskuteczna (najczęstsza przyczyna - pierwotny bądź wtórny brak odpowiedzi na leczenie). Dwustu dwudziestu pięciu pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia wedolizumabem, a 139 - do grupy placebo (kohorta 1). Dodatkowo 521 pacjentów (kohorta 2) otrzymywało wedolizumab *open-label* (badanie otwarte).

Aktywność choroby oceniano w 6. tygodniu; wówczas pacjentów z poszczególnych kohort, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem, przydzielono do kontynuacji terapii

co 8 tygodni lub co 4 tygodnie bądź do grupy placebo, z kolejną oceną aktywności choroby w 52. tygodniu (terapia podtrzymująca).

Odpowiedź na leczenie zdefiniowana była jako redukcja punktacji w skali endoskopowej Mayo o minimum 3 pkt oraz jej spadek o przynajmniej 30% w stosunku do wyniku w momencie włączenia do badania wraz z poprawą kliniczną ocenianą poprzez krwawienie z przewodu pokarmowego w skali punktowej - spadek o minimum 1 pkt lub bezwzględny wynik 0-1 pkt.

Remisja kliniczna zdefiniowana była jako wynik w skali Mayo nie większy niż 2 pkt, dodatkowo wszystkie cechy uwzględniane w tej skali nie mogły być oceniane na więcej niż 1 pkt. Gojenie śluzówkowe zdefiniowano jako wynik w skali Mayo równy 0-1 pkt.

W 6. tygodniu odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 47,1% (106/225) pacjentów w grupie otrzymującej wedolizumab i u 25,5% (38/149) osób z grupy placebo. Remisję kliniczną osiągnęło 16,9% (38/225) chorych przyjmujących wedolizumab i 5,4% (8/149) otrzymujących placebo. Wskaźnik gojenia śluzówkowego był wyższy u osób leczonych wedolizumabem (92/225; 40,9%) w porównaniu z tymi z grupy placebo (37/149; 24,8%). Spośród 521 pacjentów z kohorty 2, którzy otrzymywali wedolizumab *open-label*, 231 (44,3%) odpowiedziało na leczenie, 100 (19,2%) osiągnęło remisję kliniczną, a 191 (36,7%) gojenie śluzówkowe.

W 52. tygodniu 41,8% (51/122) pacjentów, którzy kontynuowali leczenie wedolizumabem co 8 tygodni, oraz 44,8% (56/125), którzy kontynuowali leczenie wedolizumabem co 4 tygodnie, osiągnęło remisję kliniczną w porównaniu z 15,9% (20/126) pacjentów otrzymujących placebo.

Wskaźniki odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, gojenia śluzówkowego oraz remisji wolnej od steroidów były wyższe wśród osób otrzymujących wedolizumab w stosunku do tych przyjmujących placebo. Nie zauważono istotnych różnic w skuteczności między 2 schematami podawania wedolizumabu (co 4 tygodnie lub co 8 tygodni).

Częstotliwość działań niepożądanych była porównywalna w grupie pacjentów otrzymujących wedolizumab i w grupie placebo. Nie odnotowano żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy* - PML). Nie zarejestrowano również żadnego przypadku anafilaksji związanej z podaniem leku.

GEMINI 2 [2] dotyczyło skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii indukcyjnej i podtrzymującej wedolizumabem (dawka 300 mg) u pacjentów dorosłych z aktywną postacią ChLC, u których co najmniej jeden sposób terapii nie przyniósł oczekiwanego efektu. Do leczenia indukcyjnego włączono 1115 pacjentów: 368 z nich zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej wedolizumab lub placebo w 0. i 2. tygodniu (kohorta 1) oraz 747 pacjentów przyjmujących wedolizumab *open-label* w 0. i 2. tygodniu (kohorta 2). Aktywność choroby oceniono w 6. tygodniu. Wówczas

pacjentów z poszczególnych kohort, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem (łącznie 461 osób), przydzielono losowo do grupy placebo lub do grup otrzymujących wedolizumab według schematu co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię indukcyjną wedolizumabem w 6. tygodniu, w dalszej części badania przyjmowali lek w systemie co 4 tygodnie. Osoby otrzymujące w trakcie terapii indukcyjnej placebo, kontynuowały jego przyjmowanie. Aktywność choroby u wszystkich pacjentów oceniono ponownie w 52. tygodniu.

Odpowiedź na leczenie zdefiniowana była jako redukcja punktacji w skali CDAI o minimum 100 pkt, natomiast remisja kliniczna jako wynik w skali CDAI \leq 150. Remisję wolną od steroidów zdefiniowano jako kliniczną remisję w 52. tygodniu bez wspomagającej steroidoterapii. Trwała remisja kliniczna została zdefiniowana jako kliniczna remisja obserwowana w \geq 80% wizyt w trakcie trwania badania, włącznie z ostatnią wizytą w 52. tygodniu.

W 6. tygodniu: z kohorty 1 na leczenie odpowiedziało 31,4% (69/220) pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab, i 25,7% (38/148) osób z grupy placebo, natomiast remisję kliniczną osiągnęło odpowiednio 14,5% (32/220) oraz 6,8% (10/148) badanych z poszczególnych grup. Wśród pacjentów z kohorty 2 - 34,4% (257/747) badanych odpowiedziało na leczenie, a 17,7% (132/747) osiągnęło remisję kliniczną.

W 52. tygodniu 39% (60/154) pacjentów, którzy kontynuowali leczenie wedolizumabem co 8 tygodni, oraz

36,4% (56/154) tych, którzy je kontynuowali co 4 tygodnie, osiągnęło remisję kliniczną w porównaniu z 21,6% (33/153) badanych otrzymujących placebo. Wskaźnik odpowiedzi klinicznej był znacząco wyższy w grupie pacjentów otrzymujących wedolizumab w porównaniu z grupą placebo, natomiast wskaźnik trwałej remisji klinicznej w obu tych grupach nie różnił się w sposób istotny. Wedolizumab w porównaniu z placebo wiązał się z wyższym wskaźnikiem poważnych działań niepożądanych (24,4% vs 15,3%), infekcji (44,1% vs 40,2 %) oraz poważnych infekcji (5,5% vs 3%), natomiast rzadziej obserwowano bóle głowy i brzucha. Nie odnotowano żadnego przypadku PML. Nie zarejestrowano również żadnego przypadku anafilaksji związanej z podaniem leku.

GEMINI 3 [3] dotyczyło pacjentów dorosłych z ChLC o umiarkowanej/ciężkiej aktywności.

Spośród badanych 416 przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie wedolizumab w dawce 300 mg (209 pacjentów) lub do grupy placebo (207 pacjentów) w 0., 2. i 6. tygodniu. Ze wszystkich chorych włączonych do badania 315 otrzymywało wcześniej minimum 1 rodzaj leku biologicznego z grupy anty-TNF, natomiast 101 pacjentów nie przyjmowało wcześniej leków z tej grupy. Ocena aktywności choroby następowała w 6. i 10. tygodniu.

Odpowiedź kliniczna była zdefiniowana jako redukcja punktacji w skali CDAI o minimum 100 pkt. Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik w skali CDAI \leq 150 pkt. W grupie pacjentów, którzy w przeszłości poddawani byli terapii

lekami z grupy anty-TNF, w 6. tygodniu remisję osiągnęło 15,2% leczonych wedolizumabem i 12,1% otrzymujących placebo (różnica nieistotna statystycznie), natomiast odpowiedź kliniczną zaobserwowano odpowiednio u 39,2% i 22,3% badanych. Większą skuteczność wedolizumabu w stosunku do placebo zaobserwowano w 10. tygodniu – wówczas odpowiednio 26,6% vs 12,1% pacjentów osiągnęło remisję kliniczną, a odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 46,8% vs 24,8% chorych.

W grupie badanych, którzy w przeszłości nie otrzymywali leków anty-TNF, w 6. tygodniu remisję kliniczną osiągnęło 31,4% leczonych wedolizumabem i 12% otrzymujących placebo. Natomiast odpowiedź kliniczną zaobserwowano odpowiednio u 39,2% i 24% z nich.

W 10. tygodniu remisję kliniczną osiągnęło odpowiednio 35,3% vs 16% badanych, natomiast odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 51% vs 22% osób w poszczególnych grupach pacjentów.

Wedolizumab w porównaniu z placebo wiązał się z niższym wskaźnikiem działań niepożądanych (56% vs 60%). Najbardziej powszechne działania niepożądane występowały z podobną częstotliwością w obu grupach. Nie zaobserwowano żadnego przypadku PML.

GEMINI *long-term safety study* (LTS) [4]

To wielośrodkowe badanie na pacjentach dorosłych z ChLC o umiarkowanym/ciężkim nasileniu, leczonych długotrwale wedolizumabem. Dotychczas jest to badanie, które zgromadziło największą grupę pacjentów z ChLC

leczonych wedolizumabem, dzięki czemu jest istotnym źródłem informacji na temat tego leku. Badanie uwzględnia takie zagadnienia kliniczne, jak:

- ponowne włączenie leczenia po jego zakończeniu;
- leczenie po nieskutecznej terapii anty-TNF oraz
- możliwość osiągnięcia korzyści ze skrócenia odstępów pomiędzy dawkami leku u pacjentów, którzy utracili początkową odpowiedź na wedolizumab.

Włączono do niego 700 pacjentów z:

- GEMINI 2: 391 pacjentów, którzy ukończyli 52 tygodnie obserwacji oraz 309 pacjentów zdyskwalifikowanych z badania na wczesnym etapie z powodu braku odpowiedzi na leczenie, zaostrzenia choroby lub wskazań do terapii ratunkowej, jednakże według opinii badającego z dobrą tolerancją wedolizumabu;
- GEMINI 3: 372 badanych – tylko pacjenci, którzy ukończyli badanie, oraz 255 pacjentów nieleczonych wcześniej wedolizumabem (włączeni bezpośrednio do GEMINI LTS). Dzięki temu całkowity czas obserwacji pacjentów w trakcie terapii wedolizumabem mógł wynieść nawet 152 tygodnie (dla pacjentów, którzy ukończyli 52. tydzień terapii w badaniu GEMINI 2). Uczestnicy badania otrzymywali wedolizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie.

Jako leczenie wspomagające w trakcie trwania GEMINI LTS dozwolone były steroidy w dawce ≤ 30 mg/dziennie, których dawkowanie było redukowane wraz z poprawą stanu

pacjenta. Poprawa kliniczna w GEMINI LTS definiowana była jako redukcja punktacji w skali HBI o ≥ 3 pkt, natomiast remisja kliniczna jako wynik ≤ 4 pkt w tej skali. W ocenie poprawy klinicznej istotny był również wzrost punktacji w skalach służących do oceny jakości życia pacjentów w stosunku do wyniku wejściowego, m.in. w skali: IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), SF-36 (*36-item Short-Form Health Survey*), MCS (*mental component summary*), PCS (*physical component summary*), EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimension*) oraz VAS (*visual analogue scale*).

W grupie pacjentów, którzy nie otrzymywali nigdy wcześniej wedolizumabu, w 0. tygodniu wynik > 7 pkt w skali HBI odnotowany był u 99% (222/225) badanych, natomiast w 28. tygodniu już tylko u 24% (40/164) z nich. W 28. tygodniu remisję kliniczną osiągnęło 57% (94/164) wszystkich uczestników, 49% (55/113) pacjentów z wywiadem nieskutecznej terapii lekami anty-TNF w przeszłości i 78% (35/45) osób nieleczonych wcześniej lekami anty-TNF.

Obserwowano również istotną poprawę w skalach oceny jakości życia pacjentów.

W grupie pacjentów włączonych do badania z GEMINI 3 po 86 tygodniach leczenia - 69% (127/184) było w remisji klinicznej, w tym 67% (91/136) osób z wywiadem nieskutecznej terapii lekami anty-TNF w przeszłości i 74% (34/46) chorych nieprzyjmujących wcześniej preparatów anty-TNF.

W grupie pacjentów włączonych do badania z GEMINI 2 (wszystkich, którzy je ukończyli), po 152 tygodniach leczenia, 74% (156/212) uczestników było w remisji klinicznej, w tym 66% (75/113) osób z wywiadem nieskutecznej terapii lekami anty-TNF w przeszłości oraz 82% (69/84) badanych, którzy nigdy nie przyjmowali preparatów anty-TNF.

W grupie pacjentów, którzy ukończyli badanie GEMINI 2, ale wykluczając tych otrzymujących w trakcie terapii placebo oraz osoby, które nie odpowiedziały na terapię indukcyjną wedolizumabem, odpowiedź kliniczną odnotowano u 94% (113/120) pacjentów w 104. tygodniu oraz u 97% (68/70) w 152. tygodniu. Natomiast remisję kliniczną osiągnęło 83% (100/120) badanych w 104. tygodniu i 89% (62/70) w 152. tygodniu. Wyniki w 104. i 152. tygodniu nie różniły się istotnie w zależności od schematu przyjmowania wedolizumabu (co 4 tygodnie lub co 8 tygodni) przed włączeniem do badania GEMINI LTS. Natomiast widoczny był wzrost odsetka pacjentów z poprawą kliniczną i tych w remisji klinicznej w grupie badanych, u których skrócono odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami leku z 8 tygodni na 4 tygodnie - w 0. tygodniu (moment włączenia do GEMINI LTS) u 39% (22/57) pacjentów zanotowano odpowiedź na dotychczasowe leczenie, 4% (2/57) było w remisji klinicznej, natomiast w 28. tygodniu odsetek ten wzrósł odpowiednio do 54% (31/57) i 23% (13/57).

Efekty kliniczne były znacznie lepsze u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków anty-TNF w przeszłości, w porównaniu z tymi z wywiadem nieskutecznej terapii lekami z tej grupy. Obserwowano również istotną poprawę w skalach oceny jakości życia badanych osób – większą wśród pacjentów, którzy mieli nieskuteczną terapię lekami anty-TNF, w porównaniu z tymi, którzy nie byli leczeni lekami tej grupy w przeszłości – prawdopodobnie dlatego, że ci pierwsi mieli niższe wyniki w tych skalach w 0. tygodniu.

Wśród pacjentów zdyskwalifikowanych z badania GEMINI 2 na wczesnym etapie odsetek osób z odpowiedzią kliniczną oraz tych w remisji klinicznej wzrósł odpowiednio z 42% (25/59) i z 9% (5/59) w 0. tygodniu (moment włączenia do GEMINI LTS) do 56% (33/59) i 48% (28/59) w 28. tygodniu. Wzrost był większy wśród pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali leków anty-TNF, w stosunku do tych, u których w wywiadzie odnotowano niepowodzenie tej terapii. Wśród osób, które w terapii indukcyjnej w badaniu GEMINI 2 otrzymywały wedolizumab, a w fazie podtrzymującej zakwalifikowane były do grupy placebo, ponowne włączenie do terapii wedolizumabem w trakcie badania GEMINI LTS spowodowało wzrost odsetka pacjentów w remisji klinicznej z 53% (32/60) w 0. tygodniu (moment włączenia do GEMINI LTS) do 63% (38/60) w 52. tygodniu, natomiast spadek odsetka pacjentów z odpowiedzią kliniczną z 77% (46/60) do 68% (41/60).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniu GEMINI LTS (dotyczyły one 20% wszystkich uczestników)

były: zaostrzenie choroby podstawowej, stany zapalne nosogardła oraz zapalenie stawów. Poważne działania niepożądane dotyczyły 31% pacjentów, natomiast takie, które skutkowały przerwaniem uczestnictwa w badaniu, pojawiły się u 12%. Relatywnie niskie ryzyko poważnych infekcji (8% pacjentów) oraz nieodnotowanie żadnego przypadku PML potwierdza lokalny, ograniczony do przewodu pokarmowego, mechanizm działania leku.

VARSIITY [5]

Jest to pierwsze badanie bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo działania 2 leków biologicznych w grupie pacjentów z WZJG: adalimumabu, należącego do leków z grupy anty-TNF- α o działaniu ogólnoustrojowym, z wedolizumabem o selektywnym działaniu przeciwzapalnym w obrębie przewodu pokarmowego. Jest to badanie fazy IIIb, podwójnie zaślepione i podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe z aktywnym komparatorem, w którym wzięli udział pacjenci z aktywnym WZJG o umiarkowanym i ciężkim nasileniu (6-12 pkt w skali Mayo, przy czym oceniane składowe musiały być punktowane ≥ 2 pkt każda), którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalną terapię.

Wśród uczestników 25% osób było wcześniej poddanych leczeniu antagonistą TNF- α . Łącznie zrandomizowano 769 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wedolizumabu (383 pacjentów) lub adalimumabu (386 pacjentów).

Pacjentów randomizowano w stosunku 1 : 1 do 2 grup:

1) grupa otrzymująca wedolizumab w infuzji dożylniej (w dawce 300 mg) wraz z placebo podawanym podskórnie lub

2) grupa otrzymująca dożylnie infuzję placebo oraz podskórnie iniekcję adalimumabu (dawkowanego 160/80/40 mg).

Dawkowanie obu leków było standardowe i zgodne z zarejestrowanym schematem leczenia. W żadnej z grup nie była dopuszczona eskalacja dawki.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna w 52. tygodniu zdefiniowana jako całkowity wynik ≤ 2 w skali Mayo i brak punktacji > 1 dla żadnej z 4 ocenianych cech.

Drugorzędownymi punktami końcowymi były:

- poprawa endoskopowa zdefiniowana jako wynik w skali endoskopowej Mayo ≤ 1 ;
- remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów w 52. tygodniu, która została oceniona tylko u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy na początku badania.

W 52. tygodniu remisję kliniczną osiągnęło łącznie 31,3% (120/383) otrzymujących wedolizumab i 22,5% (87/386) przyjmujących adalimumab ($p = 0,0061$). Wśród pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali preparatu anty-TNF, remisję kliniczną w 52. tygodniu zaobserwowano u 34,2% w grupie wedolizumabu i u 24,3% w grupie adalimumabu. Wśród tych, którzy wcześniej leczeni byli antagonistami TNF innymi niż

adalimumab, odpowiednie odsetki wyniosły 20,3% i 16,0%. Gojenie śluzówkowe w 52. tygodniu osiągnęło 39,7% (152/383) przyjmujących wedolizumab i 27,7% (107/386) leczonych adalimumabem ($p = 0,0005$). Remisję kliniczną wolną od kortykosteroidów zaobserwowano u 12,6% pacjentów (14/111) w grupie wedolizumabu i u 21,8% (26/119) przyjmujących adalimumab. Remisja histologiczna w 52. tygodniu oceniana według wskaźnika Geboesa wystąpiła u 10,4% badanych (40/383) w grupie wedolizumabu i u 3,1% (12/386) w grupie adalimumabu. Wyniki były podobne dla remisji histologicznej według wskaźnika histopatologicznego Robartsa.

Jakość życia poprawiła się u 52,0% osób w grupie wedolizumabu i u 42,2% przyjmujących adalimumab. Wśród pacjentów leczonych wedolizumabem i adalimumabem odpowiednio u 62,7% i 69,2% z nich wystąpiły działania niepożądane, w tym ciężkie u 11,0% i 13,7% chorych. U żadnego pacjenta nie zdiagnozowano PML. Jedna osoba przyjmująca wedolizumab zmarła z powodu zaostrzenia WZJG i powikłań pooperacyjnych. Zdarzenie zostało uznane za niezwiązane ani z wedolizumabem, ani z adalimumabem.

VISIBLE [6]

Badanie oceniające skuteczność podskórnej postaci wedolizumabu u pacjentów z WZJG.

Pacjenci rozpoczęli leczenie 2 dawkami wedolizumabu dożylnego (*i.v.*) w 0. i 2. tygodniu.

W 6. tygodniu osoby, u których uzyskano odpowiedź kliniczną, zakwalifikowano do leczenia podtrzymującego i losowo przydzielono do 3 grup:

- 1) otrzymujących preparat dożylny (300 mg) co 8 tygodni;
- 2) otrzymujących preparat podskórny (108 mg) co 2 tygodnie lub
- 3) przyjmujących placebo.

W 52. tygodniu, wśród zrandomizowanych 216 pacjentów, remisję kliniczną osiągnęło 46,2%, 42,6% i 14,3% badanych odpowiednio w grupach chorych otrzymujących podskórny (s.c.) wedolizumab, *i.v.* wedolizumab i placebo. Zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami anty-TNF, jak i u osób, które nie odpowiedziały na to leczenie, stwierdzono wyższe wskaźniki remisji klinicznej po zastosowaniu wedolizumabu s.c. w porównaniu z placebo.

W grupie otrzymującej wedolizumab s.c. odnotowano również większą poprawę endoskopową i trwałą odpowiedź kliniczną w porównaniu z placebo (oba $p < 0,001$). Odsetek pacjentów w remisji endoskopowej (punktacja endoskopowa Mayo = 0) w 52. tygodniu wynosił 29,2% w grupie wedolizumabu s.c. i 12,5% otrzymujących placebo. Wskaźniki trwałej remisji klinicznej w 52. tygodniu wśród pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną w 6. tygodniu, wynosiły 14 (29,8%) leczonych wedolizumabem s.c., 8 (33,3%) otrzymujących lek *i.v.* oraz 3 (12%) przyjmujących placebo. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną wolną od kortykosteroidów w 52. tygodniu był liczbowo większy po

zastosowaniu wedolizumabu s.c. [13 z 45 (28,9%)] w porównaniu z placebo [2 z 24 (8,3%)].

Częstotliwość występowania reakcji niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia była wyższa u badanych otrzymujących wedolizumab s.c. (10,4%) w porównaniu z podażą i.v. (1,9%) lub placebo (0%), jednak większość była łagodna i żadna nie spowodowała przerwania leczenia.

Ogólne profile bezpieczeństwa wedolizumabu s.c. oraz i.v. były porównywalne. Najczęstszym skutkiem ubocznym było pogorszenie aktywności choroby; w grupie placebo 32,1%, w grupie wedolizumabu s.c. 14,2%, natomiast w grupie wedolizumabu i.v. 11,1%. Inne częste skutki uboczne to: zapalenie nosogardła, niedokrwistość i zakażenie górnych dróg oddechowych.

EVOLVE

To wieloośrodkowa, retrospektywna analiza danych rzeczywistych (*real-world data*), oceniająca bezpieczeństwo i skuteczność wedolizumabu oraz leków z grupy anty-TNF u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni preparatami biologicznymi.

Wyniki badania EVOLVE zostały opublikowane w 2 pracach obejmujących okres od maja 2014 r. do lipca 2017 r.

W pierwszej publikacji [7] przedstawiono wyniki pacjentów z WZJG. W obserwacji znalazło się 527 chorych, z których 325 otrzymywało wedolizumab, a 202 lek z grupy anty-TNF. Wyniki kliniczne oceniono po 12, 18 i 24 miesiącach. Stwierdzono, że 75,1% pacjentów leczonych

wedolizumabem vs 53,8% przyjmujących leki z grupy anty-TNF utrzymało terapię, do której zostali pierwotnie przypisani. Najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji z dalszego leczenia był pierwotny brak odpowiedzi na leczenie (11,1% dla wedolizumabu vs 16,3% dla leków z grupy anty-TNF) lub wtórna utrata odpowiedzi (odpowiednio 8,4% vs 9,4%). Zwiększenia dawkowania wymagało 24,7% pacjentów z grupy otrzymującej wedolizumab vs 30,5% badanych z grupy przyjmującej leki anty-TNF. Odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 90,8% pacjentów z grupy leczonej wedolizumabem i 85,7% z grupy otrzymującej leki anty-TNF, a remisję kliniczną osiągnęło odpowiednio 79% vs 66,2% z nich. Natomiast po uwzględnieniu zmiennych zakłócających nie stwierdzono istotnych różnic w klinicznych punktach końcowych. Odnotowano częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych w grupie anty-TNF w porównaniu z grupą otrzymującą wedolizumab. Częstość poważnych infekcji była podobna w obu grupach.

W drugiej pracy [8] raportowano wyniki pacjentów z ChLC. W obserwacji znalazło się 419 pacjentów, w tym 177 otrzymywało wedolizumab, a 242 lek z grupy anty-TNF.

Wyniki kliniczne oceniono po 12, 18 i 24 miesiącach. Po 24 miesiącach terapię utrzymało 71,4% pacjentów leczonych wedolizumabem vs 70,7% przyjmujących leki z grupy anty-TNF - różnica była nieistotna statystycznie. Najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji z dalszej terapii wedolizumabem był pierwotny brak odpowiedzi na leczenie (9%) i wtórna utrata odpowiedzi na leczenie (4%), natomiast w grupie

anty-TNF – działania niepożądane (6,7%) i pierwotny brak odpowiedzi na leczenie (4,6%). Zwiększenia dawki wymagał podobny odsetek pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Odpowiedź kliniczną odnotowano u 74,5% badanych z grupy otrzymującej wedolizumab i 73,4% z grupy przyjmującej leki anty-TNF, a remisję kliniczną osiągnęło odpowiednio 69,7% vs 66,4% z nich. Natomiast po uwzględnieniu zmiennych zakłócających nie stwierdzono istotnych różnic w klinicznych punktach końcowych. Po uwzględnieniu zmiennych zakłócających nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości poważnych działań niepożądanych oraz poważnych infekcji.

WEDOLIZUMAB U DZIECI

Liczba dostępnych badań dotyczących terapii wedolizumabem NZJ w populacji pediatrycznej stale rośnie. Poniżej przedstawiono podsumowania wybranych badań – głównie o charakterze retrospektywnym, ale również prospektywne, w tym wstępne wyniki dużego, wielośrodkowego badania kohortowego – VEDOKIDS.

Terapia wedolizumabem po nieskutecznym leczeniu lekami anty-TNF wśród dzieci z NZJ [9]

Jest to badanie o charakterze retrospektywnym, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność wedolizumabu u pacjentów pediatrycznych z ciężkim przebiegiem NZJ, u których wcześniejsza terapia lekami z grupy anty-TNF okazała się

nieskuteczna (najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był wtórny brak odpowiedzi). Do badania włączono 12 pacjentów w wieku od 8 do 17 lat (mediana 15 lat), w tym 7 z ChLC, 4 z WZJG, 1 z NZJ niesklasyfikowanym.

Wedolizumab podawany był w dawce 6 mg/kg (maks. 300 mg) *i.v.*, w typowym schemacie: indukcja - kolejne dawki w 0., 2. oraz 6. tygodniu, następnie terapia podtrzymująca - kolejne dawki co 4-8 tygodni (w zależności od przebiegu choroby). Czas obserwacji wynosił minimum 38 tygodni (38-96 tygodni, średnio 52 tygodnie). Aktywność choroby oceniana była w skróconej skali PCDAI (remisja kliniczna < 10 pkt) lub w skali PUCAI (remisja kliniczna < 10 pkt). Odpowiedź kliniczna oceniana była w 2., 6. 22. oraz 38. tygodniu.

Jeden pacjent z ChLC, z uwagi na reakcję anafilaktyczną podczas drugiej infuzji wedolizumabu, został zdyskwalifikowany z dalszej terapii tym lekiem.

W grupie pacjentów z ChLC 1/6 osiągnęła remisję kliniczną, a 2/6 - częściową odpowiedź kliniczną w 14. tygodniu. Zarówno w 0., jak i w 38. tygodniu - 4/6 pacjentów wymagało steroidoterapii (u niektórych chorych udało się jedynie zredukować dawkę steroidów). U 3 badanych przerwano dalszą terapię wedolizumabem z powodu pierwotnego braku odpowiedzi na leczenie w 22. tygodniu lub wtórnej utraty odpowiedzi w 34. i 37. tygodniu. Trzech pacjentów dalej pozostaje w terapii (1 pacjent z łącznym czasem terapii 60 tygodni, 2 pacjentów - 64 tygodnie).

W grupie badanych z WZJG i NZJ niesklasyfikowanym 2/5 pacjentów osiągnęło remisję kliniczną w 2. tygodniu, 1/5 w 6. tygodniu, następnie 1/5 w 14. tygodniu. Częściową odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 1 chorego w 2. tygodniu. W 0. tygodniu 4/5 pacjentów wymagało steroidoterapii, w 14. tygodniu żaden badany jej nie wymagał, ale do 38. tygodnia terapii u 1 pacjenta pojawiła się konieczność jej wznowienia. Z uwagi na utratę odpowiedzi, steroidozależność i ciężki przebieg choroby 1 pacjent z WZJG przeszedł całkowitą kolektomię 60 tygodni po pierwszej dawce wedolizumabu. Pozostali chorzy (4/5) nadal pozostają w terapii (2 pacjentów z łącznym czasem terapii 52 tygodnie, 1 pacjent - 88 tygodni, 1 pacjent - 96 tygodni).

Mediana wyniku w skali PUCAI istotnie się obniżyła pomiędzy tygodniem 38., a tygodniem 0. (70 pkt vs 5 pkt) w przeciwieństwie do mediany wyniku w skróconej skali PCDAI (47,5 pkt vs 40 pkt).

Ponadto w trakcie terapii wedolizumabem w obu grupach obserwowano przyrost masy ciała, wzrost stężenia albuminy w surowicy krwi oraz hemoglobiny, natomiast nie obserwowano istotnych zmian w zakresie wzrastania, CRP oraz hematokrytu. W grupie WZJG odnotowano również spadek wartości kalprotektyny w kale.

Z działań niepożądanych opisano 1 przypadek anafilaksji podczas drugiej dawki wedolizumabu (ten sam pacjent miał już w wywiadzie anafilaksję po infliksymabie oraz lokalny skórny odczyn jako reakcję alergiczną na adalimumab). Nie

zaobserwowano innych objawów alergicznych, ani ciężkich działań niepożądanych.

Wedolizumab w NZJ w populacji dziecięcej: retrospektywne, wielośrodkowe badanie Grupy Pediatrycznej Porto (*Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN*) [10]

Jest to retrospektywna analiza obejmująca dzieci w wieku 2-18 lat leczone wedolizumabem z 19 ośrodków związanych z Grupą Pediatryczną Porto (*Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN*). Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu była remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów w 14. tygodniu, definiowana według wskaźnika aktywności w PCDAI (*weighted Paediatric Crohn's Disease Activity Index*) $< 12,5$ lub PUCAI < 10 , bez steroidów i wyłączonego żywienia dojelitowego oraz bez potrzeby przyjmowania nowych leków lub interwencji chirurgicznej.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wskaźnik remisji podczas ostatniej obserwacji, gojenie śluzówkowe (zdefiniowane jako SES-CD < 3 w ChLC lub UCEIS = 0 we WZJG/NZJ niesklasyfikowanym), głęboką remisję (zdefiniowaną jako remisja kliniczna z wartością kalprotektyny w kale < 100 mcg/g), konieczność interwencji chirurgicznych, przyrost wysokości i masy ciała oraz zdarzenia niepożądane.

Średni okres obserwacji 64 dzieci wynosił 24 tygodnie. Grupa obejmowała 23 pacjentów z ChLC, 33 z WZJG i 8 z NZJ niesklasyfikowanym. U 14 (22%) pacjentów w trakcie

obserwacji zaprzestano podawania wedolizumabu - u 13 w związku z brakiem odpowiedzi klinicznej, natomiast 1 pacjent zaprzestał leczenia z powodu przewlekłego swędzenia, które ustąpiło po zakończeniu przyjmowania leku.

Wszystkie dzieci były wcześniej leczone preparatami anty-TNF. W okresie włączania wedolizumabu aktywność choroby była umiarkowana lub ciężka u 40 (63%) pacjentów, pomimo że 49 (77%) dzieci przyjmowało jednocześnie kortykosteroidy lub leczenie żywieniowe.

Początkowo 41 pacjentów (67%) otrzymało kortykosteroidoterapię, z których u 12 prowadzone było leczenie indukcyjne dużymi dawkami (powyżej 0,8 mg/kg). Nie stwierdzono wpływu stosowania dużych dawek steroidów na początku leczenia na częstość remisji w 14. tygodniu w żadnej z chorób (odpowiednio ChLC: $p = 1,0$ i WZJG/NZJ: $p = 0,89$).

Na początku leczenia wedolizumabem 21/64 (67%) pacjentów stosowało jednocześnie tiopuryny lub metotreksat. Stopniowo zmniejszała się liczba dzieci przyjmujących jednocześnie leki immunomodulujące. Wskaźniki remisji nie różniły się w przypadku leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią zarówno w 14. tygodniu [11/30 (37%) vs 7/21 (33%); $p = 0,52$], jak i w 22. tygodniu [8/19 (42%) vs 7/20 (35%); $p = 0,35$].

Remisję wolną od kortykosteroidów i wyłącznego żywienia dojelitowego w 14. tygodniu zaobserwowano u 15/41 (37%) dzieci z WZJG/NZJ niesklasyfikowanym i 3/21

(14%) z ChLC, natomiast po 22 tygodniach u 14/41 (34%) pacjentów z WZJG/NZJ niesklasyfikowanym i u 4/21 (19%) dzieci z ChLC. Trzej pacjenci z WZJG/NZJ niesklasyfikowanym, którzy osiągnęli remisję w 14. tygodniu, nie utrzymali jej w 22. tygodniu, a 2 nowych chorych uzyskało ją w tym okresie. W grupie badanych z ChLC 2 pacjentów w remisji w 14. tygodniu utraciło ją w 22. tygodniu, ale 3 nowych chorych ją uzyskało. W ostatnim okresie obserwacji remisję stwierdzono u 16/41 (39%) pacjentów z WZJG/NZJ niesklasyfikowanym i 5/21 (24%) z ChLC.

Wyniki dotyczące punktów wtórnych nie wykazały związku między odsetkiem remisji a płcią, wiekiem w chwili rozpoznania, czasem trwania choroby, CRP, obecnością zmian okołoodbytniczych ani przyczyną braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie anty-TNF w żadnym z typów NZJ (wszystkie $p > 0,28$). Nie stwierdzono związku między odsetkiem remisji a lokalizacją choroby w ChLC lub zasięgu choroby we WZJG. Wszyscy pacjenci z ChLC, którzy osiągnęli remisję podczas ostatniej wizyty kontrolnej, mieli zmiany w jelicie krętym.

Spowolnione tempo wzrastania obserwowane przed leczeniem nie poprawiło się w ciągu 6 miesięcy podawania wedolizumabu. Podobnie nie obserwowano zwiększonego przyrostu masy ciała w żadnym z podtypów NZJ.

Ogółem 56 dzieci (88%) otrzymywało standardowy kurs infuzji podtrzymujących co 8 tygodni, z których 7 (13%) w trakcie leczenia wymagało zwiększenia częstotliwości

wlewów do 4 lub 6 tygodni z powodu niesatysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej. Ośmiu (12%) pacjentów od początku otrzymywało wlewy podtrzymujące co 4 tygodnie. Nie stwierdzono różnicy w odsetku powodzenia terapii między tymi obiema grupami [odpowiednio 20/45 (44%) vs 1/7 (14%); $p = 0,14$].

U 19 dzieci wykonano wyjściową oraz kontrolną ocenę endoskopową. Wśród tych pacjentów punktacje zarówno UCEIS dla WZJG, jak i SES-CD dla ChLC znacznie się obniżyły. Dwóch z 13 pacjentów z WZJG/NZJ niesklasyfikowanym (15%, 5% wszystkich tych pacjentów) i 1/6 pacjentów z ChLC (17%, 4% wszystkich tych pacjentów) osiągnęło endoskopowe wygojenie błony śluzowej.

U 25 dzieci (5 z ChLC, 20 z WZJG/NZJ niesklasyfikowanym) oceniono wartość kalprotektyny w kale, wyjściowo, a następnie wykonywano systematyczne pomiary kontrolne. Stwierdzono znaczące obniżenie się wartości kalprotektyny po leczeniu, z medianą spadku o 518 mcg/g w WZJG/NZJ niesklasyfikowanym i 499 mcg/g w ChLC. Głęboką remisję, zdefiniowaną jako wartość kalprotektyny w kale < 100 mcg/g, osiągnęło 6 dzieci wyłącznie z WZJG.

Dziesięciu (17%) pacjentów poddano chirurgicznej resekcji jelita, średnio po 4 miesiącach leczenia wedolizumabem, z których 4 miało ChLC (17% całej tej kohorty), a 6 WZJG/NZJ niesklasyfikowane (15% całej tej kohorty).

Odnotowano 3 łagodne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z lekiem: zapalenie ucha zewnętrznego i obrzęk okołoczodołowy, łagodną duszność oraz uporczywe swędzenie, które jako jedyne doprowadziło do zaprzestania leczenia wedolizumabem. Nie zgłoszono poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem.

Terapia wedolizumabem u dzieci z NZJ o ciężkim przebiegu [14]

Jest to jednośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe. Dotyczyło ono bezpieczeństwa i skuteczności wedolizumabu w osiągnięciu odpowiedzi klinicznej i wolnej od steroidów remisji klinicznej w czasie 22 tygodni terapii u pacjentów w wieku od 13 do 21 lat z NZJ (WZJG, ChLC, NZJ niesklasyfikowanym), u których wcześniejsza terapia lekami z grupy anty-TNF okazała się nieskuteczna (najczęstszą przyczyną przerwania terapii był wtórny brak odpowiedzi). Wedolizumab podawano w dawce 300 mg *i.v.* w typowym schemacie: indukcja - kolejne dawki w 0., 2. i 6. tygodniu, następnie terapia podtrzymująca - kolejne dawki co 8 tygodni. Mediana punktacji w skali PCDAI w 0. tygodniu dla 16 pacjentów z ChLC wynosiła 25 pkt (5-55 pkt), a mediana w skali PUCAI w 0. tygodniu dla pacjentów z WZJG lub z niesklasyfikowanym NZJ - 30 pkt (5-65 pkt). Odpowiedź kliniczną wśród pacjentów z ChLC definiowano jako obniżenie się wyniku w skali PCDAI o przynajmniej 12,5 pkt pomiędzy 0. tygodniem a kolejną oceną kliniczną pacjenta (6., 14. i 22. tydzień), natomiast wśród chorych

z WZJG/NZJ niesklasyfikowanym - obniżenie się punktacji w skali PUCAI o przynajmniej 20 pkt. Remisję kliniczną wolną od steroidów zdefiniowano jako wynik w skali PCDAI ≤ 10 lub PUCAI < 10 bez leczenia wspomagającego w postaci steroidoterapii.

Do badania włączono 21 pacjentów, 16 z rozpoznaniem ChLC, 2 z NZJ niesklasyfikowanym oraz 3 z WZJG. Do analizy statystycznej remisji klinicznej wzięto pod uwagę 19/21 badanych - tych, których wynik PCDAI był $> 12,5$ pkt lub PUCAI > 20 pkt w 0. tygodniu. W 6. tygodniu odpowiedź kliniczną osiągnęło 6/19 (31,6%) pacjentów - w tym 5/15 (33,3%) z ChLC, 1/4 (25%) z WZJG lub z niesklasyfikowanym NZJ. W 14. tygodniu odpowiedź kliniczną uzyskało 10/19 (52,6%) chorych, a w 22. tygodniu - 11/19 (57,9%) - w tym 9/15 (60%) z ChLC, 2/4 (50%) z WZJG lub z NZJ niesklasyfikowanym.

Do analizy statystycznej remisji klinicznej wolnej od steroidów wzięto pod uwagę 20/21 pacjentów. W 6. tygodniu - 1/20 (5%) badanych osiągnął remisję kliniczną wolną od steroidów, wskaźnik ten wzrósł w 14. i 22. tygodniu - odpowiednio do 3/20 (15%) oraz do 4/20 (20%) z nich. W 0. tygodniu - 15/21 (71,4%) pacjentów wymagało steroidoterapii w porównaniu z 7/21 (33,3%) w 22. tygodniu.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych, zmęczenie, nudności i wymioty. Dwóch pacjentów (1 z WZJG oraz 1 z ChLC) z powodu ciężkiego zaostrzenia choroby wymagało ostatecznie leczenia operacyjnego, wobec czego przerwano

terapię wedolizumabem. U 3 chorych w trakcie terapii wedolizumabem zaobserwowano również pozajelitowe manifestacje NZJ - rumień guzowaty, *bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome* oraz syndrom SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*) leczonych steroidami z dobrym efektem.

VEDOKIDS [15]

To obecnie prowadzone wielośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe u dzieci w wieku poniżej 18. r.ż. z ChLC lub WZJG, u których rozpoczęto leczenie wedolizumabem. Ma ono na celu ocenę krótko- i średnioterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa leku. Protokół badania zalecał standardowe postępowanie, w tym dawkę wedolizumabu wynoszącą 177-300 mg/m². Dane kliniczne rejestrowano w 0., 14. i 30. tygodniu. Remisję kliniczną zdefiniowano jako punktacja PCDAI < 12,5 pkt lub PUCAI < 10 pkt bez steroidów i wyłącznego żywienia dojelitowego oraz bez potrzeby przyjmowania nowych leków lub interwencji chirurgicznej. Całkowitą remisję zdefiniowano jako remisję kliniczną z CRP < 0,5 mg/dl i OB < 20 mm/godz.

Do badania włączono 43 dzieci, 23 (53%) z ChLC i 20 (47%) z WZJG, w tym 35 (81%) nie odpowiedziało na wcześniejsze leczenie preparatami anty-TNF. Czworo dzieci (9%) zaprzestało przyjmowania leku z powodu pierwotnego lub wtórnego braku odpowiedzi. Wskaźniki remisji klinicznej w 14. i 30. tygodniu wynosiły odpowiednio 35% i 30%

w przypadku ChLC oraz 45% i 45% dla WZJG. Wskaźniki trwałej remisji klinicznej (zarówno w 14., jak i 30. tygodniu) to 22% w ChLC i 40% we WZJG ($p = 0,19$). Całkowitą remisję w 30. tygodniu odnotowano u 3 dzieci (13%) w grupie ChLC i u 4 (20%) z WZJG ($p = 0,42$).

W kohorcie ChLC u 19 dzieci (83%) odnotowano podwyższone wykładniki stanu zapalnego (CRP i/lub OB) w 0. tygodniu, z czego 11% i 5% znormalizowało oba markery odpowiednio w 14. i 30. tygodniu. W grupie WZJG 10 (50%) miało podwyższone CRP i/lub OB na początku badania, z czego u 40% i 30% nastąpiło znormalizowanie parametrów odpowiednio w 14. i 30. tygodniu.

U 14 dzieci zarejestrowano 18 zdarzeń niepożądanych. Pięć z nich, sklasyfikowanych jako prawdopodobnie związane z wedolizumabem, było łagodnych lub umiarkowanych i obejmowało ból pleców, zapalenie ślinianki przyusznej, bóle mięśni i zakażenie górnych dróg oddechowych oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Tylko to ostatnie doprowadziło do zaprzestania leczenia wedolizumabem. Zanotowano 5 poważnych zdarzeń niepożądanych, z których prawdopodobnie żadne nie było związane z wedolizumabem.

PODSUMOWANIE

Do tej pory skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu u dorosłych z NZJ udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Liczba badań w populacji dziecięcej nie jest tak

duża, lecz stale wzrasta, a ich wyniki wydają się zbieżne z tymi odnotowanymi u osób dorosłych.

Dotychczasowe dane wskazują, że lek ten jest bardziej skuteczny we WZJG aniżeli w ChLC oraz u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej preparatów anti-TNF, w porównaniu z tymi, którzy wykazali oporność na to leczenie. Opublikowane wyniki sugerują również, że pełne działanie wedolizumabu udaje się osiągnąć pomiędzy 6. a nawet 14. tygodniem leczenia. Podobne wyniki obserwowane były w terapii indukcyjnej natalizumabem, co może świadczyć o tym, że to stopniowe rozwijanie swojego działania terapeutycznego może być cechą leków modulujących migrację limfocytów. Zgłębienie tego zjawiska może okazać się kluczowe w optymalizacji zaleceń dotyczących terapii indukcyjnej wedolizumabem. Opóźnienie w działaniu wedolizumabu może być bardziej zauważalne u pacjentów z ChLC w porównaniu z tymi z WZJG, co prawdopodobnie wynika z pełnościennego procesu zapalnego w ChLC w przeciwieństwie do WZJG, w którym proces zapalny dotyczy jedynie błony śluzowej i podśluzowej.

Wyniki badania GEMINI LTS, oceniającego ponowne włączenie leczenia wedolizumabem po jego przerwaniu, wykazują, że pacjent może w dalszym ciągu odnieść korzyści z ponownego włączenia do terapii. Sugeruje się, iż długi okres półtrwania leku (25 dni) może chronić przed sensytyzacją i nadmiernym wytworzeniem przeciwciał przeciwko temu preparatowi i w tym mechanizmie zapobiega wytworzeniu wtórnej oporności.

Obecnie wydaje się, że optymalne jest utrzymanie schematu podawania leku w fazie podtrzymującej terapii co 8 tygodni, z możliwością skrócenia interwału do 4 tygodni u pacjentów, którzy np. utracili początkową odpowiedź na lek.

Interesująca jest również opcja podskórnej podaży wedolizumabu, która obecnie wydaje się równie skuteczna i bezpieczna, jak postać dożylna (dotychczasowe badania dotyczyły pacjentów dorosłych z WZJG po terapii indukcyjnej wedolizumabem w postaci dożylniej), a być może pozwoliłaby na wprowadzenie możliwości wyboru przez chorego samodzielnej podaży leku w domu (jak np. leki przeciwkrzepliwe), zmniejszenie liczby i skrócenie czasu wizyt lekarskich.

Dużym atutem wedolizumabu jest jego selektywny charakter działania, ograniczony do przewodu pokarmowego, co może skutkować mniejszą częstotliwością występowania działań niepożądanych. Dotychczas nie opisano przypadku PML związanego z podażą wedolizumabu, co wraz z niskim ryzykiem poważnych infekcji w trakcie leczenia tym preparatem podtrzymuje dotychczasowe doniesienia o miejscowym działaniu leku. Z drugiej strony wydaje się, że to lokalne działanie może zmniejszać jego skuteczność w leczeniu pozajelitowych manifestacji NZJ. Wskazanych jest więcej badań w tym zakresie.

Pojawiają się również doniesienia na temat specyficznego genu (*Vedolizumab Specific 4-gene*) [16], którego ekspresja

w biopsji z przewodu pokarmowego wiązana była z wysokim potencjałem wywołania remisji endoskopowej indukowanej wedolizumabem (nie obserwowano takiego związku z lekami z grupy anty-TNF). Potwierdzenie takiej zależności pozwoliłoby lepiej identyfikować pacjentów, którzy mogliby odnieść istotne korzyści z takiego leczenia, jednak to także wymaga dalszych badań.

Z uwagi na to, że wedolizumab u dzieci stanowi terapię ratunkową (stosowany jest lek *off-label* po wyczerpaniu innych metod terapeutycznych), dane na temat tego leczenia u dzieci dotyczą głównie populacji z ciężkim przebiegiem choroby, u której terapia anty-TNF okazała się nieskuteczna. Wśród dorosłych natomiast pojawia się coraz więcej badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii anty-TNF z terapią wedolizumabem u pacjentów nieotrzymujących wcześniej innego leczenia biologicznego. Na podstawie tych danych wydaje się, że wedolizumab może być leczeniem biologicznym pierwszego wyboru z równorzędnym, a według niektórych badań nawet z lepszym, profilem skuteczności i bezpieczeństwa niż antagoniści TNF.

Niezbędne są prospektywne, wielośrodkowe, długoterminowe badania na populacji dziecięcej, jak obecnie trwające VEDOKIDS, które ma duży potencjał zdefiniowania pełnej roli wedolizumabu w leczeniu NZJ u dzieci, co pozwoliłoby określić jednoznaczne wytyczne na temat takiej terapii.

PIŚMIENICTWO

1. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i wsp.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
2. Sandborn WJ, Feagan B.G., Rutgeerts P. i wsp.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721.
3. Sands B.E., Feagan B.G., Rutgeerts P. i wsp.: Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147 (3): 618-627.e3.
4. Vermeire S., Loftus E.V. Jr, Colombel J.-F. i wsp.: Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11 (4): 412-424.
5. Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V. i wsp.: Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1215-1226.
6. Sandborn WJ, Baert F, Danese S. i wsp.: Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158 (3): 562-572.e12.
7. Yarur A., Mantzaris G., Silverberg M. i wsp.: Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve ulcerative colitis patients: results from the EVOLVE study [ECCO abstract P573]. *J Crohns Colitis* 2019.
8. Bressler B., Mantzaris G., Silverberg M. i wsp.: Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve Crohn's disease patients: results from the EVOLVE study [ECCO abstract P621]. *J Crohns Colitis* 2019.
9. Schneider A.M., Weghuber D., Hetzer B. i wsp.: Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 140.
10. Ledder O., Assa A., Levine A. i wsp.: Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A retrospective Multi-Centre Experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN 2017 Oct 1; 11 (10): 1230-1237.

11. Singh N., Rabizadeh S., MBA, Jossen J. i wsp.: Multi-center experience of vedolizumab effectiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22 (9): 2121-2126.
12. Lightner A.L., Tse Ch.S., Potter D.D. Jr i wsp.: Postoperative outcomes in vedolizumab-treated pediatric patients undergoing abdominal operations for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Surg* 2018; 53 (9): 1706-1709.
13. Zimmerman L.A., Zalieckas J.M., Shamberger R.C. i wsp.: Postoperative complications of pediatric patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *J Pediatr Surg* 2018; 53 (7): 1330-1333.
14. Conrad M.A., Stein R.E., Maxwell E.C. i wsp.: Vedolizumab therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22 (10): 2425-2431.
15. Shavit-Brunschwig Z., Ledder O., Focht G. i wsp.: P538 Vedolizumab is effective in real life paediatric inflammatory bowel disease: report from the prospective, multi-centre VEDOKIDS cohort study. *J Crohn's Colitis* 2019; 13 (1): 383.
16. Verstockt B., Verstockt S., Veny M. i wsp.: Expression levels of 4 genes in colon tissue might be used to predict which patients will enter endoscopic remission after vedolizumab therapy for inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1142-1151.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. EDYTA SZYMAŃSKA

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania

Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”

al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

e-mail: edyta.szymanska@onet.com.pl, edyta.szymanska@ipczd.pl

OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Warszawa, dn. 04.09.2023 r.

OŚWIADCZENIE WSPÓLAUTORA

Lek. Sylwia Fabiszewska

s.fabiszewska@ipczd.pl

ORCID ID: 0000-0002-4337-2870

**Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”**

Oświadczam, że w pracy:

- 1) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. J. Clin. Med. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: powstanie koncepcji i projektu badania, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie bazy danych, rekrutacja pacjentów, pozyskiwanie i gromadzenie danych, analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i uwag krytycznych do treści artykułu, przygotowanie tabel, przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

- 2) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Safety and Efficacy of Vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Emphasis on the Very Early Onset Group. Pediatr. Pol. 2023.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: powstanie koncepcji i projektu badania, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie bazy danych, rekrutacja pacjentów, pozyskiwanie i gromadzenie danych, analiza i interpretacja wyników, przygotowanie koncepcji manuskryptu, przygotowanie tabel i rycin, sporządzenie dokumentu do publikacji, odpowiedź na sugestie recenzentów.

- 3) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Vedolizumab w Nieswoistych Chorobach Zapalnych Jelit u Dzieci. Przegl. Pediatr. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: przygotowanie koncepcji manuskryptu, przygotowanie materiałów do publikacji, sporządzenie dokumentu do publikacji, sporządzenie podsumowania analizy uzyskanych materiałów.


.....
(imię i nazwisko)

Warszawa, dn. 04.09.2023 r.

OŚWIADCZENIE WSPÓLAUTORA

Lek. Edyta Derda
e.derda@ipczd.pl
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Oświadczam, że w pracy:

- 1) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. J. Clin. Med. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: czynny udział w pozyskiwaniu danych do bazy danych.

- 2) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Safety and Efficacy of Vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Emphasis on the Very Early Onset Group. Pediatr. Pol. 2023.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: czynny udział w pozyskiwaniu danych do bazy danych.

- 3) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Vedolizumab w Nieswoistych Chorobach Zapalnych Jelit u Dzieci. Przegl. Pediatr. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: przygotowanie koncepcji manuskryptu, przygotowanie materiałów do publikacji, sporządzenie dokumentu do publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Sylwię Fabiszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Sylwii Fabiszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(imię i nazwisko)

Warszawa, dn. 04.09.2023 r.

OŚWIADCZENIE WSPÓLAUTORA

Dr n. med. Edyta Szymańska
edyta.szymanska@ipczd.pl
ORCID ID: 0000-0002-5472-531X
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Oświadczam, że w pracy:

- 1) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. J. Clin. Med. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: przygotowanie koncepcji manuskryptu, sporządzenie dokumentu do publikacji, przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

- 2) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Safety and Efficacy of Vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Emphasis on the Very Early Onset Group. Pediatr. Pol. 2023.


Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: wkład w pozyskiwanie danych do bazy danych, stylistyczna i językowa korekta manuskryptu.

- 3) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Vedolizumab w Nieswoistych Chorobach Zapalnych Jelit u Dzieci. Przegl. Pediatr. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nanoszenie poprawek i uwag krytycznych do treści artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Sylwię Fabiszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Sylwii Fabiszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Dr n. med.  Szymańska
gastroenterolog / dietetycy
pediatra, seksuolog
2865294

(imię i nazwisko)
Warszawa, dn. 04.09.2023 r.

OŚWIADCZENIE WSPÓLAUTORA

Dr n. med. Marcin Osiecki

m.osiecki@ipczd.pl

ORCID ID: 0000-0002-4765-7849

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Oświadczam, że w pracy:

- 1) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław.
Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. J. Clin. Med. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: wkład w pozyskiwanie danych do bazy danych.

- 2) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław.
Safety and Efficacy of Vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Emphasis on the Very Early Onset Group. Pediatr. Pol. 2023.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: wkład w pozyskiwanie danych do bazy danych.

- 3) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław.
Wedolizumab w Nieswoistych Chorobach Zapalnych Jelit u Dzieci. Przegl. Pediatr. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nanoszenie poprawek lub uwag krytycznych do treści artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Sylwię Fabiszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Sylwii Fabiszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(imię i nazwisko)

Warszawa, dn. 04.09.2023 r.

OŚWIADCZENIE WSPÓLAUTORA

Prof. Dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

j.kierkus@ipczd.pl

ORCID ID: 0000-0003-2272-1581

**Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”**

Oświadczam, że w pracy:

- 1) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. J. Clin. Med. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nanoszenie poprawek lub uwag krytycznych do treści artykułu, ostateczne zatwierdzenie wersji do publikacji

- 2) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Safety and Efficacy of Vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Emphasis on the Very Early Onset Group. Pediatr. Pol. 2023.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nanoszenie poprawek lub uwag krytycznych do treści artykułu, ostateczne zatwierdzenie wersji do publikacji

- 3) Fabiszewska Sylwia, Derda Edyta, Szymańska Edyta, Osiecki Marcin, Kierkuś Jarosław. Vedolizumab w Nieswoistych Chorobach Zapalnych Jelit u Dzieci. Przegl. Pediatr. 2021.

Mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nanoszenie poprawek lub uwag krytycznych do treści artykułu, ostateczne zatwierdzenie wersji do publikacji

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Sylwię Fabiszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Sylwii Fabiszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(imię i nazwisko)

prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś
specjalista chorób dzieci, gastroenterolog,
gastroenterolog dziecięcy
9053918

