

**Infliksymbab (Inflectra®)
w leczeniu
wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**

Analiza kliniczna



Warszawa
wrzesień 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opracowanie raportu, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] opracowanie założeń analitycznych, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, weryfikacja poprawności danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cytowanie:

[REDACTED] Infliksymab (Inflixtra®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2015.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu (Inflixtra®, Hospira):

- w leczeniu **podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci** wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- w leczeniu **indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej czynnej postaci** wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe;
- u **dzieci i młodzieży** w wieku od 6 do 17 lat, w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Ze względu na brak refundacji leków biologicznych w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną stanowi stosowanie infliksymabu jedynie w indukcji remisji ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych. Istniejąca praktyka (komparator) w Polsce obejmuje zatem:

- brak stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych;
- brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych;
- brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] *Inflixymab (Inflixtra®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2015*).

Ze względu na bardzo precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia do programu (w tym steroidooporność i steroidozależność dla postaci o umiarkowanej aktywności) i spodziewany brak dedykowanych danych, analizy nie zostały ograniczone *a priori* tylko do tych specyficznych postaci.

Metody

Analizę przygotowano na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 31.08.2015 r.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki długofalowej obserwacji chorych biorących udział w badaniach randomizowanych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Ze względu na brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznie analizowanego problemu decyzyjnego, w szczególności uwzględniającego rozgraniczenie między postacią ciężką i umiarkowaną, w analizie uwzględniono wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu (indukcja remisji lub leczenie podtrzymujące) w umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji chorych dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w indukcji remisji (3 podania leku) w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią choroby i/lub ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowiła przedmiotu analizy.

Do dnia 31 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano 5 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dorosłych chorych lub dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, po nieskuteczności leczenia standardowego (ACT 1, ACT 2, Probert 2003, UC SUCCES, Hyams 2012).

Ostatecznie, do części właściwej analizy dla populacji chorych dorosłych włączono 2 randomizowane badania kliniczne ACT 1 i ACT 2 (10 publikacji pełnotekstowych), w których porównywano leczenie indukcyjne i podtrzymujące infliksymabem w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (łącznie) ze stosowaniem placebo. Do części właściwej analizy dla populacji dzieci i młodzieży włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (Hyams 2012; 2 publikacje pełnotekstowe), w którym oceniano leczenie różnymi schematami infliksymabu w populacji chorych pediatrycznych z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Badania Probert 2003, z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej, nie włączono do metaanaliz. Wyniki badania przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących terapii indukcyjnej. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono także wyniki dla łącznej populacji chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 oraz w przedłużonej obserwacji dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych w horyzoncie czasowym 54 tygodnie (publikacja Sandborn 2009; opracowanie danych z badań ACT 1 i ACT 2 oraz z obserwacji chorych po zakończeniu badań randomizowanych), wyniki długofalowej obserwacji badań ACT 1 i ACT 2 przez okres do 3 dodatkowych lat (publikacja Reinisch 2012) oraz wyniki badań porównujących stosowanie infliksymabu z komparatorem innym niż placebo (1 badanie randomizowane UC SUCCESS).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, po nieskuteczności leczenia standardowego, w porównaniu ze stosowaniem placebo, na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (ACT 1 i ACT 2) wykazała:

- **dla analizy skuteczności (indukcja remisji):**
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że **odpowiedź na leczenie** (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny) oceniana w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=2,02 [95%CI: 1,65; 2,46], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,25; 0,42], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 3; 4]);
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **odpowiedzi na leczenie** ocenianej w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) w grupie infliksymabu niż w grupie placebo zarówno dla subpopulacji chorych steroidoopornych, jak i dla subpopulacji chorych niesteroidoopornych (odpowiednio: RR=1,94 [95%CI: 1,36; 2,78], p=0,003; RD=0,34 [95%CI: 0,18; 0,50], p<0,0001; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6] oraz RR=2,05 [95%CI: 1,62; 2,60], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,24; 0,43], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że **remisja choroby** (ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen nie przekraczającej 1 punktu) oceniana w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=3,54 [95%CI: 2,36; 5,31], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=4 [95%CI: 4; 6]);
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **wygojenia śluzówki** (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) ocenianego w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,89 [95%CI: 1,54; 2,32], p<0,00001; RD=0,29 [95%CI: 0,20; 0,37], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]).
 - w większości ocenionych domen kwestionariuszy *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* i *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey*, poprawa **jakości życia** od początku badania do 8 tygodnia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg niż w grupie placebo. Nie wykazano różnic w obrębie ograniczeń funkcjonowania związanych ze stanem somatycznym i psychicznym oraz w obrębie sumarycznej komponenty psychicznej w badaniu ACT 1 (kwestionariusz *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey*);
 - stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większymi **odsetkami chorych, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę jakości życia** mierzonej przy pomocy kwestionariusza *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* oraz sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej kwestionariusza *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* w porównaniu do obserwowanych w grupie placebo (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* zmiana >16 pkt: 69,7% vs 49,6%, zmiana >32 pkt: 56,8% vs 32,6%; komponenta fizyczna *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey*

zmiana >3 pkt: 62,0% vs 40,6%, zmiana >5 pkt: 51,2% vs 32,4%; komponenta psychiczna *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* zmiana >3 pkt: 48,8% vs 34,0%, zmiana >5 pkt: 40,9% vs 29,9%).

- **dla analizy skuteczności (leczenie podtrzymujące):**

- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że **odpowieź na leczenie** (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny) oceniana w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,78 [95%CI: 1,40; 2,26], $p<0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,13; 0,30], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=5 [95%CI: 4; 8]);
- w badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano **odpowieź na leczenie** ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,29 [95%CI: 1,52; 3,45], $p<0,0001$; RD=0,26 [95%CI: 0,14; 0,37], $p<0,00001$; NNT_{54 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że **odpowieź na leczenie** utrzymująca się zarówno w 8 i 30 tygodniu, jak i w 8, 30 i 54 tygodniu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=2,34 [95%CI: 1,75; 3,13], $p<0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,18; 0,34], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6] oraz RR=2,76 [95%CI: 1,69; 4,53], $p<0,0001$; RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,35], $p<0,00001$; NNT_{54 tyg.}=5 [95%CI: 3; 8]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **remisji choroby** (ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen nie przekraczającej 1 punktu) ocenianej w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,56; 3,30], $p<0,0001$; RD=0,17 [95%CI: 0,09; 0,24], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=7 [95%CI: 5; 11]);
- w badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano **remisję choroby** ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,10 [95%CI: 1,31; 3,36], $p=0,002$; RD=0,18 [95%CI: 0,07; 0,29], $p=0,0009$; NNT_{54 tyg.}=6 [95%CI: 4; 14]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że **remisja choroby** utrzymująca się zarówno w 8 i 30 tygodniu, jak i w 8, 30 i 54 tygodniu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=3,56 [95%CI: 1,98; 6,39], $p<0,0001$; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=8 [95%CI: 6; 13] oraz RR=3,00 [95%CI: 1,40; 6,41], $p=0,005$; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,22], $p=0,002$; NNT_{54 tyg.}=8 [95%CI: 5; 21]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **remisji choroby przy przerwaniu stosowania**

- glikokortykosteroidów** ocenianej w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=3,05 [95%CI: 1,54; 6,04], p=0,001; RD=0,15 [95%CI: 0,06; 0,23], p=0,0005; NNT_{30 tyg.}=7 [95%CI: 5; 16]);
- w badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano **remisję choroby przy przerwaniu stosowania glikokortykosteroidów** ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,90 [95%CI: 1,29; 6,53], p=0,01; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,29], p=0,006; NNT_{54 tyg.}=6 [95%CI: 4; 21]);
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że **wygojenie śluzówki** (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) oceniane w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,76 [95%CI: 1,38; 2,24], p<0,00001; RD=0,21 [95%CI: 0,12; 0,29], p<0,00001; NNT_{30 tyg.}=5 [95%CI: 4; 9]);
 - w badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano **wygojenie śluzówki** oceniane w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,50 [95%CI: 1,63; 3,83], p<0,0001; RD=0,27 [95%CI: 0,16; 0,38], p<0,00001; NNT_{54 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]).
 - **poprawa jakości życia** oceniana przy pomocy kwestionariusza *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (łączna ocena) od początku badania do 30 tygodnia (badania ACT 1 i ACT 2) i 54 tygodnia (badanie ACT 1) była istotnie statystycznie większa w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (p<0,001 zarówno dla 30 tyg., jak i 54 tyg.) – brak pierwotnych danych w publikacji.
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że zarówno **zdarzenia niepożądane łącznie**, jak i **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia** występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo (zdarzenia niepożądane łącznie: RR=1,07 [95%CI: 0,98; 1,16], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na; zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: RR=0,44 [95%CI: 0,08; 2,33], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na);
 - **ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie** występowały częściej w grupie placebo, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR: 0,71 [95%CI: 0,49; 1,03], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,0002], p=0,049; NNH_{42 tyg.}=na);
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że spośród **zdarzeń niepożądanych występujących u ≥10%** chorych w którejkolwiek z grup ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo występowały: ból brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie zatok, ból, wysypka, bóle stawów, ból głowy oraz gorączka;
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania **pogorszenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego** oraz **anemii** w grupie placebo niż w grupie infliksymabu (odpowiednio:

RR=0,57 [95%CI: 0,39; 0,83], p=0,003; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,04], p=0,002; NNH_{42 tyg.}=na oraz RR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,82], p=0,01; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,02], p=0,009; NNH_{42 tyg.}=na);

- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że spośród **zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu** zapalenie płuc, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz półpasiec występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo (odpowiednio: RR=5,00 [95%CI: 0,24; 103,07], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na; RR=1,68 [95%CI: 0,22; 12,59], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na oraz RR=2,36 [95%CI: 0,35; 15,84], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała zbliżoną częstość występowania **ostrych reakcji poinfuzyjnych i prawdopodobnych reakcji nadwrażliwości** w grupach infliksymabu i placebo (odpowiednio: RR=1,14 [95%CI: 0,67; 1,94], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na oraz RR=1,00 [95%CI: 0,14; 6,98], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na);

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w indukcji remisji oraz infliksymabu podawanego co 8 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, po nieskuteczności leczenia standardowego, w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu podawanego co 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego, na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (Hyams 2012) wykazała:

- **dla analizy skuteczności (indukcja remisji, nierandomizowana faza badania):**
 - w 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) **odpowieź na leczenie** (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny) obserwowano u 73,3% chorych (44/60);
 - w 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) **remisję choroby** ocenianą w skali Mayo (ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen nie przekraczającej 1 punktu) obserwowano u 40% chorych (24/60), natomiast remisję choroby ocenianą w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (ocena aktywności choroby w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* wynosząca ≤10 punktów) – u 33,3% chorych (17/51);
 - w 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) **wygojenie śluzówki** (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) obserwowano u 68,3% chorych (41/60);
- **dla analizy skuteczności (leczenie podtrzymujące, randomizowana faza badania):**

- **remisja choroby** oceniana w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (ocena aktywności choroby w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* wynosząca ≤ 10 punktów) w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała częściej w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=2,10 [95%CI: 0,75; 5,90], p=ns; RD=0,21 [95%CI: -0,06; 0,48], p=ns; NNT_{30 tyg.}=na oraz RR=2,10 [95%CI: 0,74; 5,93], p=ns; RD=0,20 [95%CI: -0,06; 0,46], p=ns; NNT_{54 tyg.}=na);
- **remisja choroby** oceniana w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* przy odstawieniu glikokortykosteroidów w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała częściej w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametrów RD (odpowiednio: RR=5,42 [95%CI: 0,73; 39,97], p=ns; RD=0,34 [95%CI: 0,03; 0,65], p=0,03; NNT_{30 tyg.}=3 [95%CI: 2; 40] oraz RR=11,00 [95%CI: 0,67; 180,65], p=ns; RD=0,38 [95%CI: 0,11; 0,66], p=0,006; NNT_{54 tyg.}=3 [95%CI: 2; 10]);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - **zdarzenia niepożądane łącznie** występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,00 [95%CI: 0,92; 1,09], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na). W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występowało częściej niż w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR=0,56 [95%CI: 0,30; 1,05], p=ns; RD=-0,29 [95%CI: -0,57; -0,01], p=0,04; NNH_{54 tyg.}=na);
 - częstość występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych** była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,84 [95%CI: 0,26; 2,72], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,27; 0,20], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na);
 - **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie** leczenia występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,52 [95%CI: 0,15; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,35; 0,11], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na). W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powodujące przerwanie leczenia występowało częściej niż w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR=0,17 [95%CI: 0,02; 1,33], p=ns; RD=-0,22 [95%CI: -0,41; -0,02], p=0,03; NNH_{54 tyg.}=na);
 - częstość występowania **infekcji** była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,97 [95%CI: 0,60; 1,57], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,30; 0,27], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na);

- **ciężkie infekcje** występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,05 [95%CI: 0,24; 4,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,19; 0,20], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na);
- częstość występowania **reakcji poinfuzyjnych** była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,39 [95%CI: 0,35; 5,53], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,16; 0,26], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na).

W badaniu Probert 2003 wykluczonym z metaanaliz z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej w populacji dorosłych chorych ze steroidooporną umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po nieskuteczności leczenia standardowego wykazano, że stosowanie infliksymabu nie było związane z istotnie statystycznie częstszym występowaniem remisji choroby (ocena aktywności choroby w skali UCSS wynosząca ≤ 2 punkty) ani z istotnie statystycznie większą poprawą oceny aktywności choroby w skali Barona i oceny jakości życia chorych niż stosowanie placebo.

W badaniu Sandborn 2009 (obejmującym dane indywidualne chorych z badań ACT 1 i ACT 2 lub obserwację chorych po zakończeniu badań) u chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg obserwowano mniejszą częstość wykonywania kolektomii w ciągu 54 tygodni obserwacji niż u chorych leczonych placebo (12% vs 17%). W grupie infliksymabu 5 mg/kg obserwowano o 29% niższe ryzyko kolektomii niż w grupie placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,71 [95%CI: 0,43; 1,16]).

Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 (Reinisch 2012) wykazała, że stosowanie infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przez okres do 3 dodatkowych lat jest skuteczne i dobrze tolerowane.

Porównanie infliksymabu z komparatorem innym niż placebo (azatiopryna) w badaniu UC SUCCES wykazało zbliżoną częstość remisji choroby oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie wygojenia śluzówki (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%), a także istotnie statystycznie większą poprawę oceny aktywności choroby w skali Mayo w grupie infliksymabu w 16 tygodniu obserwacji. Wyniki uzyskane w 8 tygodniu (indukcja remisji) dla częściowej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali częściowej Mayo [ocena 3 domen, bez uwzględniania zmian endoskopowych] o co najmniej 1 punkt) również wykazały większą skuteczność infliksymabu w porównaniu do azatiopryny.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie infliksymabu jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej, w szczególności w kontekście odpowiedzi na leczenie, remisji choroby i wygojenia śluzówki, w analizowanej populacji chorych. U dzieci i młodzieży wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym jest ograniczone z powodu braku opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab. W dokumencie *Food and Drug Administration* wykazano jednak, że skuteczność obserwowana w populacji dzieci i młodzieży w badaniu Hyams 2012 jest zbliżona do obserwowanej w populacji chorych dorosłych (badania ACT 1 i ACT 2).

Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (ACT 1 i ACT 2). Jakość badań oceniono na maksymalną liczbę punktów - 5 pkt.

Wykazano, że stosowanie infliksymabu jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej, w szczególności w kontekście odpowiedzi na leczenie, remisji choroby i wygojenia śluzówki w analizowanej populacji chorych dorosłych. Dodatkowo może redukować ryzyko kolektomii.

Profil bezpieczeństwa infliksymabu jest zbliżony do obserwowanego dla placebo. Zwiększenie częstości występowania infekcji wymagających leczenia przeciwbakteryjnego związane ze stosowaniem infliksymabu zostało uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego i jest rozpoznany działaniem niepożądanym wszystkich leków biologicznych niezależnie od wskazania, w którym są stosowane.

Wykazane korzyści kliniczne znacznie przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem terapii, wskazując na infliksymab jako na technologię bardziej skuteczną niż placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (porównanie dwóch schematów leczenia infliksymabem). Jakość badania oceniono na 3 pkt. Krytyczna ocena badania wynikała z braku zaślepienia.

Brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab w populacji dzieci i młodzieży powoduje, że wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w tej populacji chorych jest ograniczone. W ramach dostępnych dowodów leczenie infliksymabem jest skuteczne i bezpiecznie, a dodatkowo według *Committee for Medicinal Products for Human Use* wyniki dotyczące skuteczności infliksymabu w populacji dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą być transferowalne na populację dzieci i młodzieży. Wyniki badania przyczyniły się do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego infliksymabu o populację dzieci i młodzieży.

Dostęp do leczenia infliksymabem w szerszej populacji chorych umożliwi dostęp do terapii uwzględnionej w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, *National Institute for Health and Care Excellence*, *European Crohn's and Colitis Organisation*, *American College of Gastroenterology* i *Canadian Association of Gastroenterology*, w tym w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* także u dzieci i młodzieży.

Wnioskowane wydłużenie stosowania infliksymabu w ramach programu lekowego jest zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz z rekomendacjami m.in. Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, *National Institute for Health and Care Excellence*, *European Crohn's and Colitis Organisation* i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

Słowa kluczowe

infliksymab, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	14
Spis treści	15
Skróty i akronimy	19
1 Cel analizy klinicznej	21
2 Biopodobieństwo	23
3 Analiza problemu decyzyjnego	24
3.1 Uzasadnienie zakresu analizy	24
3.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	24
3.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	25
3.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania	27
4 Metody wykonania analizy klinicznej	31
4.1 Kryteria włączenia.....	31
4.2 Kryteria wykluczenia.....	32
4.3 Źródła danych.....	33
4.4 Strategia wyszukiwania badań	33
4.5 Selekcja informacji.....	37
4.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	37
4.7 Strategia ekstrakcji danych.....	38
4.8 Analiza statystyczna.....	38
5 Wyniki przeglądu systematycznego	39
5.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	39
5.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	51
5.2.1 Metodyka badań randomizowanych	54
5.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	58
5.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	59
5.2.4 Zestawienie punktów końcowych	61
5.2.5 Charakterystyka populacji.....	61
5.2.5.1 WZJG u dorosłych.....	61

5.2.5.2	WZJG u dzieci i młodzieży.....	66
5.2.6	Pacjenci, którzy nie ukończyli badań	71
5.2.6.1	WZJG u dorosłych.....	71
5.2.6.2	WZJG u dzieci i młodzieży.....	75
6	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych	79
6.1	Ocena skuteczności	79
6.1.1	Odpowiedź na leczenie	86
6.1.1.1	Odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych steroidoopornych i niesteroidoopornych	88
6.1.2	Remisja choroby.....	90
6.1.3	Remisja choroby przy odstawieniu GKS	93
6.1.4	Wygojenie śluzówki	95
6.1.5	Ocena aktywności choroby	96
6.1.6	Dawka GKS.....	97
6.1.7	Jakość życia.....	97
6.2	Ocena bezpieczeństwa	99
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	111
6.2.2	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup 113	
6.2.3	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu.....	117
6.2.4	Infekcje.....	120
6.2.5	Ciężkie infekcje	122
6.2.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane	126
6.2.7	Obecność przeciwciał	128
6.3	Dodatkowe dowody naukowe	129
6.3.1	Indukcja remisji – dodatkowe dowody naukowe.....	129
6.3.2	Długofalowa obserwacja badań ACT 1 i ACT 2.....	135
6.3.2.1	Sandborn 2009	135
6.3.2.2	Reinisch 2012	139
6.3.3	Porównanie z innymi komparatorami niż placebo.....	140
7	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci.....	149
7.1	Ocena skuteczności	149

7.1.1	Odpowiedź na leczenie	151
7.1.2	Remisja choroby	151
7.1.3	Remisja choroby przy odstawieniu GKS	153
7.1.4	Wygojenie śluzówki	154
7.1.5	Ocena aktywności choroby	154
7.1.6	Dawka GKS.....	155
7.2	Ocena bezpieczeństwa	156
7.2.1	Zdarzenia niepożądane.....	159
7.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	160
7.2.3	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	161
7.2.4	Infekcje.....	162
7.2.5	Ciężkie infekcje	163
7.2.6	Reakcje poinfuzyjne	164
7.2.7	Kolektomia.....	165
7.2.8	Obecność przeciwciał	165
8	Ograniczenia.....	167
9	Dyskusja.....	170
10	Wyniki końcowe.....	174
11	Wnioski	184
12	Aneks.....	186
12.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	186
12.2	Spis badań włączonych do przeglądu	187
12.3	Spis badań wykluczonych z przeglądu	190
12.4	Skala Mayo/kwestionariusz Ulcerative Colitis Symptom Score	191
12.5	Skala Barona	192
12.6	Kwestionariusz IBDQ.....	193
12.7	Kwestionariusz EuroQol	193
12.8	Kwestionariusz SF-36	193
12.9	Kwestionariusz PUCAI	194
12.10	Krytyczna ocena badań.....	194

12.11	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	212
Spis tabel.....		214
Spis ilustracji.....		217
Piśmiennictwo		219

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HSTCL	<i>Hepatosplenic T-Cell Lymphoma</i>
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IFX	infixymab
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH _{30 tyg.}	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w badaniach
NNT _{42 tyg.}	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>); w indeksie dolnym podano średnią ważoną liczebnością populacji czasu obserwacji w badaniach
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
PLA	placebo
p	poziom istotności statystycznej
PUCAI	<i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i>
q8w	podawany co 8 tygodni
q12w	podawany co 12 tygodni
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trials</i>)

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SF-36	<i>Short Form-36</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
UCSS	<i>ulcerative colitis symptom score</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu (Inflixtra®, Hospira):

- w **leczeniu podtrzymującym** ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- w **leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym** umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe;
- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, w **leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym** ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Ze względu na bardzo precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia do programu (w tym steroidooporność i steroidozależność dla postaci o umiarkowanej aktywności) i spodziewany brak dedykowanych danych, analizy nie zostały ograniczone a priori tylko do tych specyficznych postaci.

Leczenie biologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce obejmuje obecnie jedynie stosowanie infliksymabu oraz jest finansowane jedynie w celu indukcji remisji ciężkiej postaci choroby u dorosłych chorych.

Zgodnie z literalnymi zapisami obecnego programu lekowego, aktualnie do programu mogą zostać włączeni chorzy z oceną aktywności choroby >6 punktów w skali Mayo (opis skali w aneksie 12.4), co można interpretować jako możliwość leczenia indukcyjnego umiarkowanej i ciężkiej aktywnej postaci choroby. Przy czym należy wskazać, że inne zapisy w programie wskazują na rozpoznaną ciężką aktywną postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, a dodatkowo, że ocena leku infliksymab (Remicade®) przeprowadzona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2012 roku dotyczyła stosowania infliksymabu wyłącznie w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita na podstawie badań w grupach chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Tym samym zgodnie z bardziej konserwatywnym podejściem do zapisów programu lekowego oraz zgodnie z praktyką kliniczną aktualnie z leczenia korzystają wyłącznie chorzy z ciężką postacią choroby lub/i ciężkim rzutem (ang. *acute exacerbation*) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla infliksymabu w ramach programu lekowego o stosowanie:

- w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;

- w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe,
- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe;

Wnioskowane wydłużenie stosowania infliksymabu w ramach programu lekowego (do 46 tygodnia, łącznie 5 dodatkowych dawek leku, u chorych, którzy odpowiedzą na leczenie w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek infliksymabu) jest zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego¹ oraz z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r.,² *National Institute for Health and Care Excellence*,³ *European Crohn's and Colitis Organisation*⁴ i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.⁵

Ze względu na brak refundacji innych leków biologicznych dostępnych w Polsce w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną stanowi stosowanie infliksymabu jedynie w indukcji remisji ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych. Istniejąca praktyka w Polsce obejmuje zatem:

- brak stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych;
- brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych;
- brak stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] *Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2015*).

Ze względu na brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (patrz rozdz. 5.2) dotyczących specyficznie analizowanego problemu decyzyjnego, w analizie uwzględniono wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu (indukcja remisji lub leczenie podtrzymujące) w umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji chorych dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w indukcji remisji (3 podania leku) w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią choroby i/lub ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowiła przedmiotu analizy.

2 Biopodobieństwo

Inflectra® jest lekiem biopodobnym do Remicade®, który został dopuszczony do obrotu 13 sierpnia 1999 roku. Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo preparatów Inflectra® i Remicade® wykazano w dwóch głównych badaniach klinicznych:⁶

- w badaniu randomizowanym Park 2013⁷ oceniającym farmakokinetykę u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w którym wykazano równoważny profil farmakokinetyczny produktów leczniczych Inflectra® i Remicade®;
- w badaniu randomizowanym Yoo 2013⁸ oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w którym wykazano równoważną skuteczność i bezpieczeństwo oraz porównywalny profil farmakokinetyczny produktów leczniczych Inflectra® i Remicade®.

Wyniki wyżej wymienionych badań zostały uznane przez *European Medicines Agency*⁶ i 10 września 2013 r. preparat Inflectra® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.¹

Analogicznie wykazano biopodobieństwo preparatu Remsima®.⁹

W związku z wykazaniem biopodobieństwa wnioskowanie dla preparatu Inflectra® w chorobach reumatycznych można uogólnić na terapię infliksymabem niezależnie od stosowanego preparatu i wskazania.

3 Analiza problemu decyzyjnego

3.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] *Inflixymab (Inflectra®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2015.*

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{10,11} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

3.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (leczenie podtrzymujące);* dorośli chorzy z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (leczenie indukcyjne i podtrzymujące); dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (leczenie indukcyjne i podtrzymujące).
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> indukcja remisji: 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2 i 6; leczenie podtrzymujące: infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała stosowany przez co najmniej 14 tygodni (>3 podania; schemat dawkowania: 0, 2, 6 tydzień, a następnie co 8 tygodni).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> brak stosowania infliksymabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo)**
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie; remisja choroby; wygojenie śluzówki; ocena aktywności choroby;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • stosowana dawka glikokortykosteroidów; • jakość życia; <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup; • zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu; • infekcje; • ciężkie infekcje; • pozostałe zdarzenia niepożądane; • kolektomia; • obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko dwuniciowemu DNA.

* ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w populacji dorosłych chorych ciężką postacią choroby i/lub z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowi przedmiotu analizy;

** ze względu na brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (patrz rozdz. 4.2) dotyczących specyficznego analizowanego problemu decyzyjnego, w analizie uwzględniono wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu (indukcja remisji lub leczenie podtrzymujące) w umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji chorych dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (w ramach dodatkowych dowodów naukowych poszukiwano badań z komparatorami innymi niż placebo).

3.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie ok. 10/100 tys./rok.¹²

Średnią roczną zapadalność na WZJG oszacowaną w badaniach przeprowadzonych w Europie uwzględnionych w opracowaniu wtórnym Molodecky 2012¹³ oszacowano na 6,2/100 tys., natomiast średnią chorobowość – na 111/100 tys.

W Polsce nie ma precyzyjnych danych dotyczących epidemiologii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Zachorowalność w Polsce szacuje się na około 700 przypadków rocznie,¹⁴ a liczbę chorych na ok. 30 000 do 40 000.¹⁵

Aktualna liczba pacjentów w polskim rejestrze choroby Leśniowskiego-Crohna wynosi 6 137.¹⁶ Wg danych z piśmiennictwa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego występuje 2 razy częściej niż choroba Leśniowskiego-Crohna,^{17,18} co może sugerować, że w Polsce rozpoznano około 12 tys. przypadków WZJG (zakładając podobną rozpoznawalność jak w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna).

Dorośli chorzy - ciężka postać WZJG

Zgodnie z [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z opinią tego samego eksperta do leczenia podtrzymującego powinno kwalifikować się [REDACTED] chorych. W tabeli poniżej zestawiono szacowane liczebności pacjentów z ciężką postacią WZJG kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego infliksymabem.

Tab. 2. Liczba dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego infliksymabem.*

Rok	Liczba chorych w programie lekowym indukowanej remisji WZJG	Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego	Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego
2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* na podstawie opinii [REDACTED]
[REDACTED]

Dorośli chorzy - umiarkowana postać WZJG

Według dr [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] oraz [REDACTED]

[REDACTED] w Polsce jest [REDACTED] pacjentów z umiarkowaną czynną postacią WZJG, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe i kwalifikują się do leczenia infliksymabem. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące liczebności tej grupy pacjentów.

Tab. 3. Liczba chorych z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia infliksymabem.

	2016	2017
Ekspert 1*	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 2**	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]	[REDACTED]

* na podstawie opinii [REDACTED]; ** na podstawie opinii [REDACTED].

Dzieci i młodzież – ciężka postać WZJG

Zgodnie z opinią [redacted] w Polsce jest [redacted] pacjentów pediatrycznych z ciężką czynną postacią WZJG, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe i kwalifikują się do leczenia infliksymabem. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące liczebności tej grupy pacjentów.

Tab. 4. Liczba chorych pediatrycznych (6-17 lat) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia infliksymabem.

Rok	Liczba chorych w programie lekowym indukowanej remisji WZJG	Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia infliksymabem
2016	[redacted]	[redacted]
2017	[redacted]	[redacted]

* opinia [redacted].

Szczegółowy opis danych epidemiologicznych przedstawiono w osobnym dokumencie: [redacted] *Inflixymab (Inflixtra®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2015.*

3.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Inflixymab finansowany jest w Polsce w ramach katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego (grupa limitowa 1050.3, blokery TNF – infliksimab).¹⁹

Inflixymab finansowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50);
- Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczy plackowatej (ICD-10 L 40.0);
- Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).¹⁹

Leczenie biologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce jest obecnie finansowane jedynie w celu indukcji remisji ciężkiej postaci choroby i obejmuje jedynie stosowanie infliksymabu.

W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty infliksymabu.

Tab. 5. Preparaty infliksymabu w ramach grupy limitowej 1050.3.¹⁹

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg*	1 fiol.	5909991078881	1584,36	1663,58	1508,22	bezpłatne	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g*	1 fiol.a 20 ml	5909990900114	2113,8	2219,49	1508,22	bezpłatne	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,4	1508,22	1508,22	bezpłatne	0

* brak refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Aktualnie w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” refundowane są trzy preparaty zawierające infliksymab (Inflectra®, Remicade®, Remsima®), przy jednakowej wysokości limitu finansowania równej 1508,22 zł.

Zgodnie z komunikatami DGL za styczeń-maj 2015, cena infliksymabu w programie lekowym wynosi 1299,90 zł brutto (1146,30 zł netto).²⁰

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

4.1 Kryteria włączenia

Pierwotnie zdefiniowano następujące kryteria włączenia.

Populacja (P):

- dorośli chorzy z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (leczenie podtrzymujące);*
- dorośli chorzy z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (leczenie indukcyjne i podtrzymujące);
- dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (leczenie indukcyjne i podtrzymujące);

Interwencja (I):

- indukcja remisji: 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2 i 6;
- leczenie podtrzymujące: infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała stosowany przez co najmniej 14 tygodni (> 3 podania; schemat dawkowania: 0, 2, 6 tygodni, a następnie co 8 tygodni).

Komparatory (C):

- brak stosowania infliksymabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/ stosowanie placebo)

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z tab. 1 w rozdz. 3.2 (odpowiedź na leczenie, remisja choroby, wygojenie śluzówki, ocena aktywności choroby, stosowana dawka glikokortykosteroidów, jakość życia, zdarzenia niepożądane, kolektomia)

Rodzaj badań (S):

* Ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią choroby i/lub ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowi przedmiotu analizy. Do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w populacji co najmniej 20 chorych w grupie infliksymabu;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego (co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo infliksymabu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami w analizowanej populacji chorych, opublikowane w ciągu 2 ostatnich lat (2014-2015).[†]

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Przy braku opublikowanych randomizowanych badań klinicznych spełniających pierwotnie zdefiniowane, specyficzne dla analizowanego problemu decyzyjnego, kryteria włączenia (patrz wyżej), do analizy włączano wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu (indukcja remisji lub leczenie podtrzymujące) w umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji chorych dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (w ramach dodatkowych dowodów naukowych poszukiwano badań z komparatorami innymi niż placebo).

4.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z ostrym zaostrzeniem (ang. *acute exacerbation*),
- badania w których podawano 1 dawkę infliksymabu,
- badania przeprowadzone w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania przeprowadzone w populacji <20 chorych leczonych infliksymabem,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania oceniające jedynie parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne,
- opisy przypadków oraz opinie ekspertów,
- brak publikacji pełnotekstowej.

[†] W przypadku braku odnalezienia opracowań wtórnych opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat, do analizy włączono opracowania wtórne niezależnie od daty publikacji.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

4.3 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 31 sierpnia 2015 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 31 sierpnia 2015 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 31 sierpnia 2015 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 31 sierpnia 2015 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 5.1.

4.4 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 31 sierpnia 2015 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 4-7, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 31.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"colitis, ulcerative"[MeSH Terms]	28 364
#2	ulcerative colitis	37 671
#3	#1 OR #2	37 671
#4	infliximab[nm]	7 364
#5	infliximab	10 236
#6	Remicade OR Remsima OR Inflectra	10 261
#7	#4 OR #5 OR #6	10 261
#8	#3 AND #7	1 342
#9	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	983 475
#10	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw])) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication	259 252

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	[tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#11	#9 OR #10	1 188 052
#12	#8 AND #11	226

* Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version;

** U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health

http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 24.06.2015 r.].

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 31.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'ulcerative colitis'/exp	53 410
#2	ulcerative AND colitis	58 673
#3	#1 OR #2	58 673
#4	infliximab/exp	32 948
#5	infliximab	33 513
#6	Remicade OR Remsima OR Inflectra	3 868
#7	#4 OR #5 OR #6	33 524
#8	#3 AND #7	5 517
#9	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 220 245
#10	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 303 400
#11	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	140 545
#12	#10 AND #11	103 397

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	156 142
#14	#9 OR #12 OR #13	1 354 208
#15	#8 AND #14	892
#16	#15 AND [embase]/lim	867

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 31.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	949
#2	ulcerative colitis	1 941
#3	#1 OR #2	1 941
#4	infliximab	1 197
#5	Remicade OR Remsima OR Inflectra	62
#6	#4 OR #5	1 199
#7	#3 AND #6	139
#8	#7 in Cochrane Reviews	35
#9	#7 in Other Reviews	13
#10	#7 in Trials	71
#11	#7 in Economic Evaluations	10
#12	#7 in Economic Evaluations	10

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* do dnia 31.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(ulcerative colitis)	227
#2	MeSH DESCRIPTOR Colitis, Ulcerative EXPLODE ALL TREES	154
#3	#1 OR #2	250
#4	(infliximab)	285
#5	(Remicade OR Remsima OR Inflectra)	30
#6	#4 OR #5	285
#7	#3 AND #6	35

4.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

4.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Zmienne RR, RD oraz NNT/NNH przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach.

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2013. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.²²

5 Wyniki przeglądu systematycznego

5.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 31 sierpnia 2015 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.[‡] Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 4.4.

Do dnia 31 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano 20 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu. Spośród 20 zidentyfikowanych opracowań 8 wykluczono,[§] a pozostałe 12 włączono do analizy jako spełniające kryteria włączenia.

Diagram wg QUOROM²³/PRISMA²⁴, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 5.2.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 12.2 i 12.3.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i główne wyniki (dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia) włączonych do analizy opracowań wtórnych. Celem nie wszystkich spośród włączonych opracowań wtórnych była ocena analizowanego problemu decyzyjnego zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. W przypadku innego celu opracowania wtórnego przedstawiono jedynie wyniki włączonych badań pierwotnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. W przypadku braku przedstawienia wyników dla infliksymabu 5 mg/kg, przedstawiono wyniki dla dawki 5 i 10 mg/kg łącznie.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie infliksymabu jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej, w szczególności w kontekście odpowiedzi na leczenie, remisji choroby i wygojenia

[‡] Co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

[§] Przyczyny wykluczenia: analiza subpopulacji chorych z badań randomizowanych (infliksymab [IFX] vs IFX + leki immunosupresyjne), brak osobnych wyników dla infliksymabu w analizowanej populacji chorych, brak cech przeglądu systematycznego, brak dostępu do pełnego tekstu.

śluzówki, w analizowanej populacji chorych. U dzieci i młodzieży wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym jest ograniczone z powodu braku opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab.²⁶ W dokumencie FDA wykazano jednak, że skuteczność obserwowana w populacji dzieci i młodzieży w badaniu Hyams 2012 jest zbliżona do obserwowanej w populacji chorych dorosłych (badania ACT 1 i ACT 2).²⁵

Tab. 10. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Archer 2014 ²⁶	Ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej infliksymabu, adalimumabu i golimumabu w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego 	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab; • adalimumab; • golimumab. 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie; • ocena aktywności choroby; • czas trwania odpowiedzi na leczenie, nawrotu i remisji choroby; • hospitalizacje; • interwencje chirurgiczne; • czas do interwencji chirurgicznej; • ZN; • jakość życia.
Danese 2014 ²⁷	Metaanaliza sieciowa skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznych stosowanych u dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG nieleczeni lekami biologicznymi 	<ul style="list-style-type: none"> • terapie biologiczne, w tym infliksymab 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność lub bezpieczeństwo
Galvan-Banqueri 2015 ²⁸	Pośrednie porównanie skuteczności infliksymabu, adalimumabu i golimumabu	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG nieleczeni lekami biologicznymi 	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab; • adalimumab; • golimumab. 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • wygojenie śluzówki.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Lopez 2015²⁹	Ocena skuteczności (odpowiedź na leczenie, remisja choroby, wygojenie śluzówki) oraz konieczności wykonania kolektomii i hospitalizacji z powodu WZJG u chorych leczonych inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab, golimumab)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab 	Badania RCT kontrolowane placebo	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w tyg. 6-8 i 52-54; • remisja choroby w tyg. 6-8 i 52-54; • wygojenie śluzówki w tyg. 6-8 i 52-54; • kolektomia; • hospitalizacje związane z WZJG; • ZN, ciężkie ZN, zgony, nowotwory, ciężkie infekcje.
Lv 2014³⁰	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF w leczeniu chorych z WZJG opornych lub nietolerujących leczenia standardowego	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z WZJG niezależnie od wieku, oporni na leczenie standardowe kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi, lub oporni na leczenie kortykosteroidami dożylnymi 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab, podane przynajmniej 2 razy 	Badania RCT opublikowane w języku angielskim, z okresem obserwacji min 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • wygojenie śluzówki; • remisja choroby przy odstawieniu glikokortykosteroidów; • kolektomia; • ciężkie ZN.
Mei 2015³¹	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z czynną postacią WZJG 	<ul style="list-style-type: none"> • terapie biologiczne, w tym infliksymab 	Badania RCT kontrolowane placebo	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność i bezpieczeństwo
Song 2015³²	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF w leczeniu chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • remisja choroby; • wygojenie śluzówki; • kolektomia; • ciężkie ZN.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Stidham 2014 ³³	Metaanaliza sieciowa porównująca skuteczność inhibitorów TNF w populacji chorych z WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy z WZJG 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab 	Badania RCT opublikowane pełnotekstowo	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • remisja choroby.
Thorlund 2014 ³⁴	Porównanie skuteczności adalimumabu i infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy niehospitalizowani z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, nieleczeni inhibitorami TNF 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • infliksymab. 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • wygojenie śluzówki; • jakość życia oceniana przy pomocy <i>Inflammatory Bowel Disease Quastionnaire (IBDQ)</i>;[*] • kolektomia.
Thorlund 2015 ³⁵	Porównanie skuteczności infliksymabu, adalimumabu i golimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, nieleczeni inhibitorami TNF 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • infliksymab; • golimumab. 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • wygojenie śluzówki;
Williams 2014 ³⁶	Ocena ryzyka wystąpienia nowotworów u chorych leczonych inhibitorami TNF z powodu chorób zapalnych jelit	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z chorobami zapalnymi jelit 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab (więcej niż 1 podanie) 	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory
Zhou 2015 ³⁷	Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu w porównaniu do terapii standardowej w leczeniu WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z WZJG 	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab; • adalimumab. 	Badania RCT opublikowane pełnotekstowo	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • remisja choroby; • kolektomia.

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego; RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trials*); TNF – czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*); ZN – zdarzenia niepożądane; * opis kwestionariusza w aneksie 12.6.

Tab. 11. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Archer 2014	MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Library</i> , CINAHL, <i>Web of Science Citation Index</i> , <i>Conference Proceedings Citation Index i BIOSIS Previews</i> z datą odcięcia do grudnia 2013	Tak/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> 10 badań RCT, w tym 5 badań dla IFX (ACT 1, ACT 2, Probert 2003, UC SUCCESS, Hyams 2012) 	<p><u>Indukcja remisji IFX 5 mg/kg vs PLA (efekt [95%CI]):</u> Odpowiedź na leczenie/remisja choroby: -0,91 [-1,71; -0,13];</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 mg/kg vs PLA (efekt [95%CI]):</u> Odpowiedź na leczenie/remisja choroby u chorych zaczynających z odpowiedzią na leczenie, tyg. 8-32: -0,24 [-1,68; 1,25]; Odpowiedź na leczenie/remisja choroby u chorych zaczynających z remisją, tyg. 8-32: -0,11 [-1,64; 1,35]; Odpowiedź na leczenie/remisja choroby u chorych zaczynających z odpowiedzią na leczenie, tyg. 32-52: -0,35 [-2,85; 2,30]; Odpowiedź na leczenie/remisja choroby u chorych zaczynających z remisją, tyg. 8-32: -0,23 [-2,83; 2,31]; Kolektomia: 0,73 [0,29; 1,81]; Stomia: 0,55 [0,15; 1,98];</p> <p><u>WZJG u dzieci IFX q8w vs IFX q12w:</u> Remisja choroby w skali <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> (PUCAI)* w 30 tyg.: 40,0% vs 19,0%; Remisja choroby w skali PUCAI* w 54 tyg.: 38,1% vs 18,2%; Remisja choroby w skali PUCAI* przy odstawieniu glikokortykosteroidów w 54 tyg.: 38,5% vs 0,0%; Kolektomia: RR=0,52 [95%CI: 0,05; 5,36]; ZN powodujące przerwanie leczenia: 13,6% vs</p>	Wyniki analizy wykazały, że w leczeniu indukcyjnym wszystkie oceniane leki są bardziej skuteczne niż placebo w kontekście odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Największy efekt kliniczny obserwowano dla infliksymabu. U chorych z odpowiedzią na leczenie lub remisją kliniczną po zakończeniu fazy indukcyjnej nadal obserwowano efekt terapeutyczny, jednak wyniki w większości nie osiągnęły istotności statystycznej.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Danese 2014	MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Library</i> z datą odcięcia do 31 grudnia 2013 roku	Podane słowa kluczowe/tak/tak	• 8 badań RCT, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	<p>26,1%;</p> <p>ZN: 100% vs 100%;</p> <p>Ciężkie ZN: 18,2% vs 21,7%;</p> <p>Infekcje: 59,1% vs 60,9%.</p> <p><u>Skuteczność IFX 5 mg/kg vs PLA (OR [95%CI]):</u></p> <p>Odpowiedź na leczenie: 4,13 [2,39; 7,16];</p> <p>Remisja choroby: 5,33 [2,28; 13,63];</p> <p>Wygojenie śluzówki: 3,31 [2,07; 5,32];</p> <p><u>Bezpieczeństwo IFX 5 mg/kg vs PLA:</u></p> <p>ZN: 84,7% vs 79,1%;</p> <p>Ciężkie ZN: 16,1% vs 22,5%;</p> <p>ZN powodujące przerwanie leczenia: 5,0% vs 9,4%;</p> <p>Infekcje: 35,5% vs 31,1%;</p> <p>Ciężkie infekcje: 2,1% vs 2,5%;</p> <p>Gruźlica: 0% vs 0%.</p>	Leki biologiczne są skuteczne w leczeniu WZJG, jednak przeprowadzenie badań head-to-head jest uzasadnione w celu wybrania najbardziej odpowiedniej opcji terapeutycznej.
Galvan-Banqueri 2015	MEDLINE (OVID), EMBASE, <i>the Cochrane Library</i> , <i>Center for Reviews and Dissemination (CRD)</i> i <i>Web of Science</i> z datą odcięcia od 2005 do października 2013	Tak/tak/tak	• 6 badań RCT, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	<p><u>Indukcja remisji IFX vs PLA (RR [95%CI]):</u></p> <p>Remisja choroby w 8 tyg.: 3,3 [2,19; 4,96]</p> <p>Odpowiedź na leczenie w 8 tyg.: 2 [1,64; 2,44]</p> <p>Wygojenie śluzówki w 8 tyg.: 1,88 [1,53; 2,32]</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące IFX vs PLA (RR [95%CI]):</u></p> <p>Remisja choroby w 52 tyg.: 2,1 [1,31; 3,36]</p> <p>Odpowiedź na leczenie w 52 tyg.: 2,29 [1,52; 3,45]</p> <p>Wygojenie śluzówki w 52 tyg.: 2,5 [1,63; 3,83]</p>	Nie ma dowodów sugerujących wyższość któregokolwiek z analizowanych leków nad innymi. W świetle uzyskanych wyników infliksymab, adalimumab i golimumab wydają się być alternatywnymi opcjami terapeutycznymi o podobnej skuteczności. Z tego powodu przy wyborze najbardziej odpowiedniego leczenia

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Lopez 2015	MEDLINE, <i>the Cochrane Library</i> i EMBASE z datą odcięcia do lutego 2013	Podane słowa kluczowe/tak/tak	• 5 badań, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	<p><u>Indukcja remisji IFX 5 mg/kg vs PLA (RR [95%CI]):</u> Odpowiedź na leczenie: 0,50 [0,41; 0,60] Remisja choroby: 0,71 [0,64; 0,79] Wygojenie śluzówki: 0,57 [0,48; 0,69]</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 mg/kg vs PLA (RR [95%CI]):</u> Odpowiedź na leczenie: 0,69 [0,60; 0,79] Remisja choroby: 0,78 [0,67; 0,91] Wygojenie śluzówki: 0,67 [0,56; 0,80]</p> <p>Hospitalizacje z powodu WZJG (IFX 5 i 10 mg/kg): 0,70 [0,50; 0,99]; Kolektomia (IFX 5 i 10 mg/kg): 0,64 [0,43; 0,97]; ZN (IFX 5 i 10 mg/kg): 1,06 [0,99; 1,14].</p>	<p>chorych z WZJG należy uwzględnić inne czynniki, takie jak bezpieczeństwo i efektywność kosztową.</p> <p>Stosowanie inhibitorów TNF jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo w celu indukcji i podtrzymania remisji choroby i wygojenia śluzówki. Zarówno stosowanie infliksymabu, jak i adalimumabu związane było z mniejszą częstością hospitalizacji. Terapia infliksymabem powoduje redukcję potrzeby wykonywania kolektomii. Stosowanie inhibitorów TNF nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia ZN.</p>
Lv 2014	Pubmed, Embase i Cochrane z datą odcięcia od 1991 do 20 lipca 2013	Podane słowa kluczowe/tak/tak	• 7 badań, w tym 6 dla IFX (badania ACT 1, ACT 2, Armuzzi 2004, Gavalas 2007 i 2 badania w populacji chorych z ciężkim rzutem, ang. <i>acute exacerbation</i>)	<p><u>Indukcja remisji IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (RR [95%CI]):</u> Remisja choroby przy odstawieniu GKS: 2,37 [1,09; 5,14] (ACT 1), 6,90 [1,70; 27,99] (ACT 2); Kolektomia: 0,64 [0,43; 0,97]; Ciężkie ZN: 0,88 [0,60; 1,29] (ACT 1), 0,51 [0,30; 0,86] (ACT 2), 0,79 [0,79; 1,06] (Sandborn 2009)</p>	<p>Inhibitory TNF stanowią skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w indukcji i podtrzymaniu długoterminowej remisji choroby oraz w prewencji kolektomii u chorych z WZJG opornym na leczenie</p>

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Mei 2015	PubMed, MEDLINE, EMBASE i <i>the Cochrane library</i> z datą odcięcia od stycznia 1996 do sierpnia 2014	Podane słowa kluczowe/bd/tak	• 6 badań, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	<p><u>Indukcja remisji IFX (brak informacji o dawce) vs PLA (OR [95%CI]):</u> Odpowiedź na leczenie: 3,96 [2,85; 5,52] Remisja choroby: 4,48 [2,85; 7,54] Wygojenie śluzówki: 3,24 [2,39; 4,44]</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące IFX (brak informacji o dawce) vs PLA (OR [95%CI]):</u> Odpowiedź na leczenie: 3,33 [1,96; 5,66] Remisja choroby: 2,70 [0,86; 8,43] Wygojenie śluzówki: 3,90 [1,29; 12,17]</p> <p>Ciężkie ZN: 0,84 [0,47; 1,54]</p>	<p>standardowe.</p> <p>Wyniki metaanalizy sugerują, że wszystkie analizowane leki były bardziej skuteczne niż placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej. Wykazano, że stosowanie infliksymabu związane było z lepszymi wynikami klinicznymi niż stosowanie pozostałych leków biologicznych. Profil bezpieczeństwa leków biologicznych oceniano jako zbliżony do placebo. Przeprowadzenie badań head-to-head jest potrzebne w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.</p>
Song 2015	PubMed, <i>Web of Science</i> , Embase i <i>Cochrane Clinical Trials</i> z datą odcięcia od 1990 do maja 2013	Podane słowa kluczowe/tak/tak	• 9 badań, w tym 7 badań dla IFX (badania ACT 1, ACT 2, Armuzzi 2004, Probert 2003 i 3 badania w populacji chorych z ciężkim rzutem, ang. <i>acute exacerbation</i>)	<p><u>Indukcja remisji IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (OR [95%CI]):</u> Odpowiedź na leczenie: 3,20 [2,03; 5,03] (ACT 1), 4,86 [3,03; 7,80] (ACT 1); Remisja choroby: 3,13 [1,78; 5,52] (ACT 1), 7,34 [3,27; 16,51] (ACT 2);</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (OR [95%CI]):</u> Remisja choroby: 2,94 [1,69; 5,13] (ACT 1), 3,75</p>	<p>Stosowanie inhibitorów TNF związane było bardziej skuteczne niż stosowanie placebo zarówno w ramach wyników krótkoterminowych (odpowiedź na leczenie, remisja choroby), jak i długoterminowych</p>

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				[1,98; 7,09] (ACT 2);	(remisja choroby).
				Wygojenie śluzówki: 2,99 [1,89; 4,71] (ACT 1), 3,50 [2,20; 5,55] (ACT 2); Ciężkie ZN: 0,85 [0,51; 1,41] (ACT 1), 0,46 [0,25; 0,84] (ACT 2).	
Stidham 2014	Pubmed i EMBASE z datą odcięcia 31 sierpnia 2013	Bd/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> 6 badań w terapii indukcyjnej (w tym 3 badania dla IFX: ACT 1, ACT 2, Probert 2003) i 3 badania w leczeniu podtrzymującym (w tym 1 badanie dla IFX: ACT 1) 	<p><u>Indukcja remisji IFX 5 mg/kg vs PLA (RR [95%CI]):</u> Remisja choroby: 2,76 [1,29; 5,90]; Odpowiedź na leczenie: 2,00 [1,64; 2,44];</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 mg/kg vs PLA (RR [95%CI]):</u> Remisja choroby: 2,10 [1,31; 3,36]; Odpowiedź na leczenie: 2,29 [1,52; 3,45].</p>	W badaniu wykazano, że infliksymab, adalimumab i golimumab są bardziej skuteczne niż placebo w indukcji i podtrzymaniu remisji choroby u chorych z WZJG. Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych klinicznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami, a zatem o wyborze odpowiedniego leku powinny decydować inne czynniki, takie jak: koszty, bezpieczeństwo, sposób podania i preferencje pacjenta.
Thorlund 2014	Medline, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 30 października 2013	Podane słowa kluczowe/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> 4 badania RCT, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2) 	<p><u>Indukcja remisji IFX 5 mg/kg vs PLA (OR [95%CI]):</u> Remisja choroby: 5,26 [2,94; 9,99]; Odpowiedź na leczenie: 4,15 [2,53; 6,82]; Wygojenie śluzówki: 3,26 [2,21; 0,84]; Kwestionariusz IBDQ:** 2,36 [1,72; 3,25]; Kolektomia: 4,86 [1,37; 17,2];</p>	Wyniki badania sugerują, że po 8 tygodniach leczenia infliksymab jest bardziej skuteczny niż adalimumab w kontekście remisji choroby, odpowiedzi na leczenie i wygojenia

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<p><u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 mg/kg vs PLA (OR [95%CI]):</u> Remisja choroby: 2,73 [1,50; 5,14]; Odpowiedź na leczenie: 3,39 [1,94; 6,06]; Wygojenie śluzówki: 3,77 [2,12; 6,89]; Kolektomia: 1,32 [0,78; 2,25].</p>	<p>śluzówki u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG. Niezbędne są dodatkowe dowody naukowe w celu potwierdzenia większej skuteczności infliksymabu w terapii podtrzymującej.</p>
Thorlund 2015	MEDLINE, Embase i the Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do marca 2014	Tak/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> 5 badań RCT, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2) 	<p><u>Indukcja remisji IFX 5 mg/kg vs PLA (OR [95%CI]):</u> Remisja choroby: 5,22 [2,91; 9,99]; Odpowiedź na leczenie: 4,12 [2,38; 7,15]; Wygojenie śluzówki: 3,31 [2,07; 5,41];</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 mg/kg vs PLA (OR [95%CI]):</u> Remisja choroby: 2,71 [1,49; 5,05]; Odpowiedź na leczenie: 3,40 [1,93; 6,15]; Wygojenie śluzówki: 3,81 [2,15; 6,94]; Utrzymująca się remisja: 3,59 [1,58; 9,12]; Utrzymująca się odpowiedź na leczenie: 3,94 [2,11; 7,48].</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, że infliksymab jest bardziej skuteczny niż adalimumab po leczeniu indukcyjnym, a golimumab jest bardziej skuteczny niż adalimumab pod względem utrzymującej się remisji i odpowiedzi na leczenie. Wykazano zbliżoną skuteczność infliksymabu i golimumabu.</p>
Williams 2014	MEDLINE, EMBASE i the Cochrane central register of controlled trials z datą odcięcia do listopada 2013	Podane słowa kluczowe/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> 22 badania RCT, w tym 4 badania dla IFX (ACT 1, ACT 2, Probert 2003, UC SUCCESS) 	<p><u>ACT 1, IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA:</u> Nowotwory: 2 (0,8%) vs 0 (0%);</p> <p><u>ACT 2, IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA:</u> Nowotwory: 1 (0,4%) vs 1 (0,8%);</p> <p><u>Probert 2003, IFX 5 mg/kg vs PLA:</u> Nowotwory: 0 (0%) vs 0 (0%);</p> <p><u>UC SUCCESS, IFX 5 mg/kg vs komparator:</u> Nowotwory: 0 (0%) vs 0 (0%).</p>	<p>Stosowanie inhibitorów TNF nie jest związane ze zwiększoną częstością występowania nowotworów u chorych z chorobami zapalnymi jelit. Nie odnaleziono badań oceniających częstość występowania nowotworów w</p>

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Zhou 2015	Medline, Pubmed, EMBASE, Google Scholar, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , <i>meta Register of Controlled Trials</i> and National Institutes of Health z datą odcięcia do 2012 roku	Podane słowa kluczowe/tak/tak	<ul style="list-style-type: none"> • 12 badań RCT, w tym 9 badań dla IFX (ACT 1, ACT 2, Sandborn 2009, Probert 2003, Armuzzi 2004 i 4 badania w populacji chorych z ciężkim rzutem, ang. <i>acute exacerbation</i>) 	<p><u>ACT 1. IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (RR [95%CI]). 8 tyg.:</u> Remisja choroby: 2,38 [1,50; 3,76]; Odpowiedź na leczenie: 3,76 [1,37; 2,26]</p> <p><u>ACT 2. IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA. 8 tyg.:</u> Remisja choroby: 5,40 [2,56; 11,35]; Odpowiedź na leczenie: 161/241 vs 36/123.</p>	<p>horyzoncie czasowym dłuższym niż 1 rok, co oznacza, że zwiększone ryzyko nowotworów w dłuższym horyzoncie nie może zostać wykluczone.</p> <p>Wyniki metaanalizy sugerują, że stosowanie infliksymabu związane jest z istotnie statystycznie częstszą odpowiedzią na leczenie niż stosowanie terapii standardowej.</p>

RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trials*); IFX – infliksymab; PLA – placebo; TNF – czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*); ZN – zdarzenia niepożądane; GKS – glikokortykosteroidy; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni; PUCAI – *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*; IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; * opis skali w aneksie 12.9; ** opis kwestionariusza w aneksie 12.6.

5.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Ze względu na brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznego analizowanego problemu decyzyjnego, a więc porównania:

- infliksymab w leczeniu podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w populacji chorych dorosłych z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- infliksymab w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym w populacji chorych dorosłych z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- infliksymab w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym w populacji dzieci i młodzieży z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,

w analizie uwzględniono wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu (indukcja remisji lub leczenie podtrzymujące) w umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji chorych dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Do dnia 31 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano 19 publikacji dotyczących badań pierwotnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Ostatecznie do części właściwej analizy dla populacji chorych dorosłych włączono 2 randomizowane badania kliniczne ACT 1 i ACT 2³⁸ (10 publikacji pełnotekstowych). Badania Probert 2003,³⁹ z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej, nie włączono do metaanaliz. Wyniki badania przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących terapii indukcyjnej (rozdz. 6.3.1). W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono także wyniki dla populacji chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych w horyzoncie czasowym 54 tygodnie (badania ACT 1 i ACT 2 lub obserwacja chorych po zakończeniu badania, publikacja Sandborn 2009⁴⁰), wyniki długofalowej obserwacji badań ACT 1 i ACT 2 przez okres do 3 dodatkowych lat (publikacja Reinisch 2012⁴¹) oraz wyniki badań porównujących stosowanie infliksymabu z komparatorem innym niż placebo (1 badanie randomizowane UC SUCCESS⁴²).

Do części właściwej analizy dla populacji dzieci i młodzieży włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (Hyams 2012⁴³; 2 publikacje pełnotekstowe).

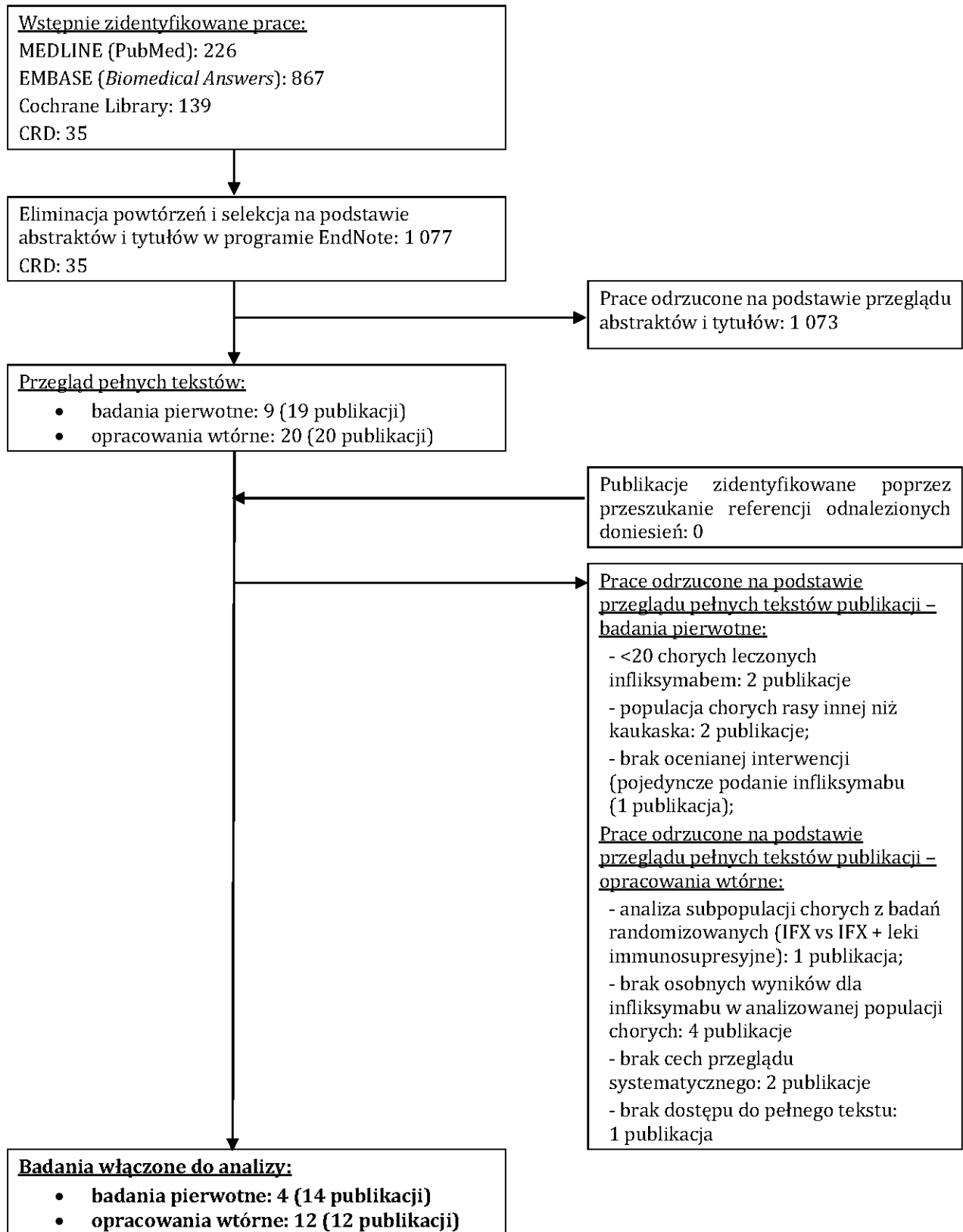
Diagram wg QUOROM²³/PRISMA²⁴, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (w tym badań wtórnych), przedstawiono na rysunku poniżej.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena i porównanie skuteczności praktycznej infliksymabu z technologiami alternatywnymi.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 12.2. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 12.3.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (diagram QUOROM²³/PRISMA²⁴).



5.2.1 Metodyka badań randomizowanych

WZIG u dorosłych

Badania włączone do części właściwej przeglądu systematycznego były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, randomizowanymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Badanie ACT 1 przeprowadzono w 62 ośrodkach, natomiast badanie ACT 2 – w 55 ośrodkach. W publikacji nie podano informacji o lokalizacji ośrodków.

Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz oceną aktywności choroby na poziomie 6-12 punktów w skali Mayo i ≥ 2 punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych (opis skali Mayo w aneksie 12.4; szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w rozdz. 1.1.1).

Do badań włączono łącznie 728 chorych. Chorych randomizowano do grup infliksymabu 5 mg/kg, infliksymabu 10 mg/kg oraz placebo. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla dawki infliksymabu zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (5 mg/kg).

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 5.2.5.

Infliksymab podawany był w schemacie 0, 2, 6 tygodni, następnie co 8 tygodni. W badaniu ACT 1 lek podawano w tygodniach 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38 i 46, natomiast w badaniu ACT 2 – w tygodniach 0, 2, 6, 14 i 22. W obu badaniach infliksymab stosowany był w celu indukcji remisji (3 podania) i w ramach leczenia podtrzymującego.

Okres obserwacji w badaniu ACT 1 wynosił 54 tygodnie, natomiast w badaniu ACT 2 – 30 tygodni. Działania niepożądane monitorowano podczas wizyt kontrolnych podczas całego okresu trwania badań, tj. do 54 tygodnia w badaniu ACT 1 oraz do 30 tygodnia w badaniu ACT 2.

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych randomizowanych).

W badaniach nie została sformułowana hipoteza kliniczna (domyślnie *superiority*). Przedstawiono natomiast szczegółowy protokół, opisano metody statystyczne, a także uzasadniono liczebność próby.

WZIG u dzieci i młodzieży

Badanie Hyams 2012 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym bez zaślepienia. Badanie przeprowadzono w 23 ośrodkach w USA, Kanadzie, Belgii i Holandii.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w populacji chorych w wieku 6-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz oceną aktywności choroby na poziomie 6-12 punktów w skali Mayo i ≥ 2 punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych (opis skali Mayo w aneksie 12.4; szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w rozdz. 1.1.1).

Do badania włączono 60 chorych, którym podano infliksymab 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu (N=45) byli randomizowani do grup infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni (N=22) lub infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni (N=23) w ramach leczenia podtrzymującego.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 5.2.5.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 54 tygodnie.

W badaniu analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*).

W badaniu nie została sformułowana hipoteza kliniczna. Przedstawiono natomiast szczegółowy protokół, opisano metody statystyczne, a także uzasadniono liczebność próby.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora i rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja (okres realizacji)	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Porównywane interwencje
WZJG u dorosłych						
ACT 1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	62 ośrodki (2002–2005)	364	46 + 8 (0, 2, 6, 8, 14, 22, 30, 38, 46, 54)	chorzy ≥18 r.ż. z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg,* n=121 • IFX 10 mg/kg,* n=122 • Placebo, n=121
ACT 2	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	55 ośrodków (2002–2005)	364	22 + 8 (0, 2, 6, 8, 14, 22, 30)	chorzy ≥18 r.ż. z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg,** n=121 • IFX 10 mg/kg,** n=120 • Placebo, n=123
WZJG u dzieci i młodzieży						
Hyams 2012	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne bez zaślepienia	23 ośrodki w USA, Kanadzie, Belgii i Holandii	45†	54 (infliksymab podawano do 46/42 tyg.)	chorzy w wieku 6-17 lat z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg co 8 tyg.,*** n=22 • IFX 5 mg/kg co 12 tyg.,**** n=23

IFX – infliksymab; * infliksymab podawano w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46; ** infliksymab podawano w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22; *** infliksymab podawano w tygodniach 0, 2, 6 (przed randomizacją) i 14, 22, 30, 38, 46 (faza randomizowana); infliksymab podawano w tygodniach 0, 2, 6 (przed randomizacją) i 18, 30, 42 (faza randomizowana); † 60 chorych leczonych, 45 chorych randomizowanych;

Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
WZJG u dorosłych						
ACT 1	tak	opisane	Schering-Plough	tak	H: <i>brak opisu (domyślnie superiority)</i>	tak
ACT 2	tak	opisane	Schering-Plough	tak	H: <i>brak opisu (domyślnie superiority)</i>	tak
WZJG u dzieci i młodzieży						
Hyams 2012	tak	opisane	Janssen Research & Development	tak	H: <i>brak opisu</i>	tak

5.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²¹ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody – patrz aneks 12.1).

WZJG u dorosłych

Badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość każdego z badań oceniono na 5 pkt. W publikacji z badań ACT 1 i ACT 2 nie umieszczono opisu metody zaślepienia oraz szczegółowego opisu metod randomizacji, ale dane te odnaleziono w aneksie do raportu recenzowanego przez NICE w podobnym problemie decyzyjnym.⁴⁴

WZJG u dzieci i młodzieży

Badanie włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania oceniono na 3 pkt. Krytyczna ocena badania wynikała z braku zaślepienia.

Zestawienie oceny jakości badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przedstawiono w poniższej tabeli.¹⁰

Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
WZJG u dorosłych					
ACT 1	2*	2	1	5	IIA
ACT 2	2*	2	1	5	IIA
WZJG u dzieci i młodzieży					
Hyams 2012	2**	0**	1	3	IIA

* randomizacja centralna, stratyfikowana pod względem ośrodka i oporności na leczenie kortykosteroidami, przeprowadzona przy pomocy systemu IVRS (ang. *interactive voice response system*); ** randomizacja blokowa; *** badanie przeprowadzone bez zaślepienia.

5.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 15. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
WZJG u dorosłych		
ACT 1	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; rozpoznane WZJG potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinka pobranego podczas sigmoidoskopii; aktywna postać choroby oceniona na 6-12 punktów w skali Mayo i ≥ 2 punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych;* brak poprawy po podaniu 40 mg/dziennie ekwiwalentu prednizolonu przez ≥ 2 tyg. podawanego doustnie lub ≥ 1 tyg. podawanego dożylnie; umiarkowana lub ciężka postać WZJG potwierdzona badaniem endoskopowym, pomimo leczenia glikokortykosteroidami lub glikokortykosteroidami w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną; pacjenci nie odpowiadający na leczenie glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia; pacjenci nie odpowiadający na leczenie azatiopryną lub merkaptopuryną w ciągu ostatnich 5 lat lub nie tolerujący takiego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> dodatnia próba tuberkulinowa; rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego; rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna; stosowanie glikokortykosteroidów lub 5-aminosalicylanów doodbytniczo w ciągu 2 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną; stosowanie infliksymabu lub innych antagonistów TNF.
ACT 2	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; rozpoznane WZJG potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinka pobranego podczas sigmoidoskopii; aktywna postać choroby oceniona na 6-12 punktów w skali Mayo i ≥ 2 punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych;* brak poprawy po podaniu 40 mg/dziennie ekwiwalentu prednizolonu przez ≥ 2 tyg. podawanego doustnie lub ≥ 1 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> dodatnia próba tuberkulinowa; rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego; rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna; stosowanie glikokortykosteroidów lub 5-aminosalicylanów doodbytniczo w ciągu 2 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną; stosowanie infliksymabu lub innych

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>podawanego dożylnie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowana lub ciężka postać WZJG potwierdzona badaniem endoskopowym, pomimo leczenia glikokortykosteroidami lub glikokortykosteroidami w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną lub 5-aminosalicylanami; • pacjenci nie odpowiadający na leczenie glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia; • pacjenci nie odpowiadający na leczenie azatiopryną lub merkaptopuryną w ciągu ostatnich 5 lat lub nie tolerujący takiego leczenia; • pacjenci nie odpowiadający na leczenie 5-aminosalicylanami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia. 	<p>antagonistów TNF.</p>
WZJG u dzieci i młodzieży		
<p>Hyams 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 6-17 lat; • umiarkowana do ciężkiej aktywna postać WZJG; • 6-12 punktów w skali Mayo i ≥ 2 punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych;* • brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie powikłań/zdarzeń niepożądanych po leczeniu kwasem 5-aminosalicylowym, lekami immunomodulującymi (6-merkaptopuryna lub azatiopryna) lub kortykosteroidami (doustnymi lub dożylnymi); • stałe dawki stosowanych schematów leczenia i żywienia dojelitowego w ciągu 1 tygodnia przed włączeniem do badania oraz przerwanie stosowania antybiotyków 2 tygodnie przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • ostre, ciężkie rozległe WZJG; • stosowanie badanych leków lub inhibitorów TNF.

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego; TNF - czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*); * opis skali w aneksie 12.4.

5.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
WZJG u dorosłych		
ACT 1	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 30 tygodniu badania; • odpowiedź na leczenie w 54 tygodniu badania; • remisja przy odstawieniu GKS w 30 tygodniu; • remisja przy odstawieniu GKS w 54 tygodniu; • odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania u pacjentów opornych na leczenie GKS; • wygojenie śluzówki jelita grubego w 8, 30 i 54 tygodniu badania.
ACT 2	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 30 tygodniu badania; • remisja przy odstawieniu GKS w 30 tygodniu; • wygojenie śluzówki jelita grubego w 8 i 30 tygodniu badania.
WZJG u dzieci i młodzieży		
Hyams 2012	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja oceniana przy pomocy skali Mayo* w 8 tygodniu badania; • wygojenie śluzówki jelita grubego w 8 tygodniu badania; • remisja oceniana przy pomocy <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)**</i> w 8 tygodniu badania; • remisja w 54 tygodniu badania.

GKS – glikokortykosteroidy; * opis skali w aneksie 12.4; ** opis kwestionariusza w aneksie 12.9.

5.2.5 Charakterystyka populacji

5.2.5.1 WZJG u dorosłych

W analizie uwzględniono jedynie ramiona, w których dawkowanie infliksymabu było zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (5 mg/kg).

Populację chorych we włączonych do analizy badaniach stanowili chorzy powyżej 18 r.ż. z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których nie stwierdzono poprawy po zastosowaniu ekwiwalentu 40 mg/dziennie

prednizonu przez co najmniej 2 tygodnie podawanego doustnie lub co najmniej 1 tydzień podawanego dożylnie.

W badaniach od 8 tygodnia badania dawkę glikokortykosteroidów zmniejszono o 5 mg tygodniowo do osiągnięcia dawki 20 mg dziennie. Następnie dawkę zmniejszono o 2,5 mg tygodniowo aż do całkowitego odstawienia.

Mężczyźni w analizowanych grupach stanowili od 57,7 do 64,5%, natomiast średni wiek chorych wynosił od 39,3 do 42,4 roku. Czas trwania choroby wynosił 5,9-6,7 lat. U 52,9-59,3% chorych zdiagnozowano lewostronne WZJG, natomiast u 40,7-47,1% - rozległe WZJG. Aktywność choroby oceniono średnio na 8,3-8,5 punktów w skali Mayo.

Stężenie białka C-reaktywnego wynosiło średnio 1,3-1,7 mg/dl. 59,5-65,0% chorych miało podwyższone stężenie białka C-reaktywnego.

Steroidooporna postać choroby występowała u 29,3-31,4% chorych w analizowanych grupach.

Palacze stanowili 1,7-6,6% chorych, natomiast byli palacze – 39,7-44,6%.

Na początku badania w analizowanych grupach kortykosteroidy stosowało 48,8-65,3% chorych, w tym 33,1-44,6% kortykosteroidy w dawce odpowiadającej ≥ 20 mg/d prednizonu. 5-aminosalicylany stosowane były przez 67,8-76,0% chorych, leki immunosupresyjne – przez 43,0-54,5%, anatiopryna – przez 28,5-37,2%, a merkaptopuryna – przez 9,1-17,4%.

Proces randomizacji w badaniach włączonych do przeglądu był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona.

Zestawienie wybranych wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach. Uwzględniono jedynie ramiona analizowane w ramach przeglądu systematycznego (grupa infliksymabu 5 mg/kg i grupa placebo).

Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych.

Badanie	Liczba chorych, N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, lata, średnia (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	Lewostronne WZJG, n (%) / N	Rozległe WZJG, n (%) / N	Ocena aktywności choroby w skali Mayo, pkt, średnia (SD)
ACT 1									
IFX 5 mg/kg	121	78 (64,5)	116 (95,9)	42,4 (14,3)	80,0 (17,8)	5,9 (5,4)	63 (52,9)/119	56 (47,1)/119	8,5 (1,7)
PLA	121	72 (59,2)	111 (91,7)	41,4 (13,7)	76,8 (16,2)	6,2 (5,9)	66 (55,0)/120	54 (45,0)/120	8,4 (1,8)
ACT 2									
IFX 5 mg/kg	121	76 (62,8)	116 (95,9)	40,5 (13,1)	78,4 (17,8)	6,7 (5,3)	70 (59,3)/118	48 (40,7)/118	8,3 (1,5)
PLA	123	71 (57,7)	117 (95,1)	39,3 (13,5)	76,1 (17,4)	6,5 (6,7)	70 (58,3)/120	50 (41,7)/120	8,5 (1,5)

IFX – infliksymab; PLA – placebo.

Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych – cd.

Badanie	Liczba chorych, N	Stężenie CRP, mg/dl, średnia (SD)	Stężenie CRP, mg/dl, mediana	Podwyższone stężenie CRP, mg/dl, n (%)	Steroidooporna postać choroby, n (%)	Palacze tytoniu, n (%)	Osoby niepalące, n (%)	Byli palacze, n (%)
ACT 1								
IFX 5 mg/kg	121	1,4 (1,9)/120	0,9	78 (65,0)	36 (29,8)	2 (1,7)	65 (53,7)	54 (44,6)
PLA	121	1,7 (2,7)/119	0,8	74 (62,2)	38 (31,4)	7 (5,8)	60 (49,6)	54 (44,6)
ACT 2								
IFX 5 mg/kg	121	1,3 (2,3)	0,8	76 (63,3)	35 (28,9)	8 (6,6)	65 (53,7)	48 (39,7)
PLA	123	1,6 (2,9)	0,6	72 (59,5)	36 (29,3)	6 (4,9)	63 (51,2)	54 (43,9)

IFX – infliksymab; PLA – placebo; CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*).

Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych – stosowane leki.

Badanie	Liczba chorych, N	Kortykosteroidy, n (%)	Kortykosteroidy ≥ 20 mg/d, n (%)	5-aminosalicylany, n (%)	Leki immunosupresyjne, n (%)	Azatiopryna, n (%)	Merkaptopuryna, n (%)
ACT 1							
IFX 5 mg/kg	121	70 (57,9)	45 (37,2)	82 (67,8)	66 (54,5)	45 (37,2)	21 (17,4)
PLA	121	79 (65,3)	54 (44,6)	85 (70,2)	53 (43,8)	36 (29,8)	17 (14,0)
ACT 2							
IFX 5 mg/kg	121	60 (49,6)	40 (33,1)	92 (76,0)	52 (43,0)	41 (33,9)	11 (9,1)
PLA	123	60 (48,8)	43 (35,0)	89 (72,4)	54 (43,9)	35 (28,5)	19 (15,4)

IFX – infliksymab; PLA – placebo.

5.2.5.2 WZJG u dzieci i młodzieży

Populację chorych w badaniu Hyams 2012 stanowili chorzy w wieku 6-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Do badania włączono 60 chorych, którym podano infliksymab 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu (N=45) byli randomizowani do grup infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni (N=22) lub infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni (N=23) w ramach leczenia podtrzymującego.

Mężczyźni biorący udział w badaniu stanowili 46,7%, natomiast przedstawiciele rasy białej – 81,7%.

Mediana wieku chorych włączonych do badania wynosiła 14,5 roku, mediana czasu trwania choroby – 1,4 roku, natomiast mediana czasu trwania objawów choroby – 3 miesiące.

U 76,7% chorych zdiagnozowano rozległe wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Pozostali chorzy mieli postać lewostronną.

Mediana stężenia białka C-reaktywnego wynosiła 0,3 mg/dl.

Mediana aktywności choroby ocenianej w skali Mayo wynosiła 8,0 pkt, natomiast mediana aktywności choroby ocenianej przy pomocy skali PUCAI – 55,0 pkt.

Wszyscy chorzy stosowali leczenie towarzyszące. Kortykosteroidy pozajelitowe lub doustne stosowało 61,7% chorych, budezonid – 3,3% chorych, natomiast kortykosteroidy podawane doodbytniczo – 6,7%. Leki immunomodulujące stosowane były przez 53,5% chorych. 6-merkaptopurynę/azatioprynę stosowało 48,3%, metotreksat – 5,0%, aminosalicylany – 53,3%, a antybiotyki – 1,7%.

Proces randomizacji w 8 tygodniu badania był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym dla większości ocenianych parametrów była zbliżona. Jednakże u chorych otrzymujących infliksymab co 8 tygodni czas trwania choroby oraz czas trwania objawów choroby były dłuższe niż u chorych otrzymujących infliksymab co 12 tygodni (odpowiednio: 1,8 roku vs 1,1 roku oraz 5,5 mies. vs 2,0 mies.).

Zestawienie wybranych wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym.

Badanie	Liczba chorych, N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Wiek, lata, mediana (IQR)	Czas trwania choroby, lata, mediana (IQR)	Czas trwania objawów choroby, miesiące, mediana (IQR)
Hyams 2012								
Chorzy nie randomizowani w 8tyg.	15	8 (53,3)	10 (66,7)	3 (20,0)	1 (6,7)	12,0 (10,0-14,0)	1,2 (0,7-3,0)	3,0 (1,0-11,0)
IFX q8w	22	10 (45,5)	20 (90,9)	1 (4,5)	1 (4,5)	15,0 (12,0-16,0)	1,8 (0,6-2,4)	5,5 (1,0-12,0)
IFX q12w	23	10 (43,5)	19 (82,6)	1 (4,3)	1 (4,3)	15,0 (12,0-16,0)	1,1 (0,6-1,9)	2,0 (1,0-7,0)
IFX łącznie	45	20 (44,4)	39 (86,7)	2 (4,4)	2 (4,4)	15,0 (12,0-16,0)	1,4 (0,6-2,3)	3,0 (1,0-9,0)
Wszyscy chorzy*	60	28 (46,7)	49 (81,7)	5 (8,3)	3 (5,0)	14,5 (11,5-16,0)	1,4 (0,7-2,4)	3,0 (1,0-10,0)

IFX – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni; IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); * chorzy nierandomizowani i wszyscy chorzy randomizowani.

Tab. 21. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym – cd.

Badanie	Liczba chorych, N	Lewostronne WZJG, n (%) / N	Rozległe WZJG, n (%) / N	Stężenie CRP, mg/dl, mediana (IQR)	Ocena aktywności choroby w skali Mayo, pkt, mediana (IQR)	Ocena aktywności choroby w skali PUCAI, pkt, mediana (IQR)
Hyams 2012						
Chorzy nie randomizowani w 8tyg.	15	4 (26,7)	11 (73,3)	0,5 (0,3-1,0)	9,0 (7,0-9,0)	60,0 (50,0-70,0)
IFX q8w	22	6 (27,3)	16 (72,7)	0,3 (0,3-1,5)	7,5 (7,0-9,0)	50,0 (35,0-55,0)
IFX q12w	23	4 (17,4)	19 (82,6)	0,3 (0,3-2,2)	8,0 (7,0-10,0)	57,5 (50,0-65,0)
IFX łącznie	45	10 (22,2)	35 (77,8)	0,3 (0,3-1,7)	8,0 (7,0-9,0)	55,0 (45,0-65,0)
Wszyscy chorzy*	60	14 (23,3)	46 (76,7)	0,3 (0,3-1,5)	8,0 (7,0-9,0)	55,0 (50,0-65,0)

IFX – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego; IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); * chorzy nierandomizowani i wszyscy chorzy randomizowani

Tab. 22. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym – stosowane leki.

Badanie	Liczba chorych, N	≥1 lek towarzyszący, n (%)	Kortykosteroidy (pozajelitowe lub doustne), n (%)	Ekwiwalent prednizonu ≤1 mg/kg, n (%)	Ekwiwalent prednizonu >1 mg/kg, n (%)	Kortykosteroidy (budezonid), n (%)	Kortykosteroidy (doodbytnicze), n (%)
Hyams 2012							
Chorzy nie randomizowani w 8tyg.	15	15 (100)	9 (60,0)	8 (53,3)	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)
IFX q8w	22	22 (100)	14 (63,6)	10 (45,5)	4 (18,2)	1 (4,5)	2 (9,1)
IFX q12w	23	23 (100)	14 (60,9)	10 (43,5)	4 (17,4)	0 (0)	1 (4,3)
IFX łącznie	45	45 (100)	28 (62,2)	20 (44,4)	8 (17,8)	1 (2,2)	3 (6,7)
Wszyscy chorzy*	60	60 (100)	37 (61,7)	28 (46,7)	9 (15,0)	2 (3,3)	4 (6,7)

IFX – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni; * chorzy nierandomizowani i wszyscy chorzy randomizowani.

Tab. 23. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym – stosowane leki immunomodulujące.

Badanie	Liczba chorych, N	Leki immunomodulujące, n (%)	6-merkaptopuryna/azatiopryna, n (%)	Metotreksat, n (%)	Aminosalicylany, n (%)	Antybiotyki, n (%)
Hyams 2012						
Chorzy nie randomizowani w 8tyg.	15	8 (53,3)	8 (53,3)	0 (0)	10 (66,7)	1 (6,7)
IFX q8w	22	11 (50,0)	10 (45,5)	1 (4,5)	10 (45,5)	0 (0)
IFX q12w	23	13 (56,5)	11 (47,8)	2 (8,7)	12 (52,2)	0 (0)
IFX łącznie	45	24 (53,3)	21 (46,7)	3 (6,7)	22 (48,9)	0 (0)
Wszyscy chorzy*	60	32 (53,3)	29 (48,3)	3 (5,0)	32 (53,3)	1 (1,7)

IFX – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni; * chorzy nierandomizowani i wszyscy chorzy randomizowani.

5.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badań

5.2.6.1 WZJG u dorosłych

Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badań ACT 1 i ACT 2 oraz chorych, którzy przegrali leczenie w tych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. Chorzy, którzy nie ukończyli badań, n (%).

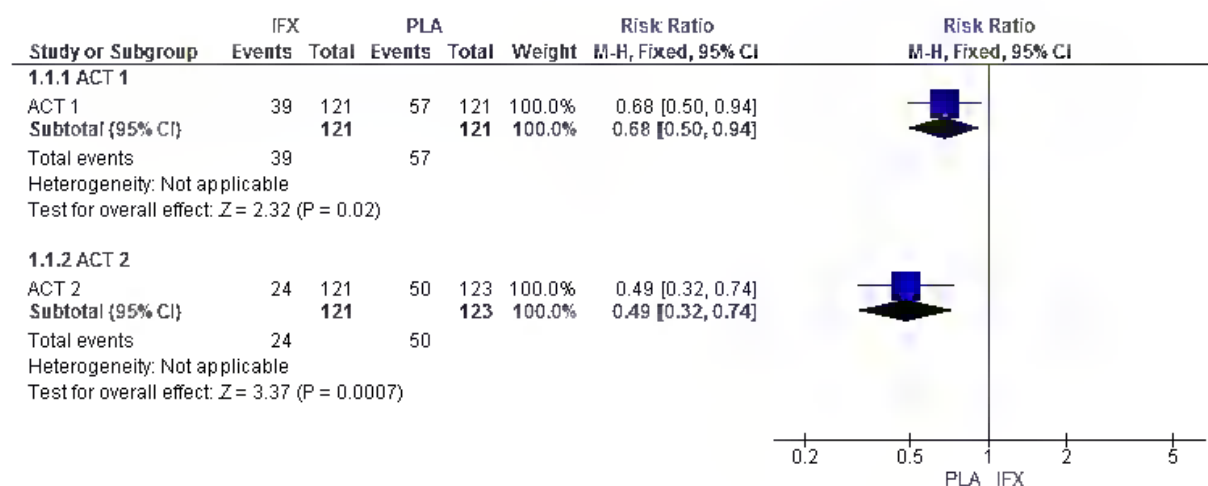
Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, n (%)	Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie, n (%)	Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)
ACT 1						
IFX 5 mg/kg	121	82 (67,8)	39 (32,2)	76 (62,8)	45 (37,2)	10 (8,3)
PLA	121	64 (52,9)	57 (47,1)	47 (38,8)	74 (61,2)	11 (9,1)
ACT 2						
IFX 5 mg/kg	121	97 (80,2)	24 (19,8)	97 (80,2)	24 (19,8)	2 (1,7)
PLA	123	73 (59,3)	50 (40,7)	67 (54,5)	56 (45,5)	12 (9,8)

W badaniach ACT 1 i ACT 2 chorzy w grupie placebo istotnie statystycznie częściej przerywali badanie niż chorzy w grupie infliksymabu (ACT 1: RR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,94], p=0,02; RD=-0,15 [95%CI: -0,27; -0,03], p=0,02; NNT_{54 tyg}=7 [95%CI: 4; 38]; ACT 2: RR=0,49 [95%CI: 0,32; 0,74], p=0,0007; RD=-0,21 [95%CI: -0,32; -0,10], p=0,0003; NNT_{30 tyg}=5 [95%CI: 4; 11]). W grupie placebo istotnie statystycznie częściej obserwowano także przerywanie leczenia (ACT 1: RR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,80], p=0,0003; RD=-0,24 [95%CI: -0,36; -0,12], p=0,0001; NNT_{54 tyg}=5 [95%CI: 3; 9]; ACT 2: RR=0,44 [95%CI: 0,29; 0,65], p<0,0001; RD=-0,26 [95%CI: -0,37; -0,14], p<0,00001; NNT_{30 tyg}=4 [95%CI: 3; 7]). Większy odsetek chorych przerywających leczenie/badanie w grupie placebo może wynikać z braku efektu terapeutycznego stosowanej interwencji.

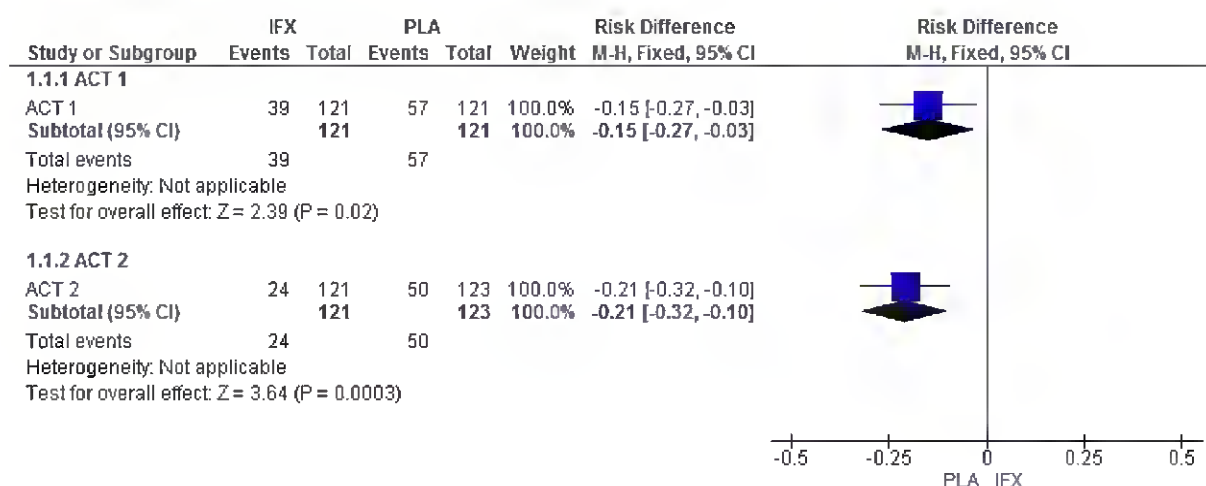
Tab. 25. Chorzy, którzy przerywali leczenie/badania ACT 1 i ACT 2, IFX vs PLA.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy, którzy przerywali badanie						
ACT 1	121/121	0,68 [0,50; 0,94]	0,02	-0,15 [-0,27; -0,03]	0,02	7 [4; 38]
ACT 2	121/123	0,49 [0,32; 0,74]	0,0007	-0,21 [-0,32; -0,10]	0,0003	5 [4; 11]
Chorzy, którzy przerywali leczenie						
ACT 1	121/121	0,61 [0,46; 0,80]	0,0003	-0,24 [-0,36; -0,12]	0,0001	5 [3; 9]
ACT 2	121/123	0,44 [0,29; 0,65]	<0,0001	-0,26 [-0,37; -0,14]	<0,00001	4 [3; 7]

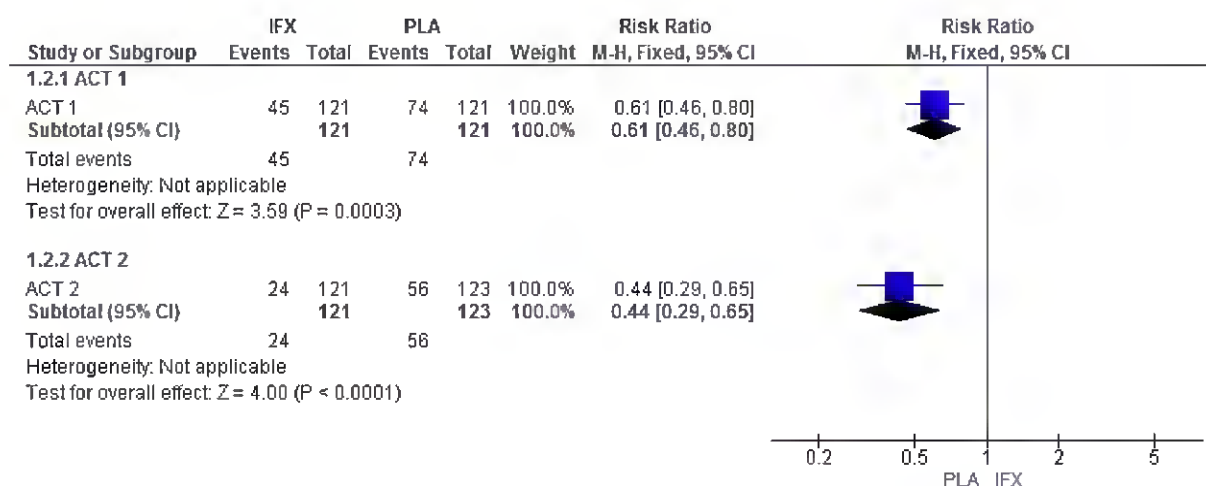
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerywali badania IFX vs PLA (RR).



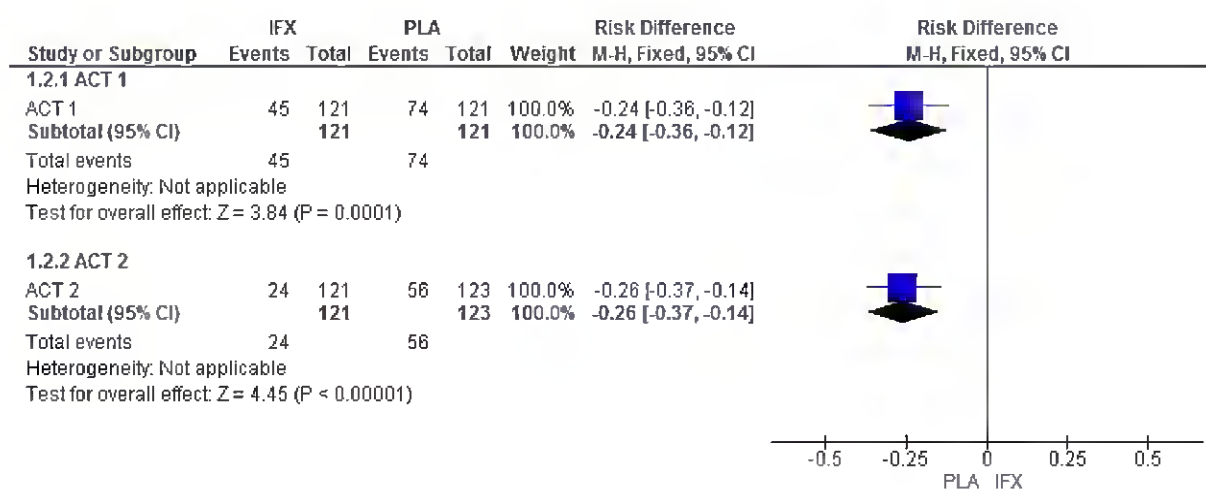
Ryc. 3. Chorzy, którzy przzerwali badania IFX vs PLA (RD).



Ryc. 4. Chorzy, którzy przzerwali leczenie IFX vs PLA (RR).



Ryc. 5. Chorzy, którzy przzerwali leczenie IFX vs PLA (RD).



5.2.6.2 WZJG u dzieci i młodzieży

Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania Hyams 2012 oraz chorych, którzy przegrali leczenie w tym badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie, n (%)	Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie, n (%)	Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)
Hyams 2012						
IFX q8w	22	20 (90,9)	2 (9,1)	18 (81,8)	4 (18,2)	3 (13,6)
IFX q12w	23	16 (69,6)	7 (30,4)	12 (52,2)	11 (47,8)	6 (26,1)

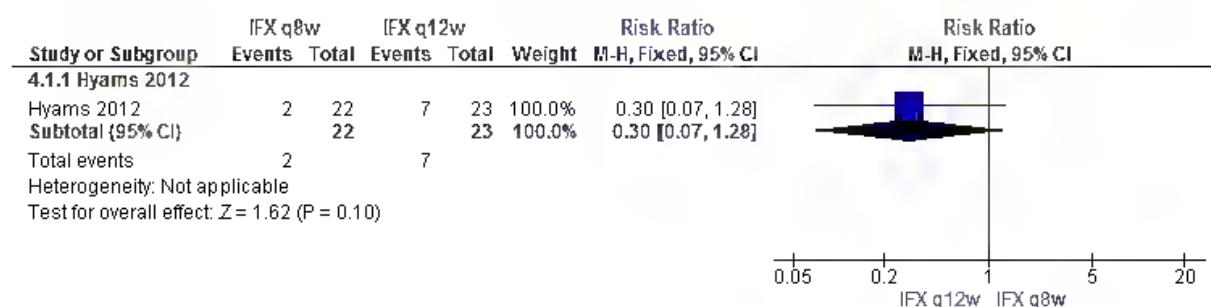
W badaniu Hyams 2012 przerywanie badania występowało ze zbliżoną częstością w grupach chorych leczonych infliksymabem podawanym co 8 tygodni i podawanym co 12 tygodni (RR=0,30 [95%CI: 0,07; 1,28], p=ns; RD=-0,21 [95%CI: -0,44; 0,01], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na).

Chorzy w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni częściej przerywali leczenie niż chorzy w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni, jednak wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR=0,38 [95%CI: 0,14; 1,02], p=ns; RD=-0,30 [95%CI: -0,56; -0,04], p=0,03; NNH_{54 tyg.}=4 [95%CI: 2; 28]).

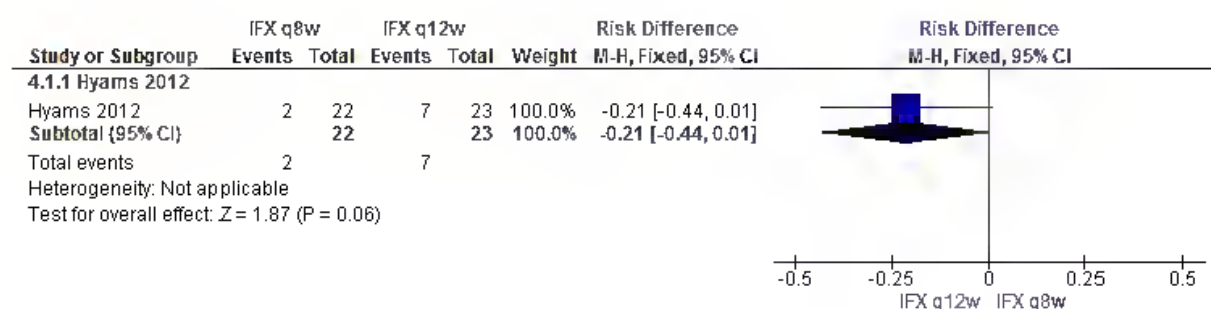
Tab. 27. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie Hyams 2012, IFX q8w vs IFX q12w.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy, którzy przerwali badanie						
Hyams 2012	22/23	0,30 [0,07; 1,28]	ns	-0,21 [-0,44; 0,01]	ns	na
Chorzy, którzy przerwali leczenie						
Hyams 2012	22/23	0,38 [0,14; 1,02]	ns	-0,30 [-0,56; -0,04]	0,03	4 [2; 28]

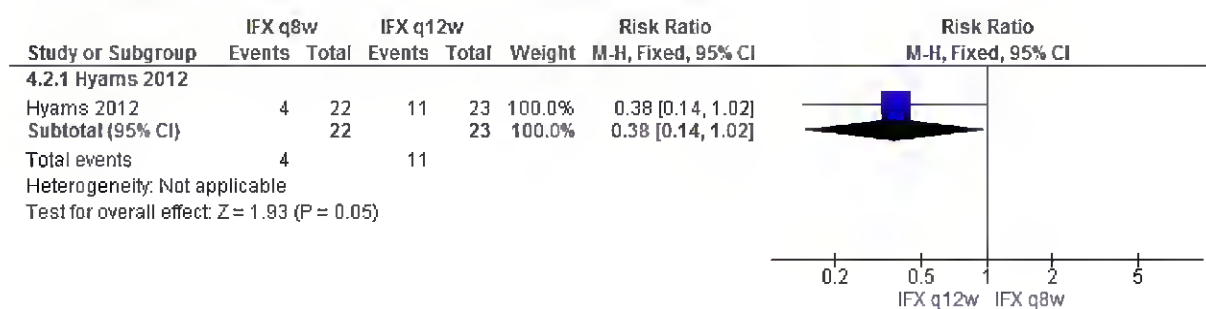
Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie IFX q8w vs IFX q12w (RR).



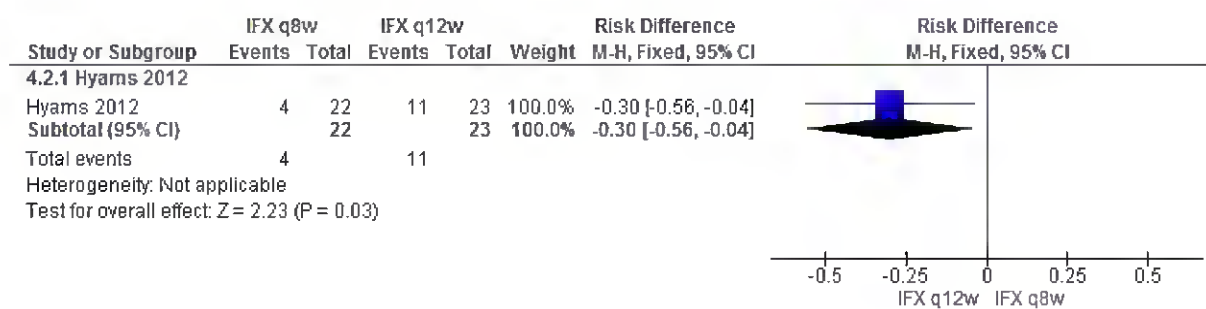
Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie IFX q8w vs IFX q12w (RD).



Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali leczenie IFX q8w vs IFX q12w (RR).



Ryc. 9. Chorzy, którzy przerwali leczenie IFX q8w vs IFX q12w (RD).



6 Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych

6.1 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności stosowania infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej i podtrzymującej w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w porównaniu ze stosowaniem placebo oceniano na podstawie wyników 2 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (ACT 1 i ACT 2).

Skuteczność w badaniach oceniano w tygodniach: 8, 30 (badania ACT 1 i ACT 2) i 54 (badanie ACT 1).

Wyniki dla populacji chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych w horyzoncie czasowym 54 tygodnie (badania ACT 1 i ACT 2 lub obserwacja chorych po zakończeniu badań) przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych w rozdz. 6.3.2.1 (publikacja Sandborn 2009⁴⁰).

Wyniki długofalowej obserwacji badań ACT 1 i ACT 2 przez okres do 3 dodatkowych lat przedstawiono w rozdz. 6.3.2.2 (publikacja Reinisch 2012⁴¹).

Skuteczność stosowania infliksymabu ocenianą w badaniu Probert 2003, wykluczonym z metaanaliz ze względu na zbyt krótkie stosowanie infliksymabu (2 podania; 3. podanie w dawce niezgodnej z ChPL), przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych w rozdz. 6.3.1.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- remisja choroby;
- wygojenie śluzówki;
- ocena aktywności choroby;
- stosowana dawka glikokortykosteroidów;
- jakość życia.

Wyniki z badań klinicznych zebrano w poniższej tabeli.

W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych randomizowanych).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Dla parametrów NNT podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Dla odnalezionych badań nie analizowano czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie/remisji choroby.

Tab. 28. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie.*

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Odpowiedź na leczenie w 8 tyg., n (%)	Odpowiedź na leczenie w 8 tyg. – chorzy – steroidooporni, n (%) / N	Odpowiedź na leczenie w 8 tyg. – chorzy niesteroidooporni, n (%) / N	Odpowiedź na leczenie w 30 tyg., n (%)	Odpowiedź na leczenie w 54 tyg., n (%)	Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 8 i 30 tyg., n (%)	Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 8, 30 i 54 tyg., n (%)
ACT 1								
IFX 5 mg/kg	121	84 (69,4)	24 (77,4)/31	60 (66,7)/90	63 (52,1)	55 (45,5)	59 (48,8)	47 (38,8)
PLA	121	45 (37,2)	12 (35,3)/34	33 (37,9)/87	36 (29,8)	24 (19,8)	28 (23,1)	17 (14,0)
ACT 2								
IFX 5 mg/kg	121	78 (64,5)	19 (63,3)/30	59 (64,8)/91	57 (47,1)	bd	50 (41,3)	bd
PLA	123	36 (29,3)	12 (37,5)/32	24 (26,4)/91	32 (26,0)	bd	19 (15,4)	bd

IFX – infliksymab; PLA – placebo; * zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny (opis skali w aneksie 12.4)

Tab. 29. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – remisja choroby.*

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Remisja choroby w 8 tyg., n (%)	Remisja choroby w 30 tyg., n (%)	Remisja choroby w 54 tyg., n (%)	Remisja choroby utrzymująca się w 8 i 30 tyg., n (%)	Remisja choroby utrzymująca się w 8, 30 i 54 tyg., n (%)
ACT 1						
IFX 5 mg/kg	121	47 (38,8)	41 (33,9)	42 (34,7)	28 (23,1)	24 (19,8)
PLA	121	18 (14,9)	19 (15,7)	20 (16,5)	10 (8,3)	8 (6,6)
ACT 2						
IFX 5 mg/kg	121	41 (33,9)	31 (25,6)	bd	18 (14,9)	bd
PLA	123	7 (5,7)	13 (10,6)	bd	3 (2,4)	bd

IFX – infliksymab; PLA – placebo; * ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) nie przekraczającej 1 punktu (opis skali w aneksie 12.4).

Tab. 30. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – remisja choroby przy odstawieniu GKS i wygojenie śluzówki.*

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Remisja choroby przy odstawieniu GKS w 30 tyg., n (%) / N	Remisja choroby przy odstawieniu GKS w 54 tyg., n (%) / N	Wygojenie śluzówki w 8 tyg., n (%)	Wygojenie śluzówki w 30 tyg., n (%)	Wygojenie śluzówki w 54 tyg., n (%)
ACT 1						
IFX 5 mg/kg	121	17 (24,3)/70	18 (25,7)/70	75 (62,0)	61 (50,4)	55 (45,5)
PLA	121	8 (10,1)/79	7 (8,9)/79	41 (33,9)	30 (24,8)	22 (18,2)
ACT 2						
IFX 5 mg/kg	121	11 (18,3)/60	bd	73 (60,3)	56 (46,3)	bd
PLA	123	2 (3,3)/60	bd	38 (30,9)	37 (30,1)	bd

IFX – infliksymab; PLA – placebo; GKS – glikokortykosteroidy; * wygojenie śluzówki – ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt (opis skali w aneksie 12.4).

Tab. 31. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – częściowa ocena aktywności choroby w skali Mayo.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Częściowy wynik w skali Mayo* na początku badania, pkt, mediana (IQR)	Częściowy wynik w skali Mayo* w 2 tyg., pkt, mediana (IQR)	Częściowy wynik w skali Mayo* w 6 tyg., pkt, mediana (IQR)	Częściowy wynik w skali Mayo* w 8 tyg., pkt, mediana (IQR)	Częściowy wynik w skali Mayo* w 30 tyg., pkt, mediana (IQR)	Częściowy wynik w skali Mayo* w 54 tyg., pkt, mediana (IQR)
ACT 1							
IFX 5 mg/kg	121	6,0 (5,0-7,0)	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (1,0-6,0)	3,0 (1,0-6,0)
PLA	121	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	5,0 (4,0-7,0)
ACT 2							
IFX 5 mg/kg	121	6,0 (5,0-7,0)	4,0 (2,0-5,0)	3,0 (1,0-5,0)	2,0 (1,0-4,0)	4,0 (1,0-6,0)	bd
PLA	123	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (4,0-7,0)	5,0 (4,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	6,0 (3,0-7,0)	bd

IFX – infliksymab; PLA – placebo; IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); * ocena 3 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, ocena przez lekarza prowadzącego), bez uwzględniania zmian endoskopowych; ** opis skali w aneksie 12.4.

Tab. 32. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – dawka glikokortykosteroidów.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Dawka GKS na początku badania, mg, mediana (IQR)	Dawka GKS w 8 tyg., mg, mediana (IQR)	Dawka GKS w 30 tyg., mg, mediana (IQR)	Dawka GKS w 52 tyg., mg, mediana (IQR)
ACT 1					
IFX 5 mg/kg	121	20,0 (10,0-25,0)	20,0 (10,0-25,0)	5,6 (0,0-20,0)	5,0 (0,0-20,0)
PLA	121	20,0 (10,0-30,0)	20,0 (10,0-30,0)	10,0 (0,8-30,0)	20,0 (5,0-30,0)
ACT 2					
IFX 5 mg/kg	121	20,0 (10,0-30,0)	20,0 (10,0-30,0)	7,5 (0,0-20,0)	bd
PLA	123	20,0 (15,0-30,0)	20,0 (15,0-30,0)	20,0 (5,6-30,0)	bd

IFX – infliksymab; PLA – placebo; GKS – glikokortykosteroidy; IQR – przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*).

6.1.1 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie w badaniach ACT 1 i ACT 2 zdefiniowano jako zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny.

Indukcja remisji

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że odpowiedź na leczenie oceniana w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=2,02 [95%CI: 1,65; 2,46], $p<0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,25; 0,42], $p<0,00001$; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 3; 4]).

Leczenie podtrzymujące

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że odpowiedź na leczenie oceniana w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,78 [95%CI: 1,40; 2,26], $p<0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,13; 0,30], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=5 [95%CI: 4; 8]).

W badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano odpowiedź na leczenie ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,29 [95%CI: 1,52; 3,45], $p<0,0001$; RD=0,26 [95%CI: 0,14; 0,37], $p<0,00001$; NNT_{54 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8]).

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że odpowiedź na leczenie utrzymująca się zarówno w 8 i 30 tygodniu, jak i w 8, 30 i 54 tygodniu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=2,34 [95%CI: 1,75; 3,13], $p<0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,18; 0,34], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6] oraz RR=2,76 [95%CI: 1,69; 4,53], $p<0,0001$; RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,35], $p<0,00001$; NNT_{54 tyg.}=5 [95%CI: 3; 8]).

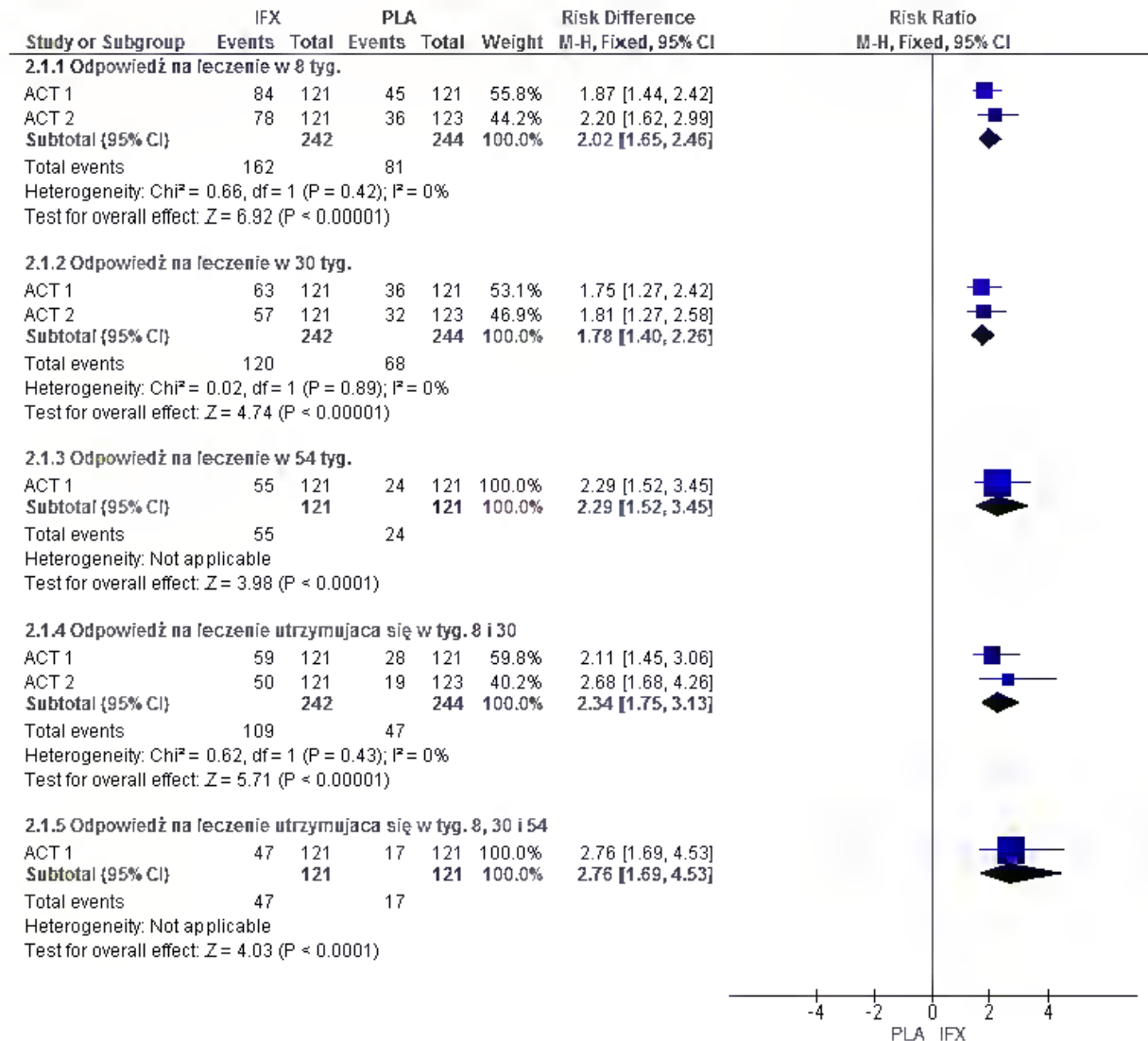
Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

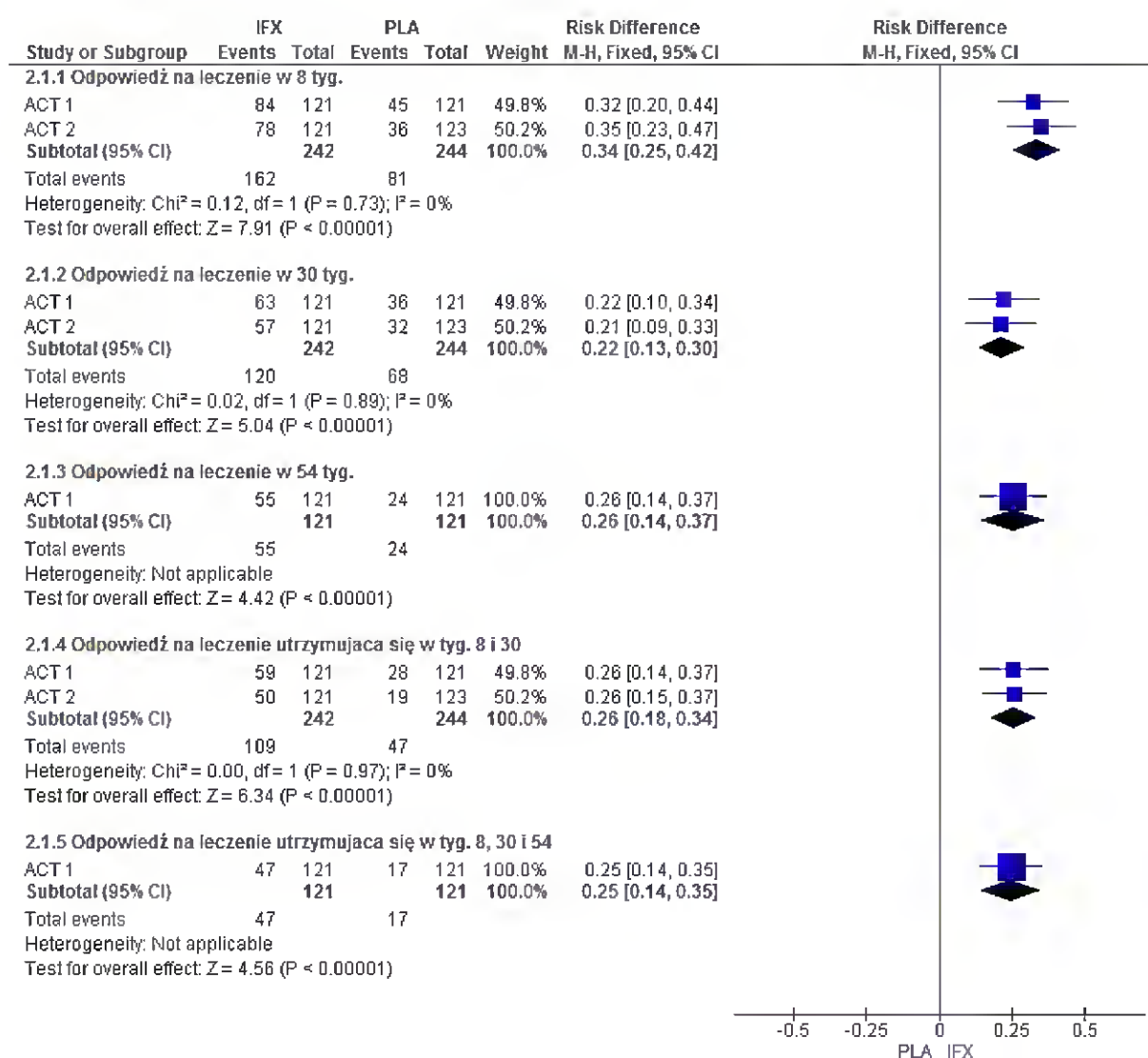
Tab. 33. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie w 8 tyg.	2	242/244	2,02 [1,65; 2,46]	<0,00001	0,34 [0,25; 0,42]	<0,00001	3 [3; 4]
Odpowiedź na leczenie w 30 tyg.	2	242/244	1,78 [1,40; 2,26]	<0,00001	0,22 [0,13; 0,30]	<0,00001	5 [4; 8]

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie w 54 tyg.	1	121/121	2,29 [1,52; 3,45]	<0,0001	0,26 [0,14; 0,37]	<0,00001	4 [3; 8]
Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 8 i 30 tyg.	2	242/244	2,34 [1,75; 3,13]	<0,00001	0,26 [0,18; 0,34]	<0,00001	4 [3; 6]
Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 8, 30 i 54 tyg.	1	121/121	2,76 [1,69; 4,53]	<0,0001	0,25 [0,14; 0,35]	<0,00001	5 [3; 8]

Ryc. 10. Analiza skuteczności IFX vs PLA - odpowiedź na leczenie (RR).



Ryc. 11. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie (RD).


6.1.1.1 Odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych steroidoopornych i niesteroidoopornych

Indukcja remisji

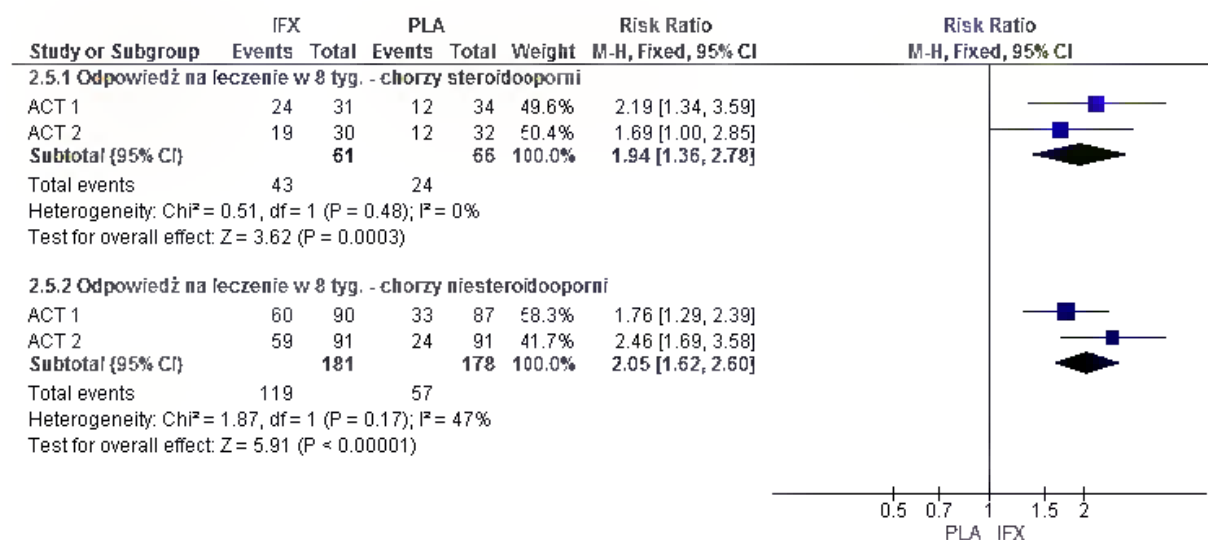
Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że odpowiedź na leczenie oceniana w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo zarówno dla subpopulacji chorych steroidoopornych, jak i dla subpopulacji chorych niesteroidoopornych (odpowiednio: RR=1,94 [95%CI: 1,36; 2,78], p=0,003; RD=0,34 [95%CI: 0,18; 0,50], p<0,0001; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6] oraz RR=2,05 [95%CI: 1,62; 2,60], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,24; 0,43], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

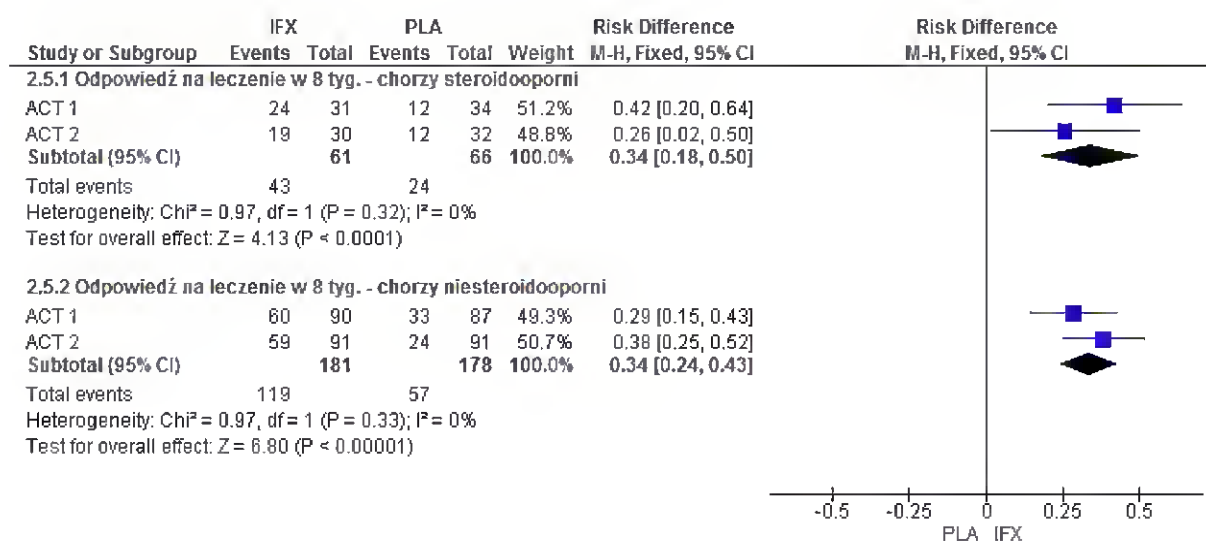
Tab. 34. Analiza skuteczności IFX vs PLA - odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie w 8 tyg. - chorzy steroidooporni	2	242/244	1,94 [1,36; 2,78]	0,003	0,34 [0,18; 0,50]	<0,0001	3 [2; 6]
Odpowiedź na leczenie w 8 tyg. - chorzy niesteroidooporni	2	242/244	2,05 [1,62; 2,60]	<0,00001	0,34 [0,24; 0,43]	<0,00001	3 [3; 5]

Ryc. 12. Analiza skuteczności IFX vs PLA - odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych (RR).



Ryc. 13. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych (RD).



6.1.2 Remisja choroby

Remisję choroby w badaniach ACT 1 i ACT 2 zdefiniowano jako ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) nie przekraczającej 1 punktu.

Indukcja remisji

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że remisja choroby oceniana w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=3,54 [95%CI: 2,36; 5,31], $p < 0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=4 [95%CI: 4; 6]).

Leczenie podtrzymujące

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że remisja choroby oceniana w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,56; 3,30], $p < 0,0001$; RD=0,17 [95%CI: 0,09; 0,24], $p < 0,00001$; NNT_{30 tyg.}=7 [95%CI: 5; 11]).

W badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano remisję choroby ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,10 [95%CI: 1,31; 3,36], $p = 0,002$; RD=0,18 [95%CI: 0,07; 0,29], $p = 0,0009$; NNT_{54 tyg.}=6 [95%CI: 4; 14]).

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że remisja choroby utrzymująca się zarówno w 8 i 30 tygodniu, jak i w 8, 30 i 54 tygodniu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=3,56 [95%CI: 1,98; 6,39], $p < 0,0001$; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19], $p < 0,00001$; NNT_{30 tyg.}=8 [95%CI: 6;

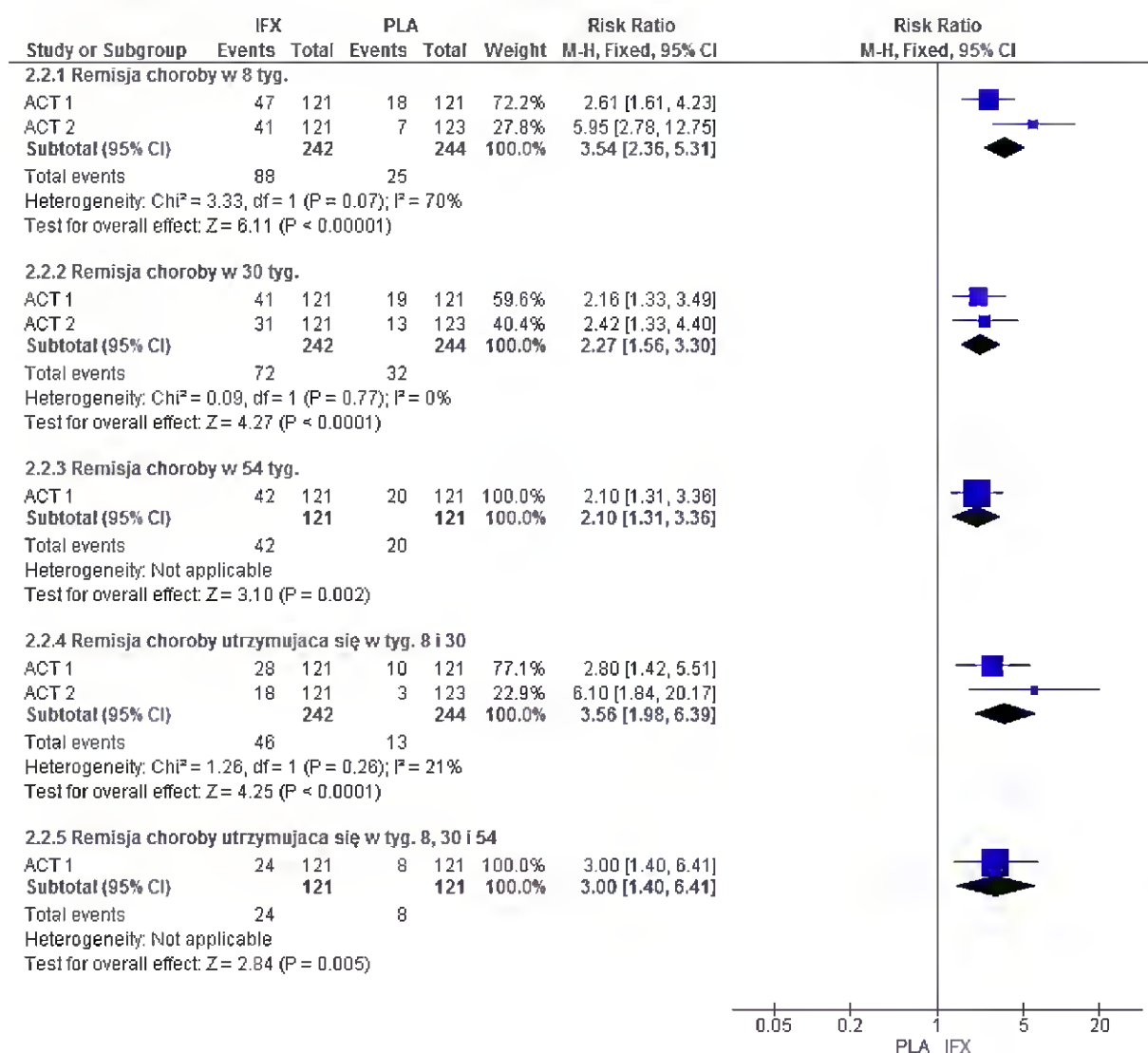
13] oraz RR=3,00 [95%CI: 1,40; 6,41], p=0,005; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,002; NNT_{54 tyg.}=8 [95%CI: 5; 21]).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

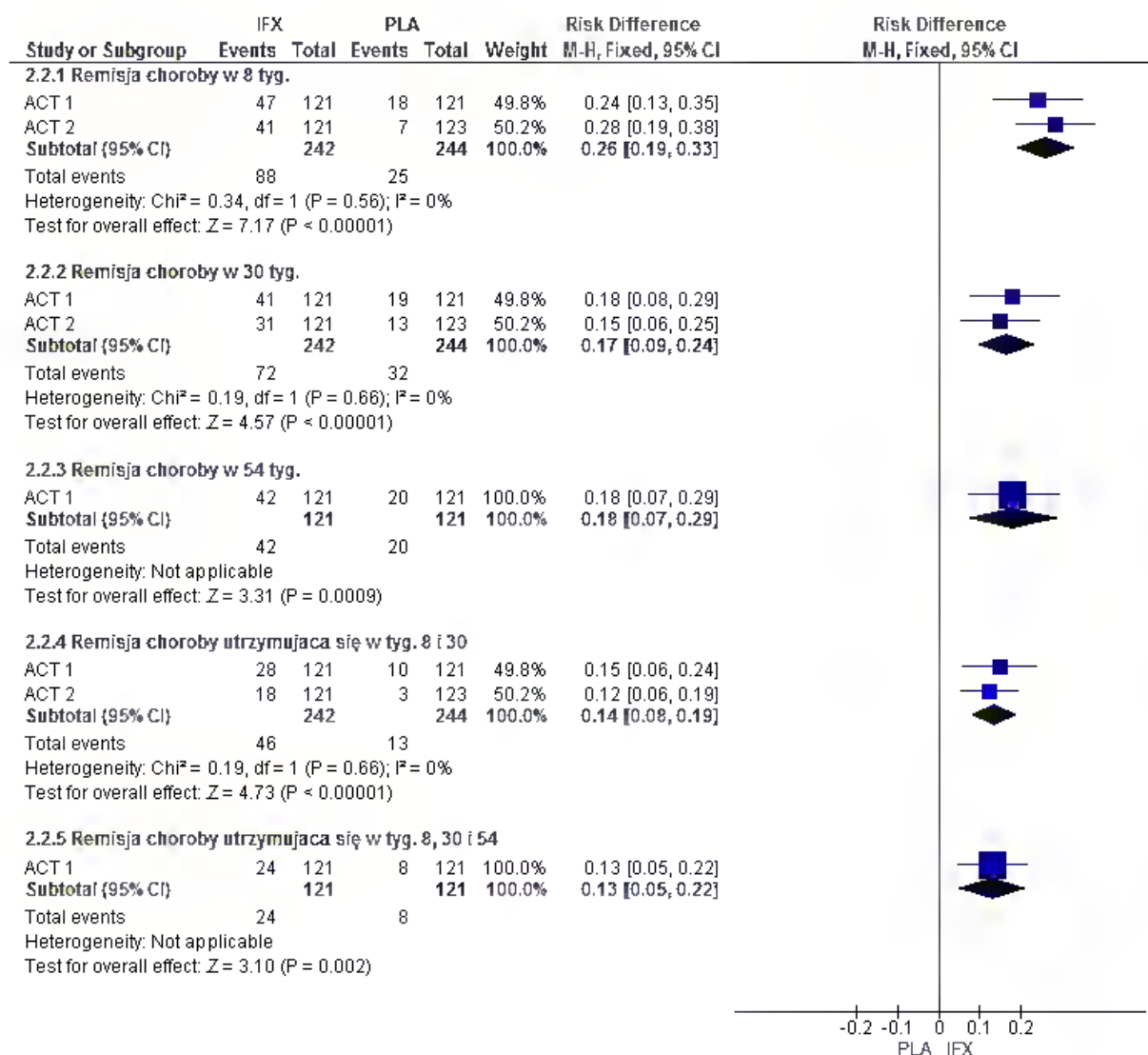
Tab. 35. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Remisja choroby w 8 tyg.	2	242/244	3,54 [2,36; 5,31]	<0,00001	0,26 [0,19; 0,33]	<0,00001	4 [4; 6]
Remisja choroby w 30 tyg.	2	242/244	2,27 [1,56; 3,30]	<0,0001	0,17 [0,09; 0,24]	<0,00001	7 [5; 11]
Remisja choroby w 54 tyg.	1	121/121	2,10 [1,31; 3,36]	0,002	0,18 [0,07; 0,29]	0,0009	6 [4; 14]
Remisja choroby utrzymująca się w 8 i 30 tyg.	2	242/244	3,56 [1,98; 6,39]	<0,0001	0,14 [0,08; 0,19]	<0,00001	8 [6; 13]
Remisja choroby utrzymująca się w 8, 30 i 54 tyg.	1	121/121	3,00 [1,40; 6,41]	0,005	0,13 [0,05; 0,22]	0,002	8 [5; 21]

Ryc. 14. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby (RR).



Ryc. 15. Analiza skuteczności IFX vs PLA - remisja choroby (RD).



6.1.3 Remisja choroby przy odstawieniu GKS

Leczenie podtrzymujące

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że remisja choroby przy przerwaniu stosowania glikokortykosteroidów oceniana w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=3,05 [95%CI: 1,54; 6,04], p=0,001; RD=0,15 [95%CI: 0,06; 0,23], p=0,0005; NNT_{30 tyg.}=7 [95%CI: 5; 16]).

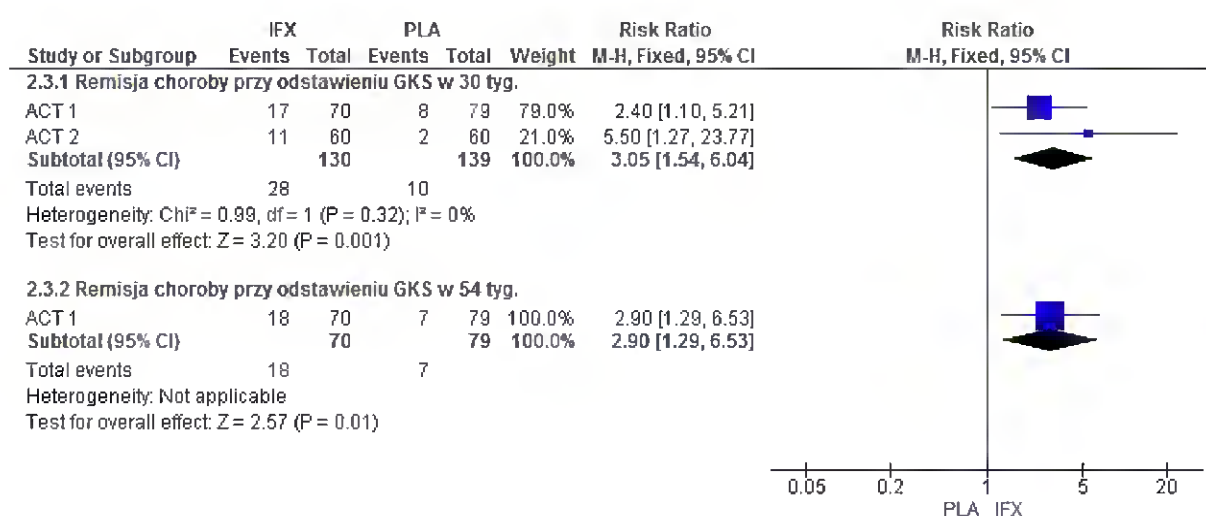
W badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano remisję choroby przy przerwaniu stosowania glikokortykosteroidów ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,90 [95%CI: 1,29; 6,53], p=0,01; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,29], p=0,006; NNT_{54 tyg.}=6 [95%CI: 4; 21]).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

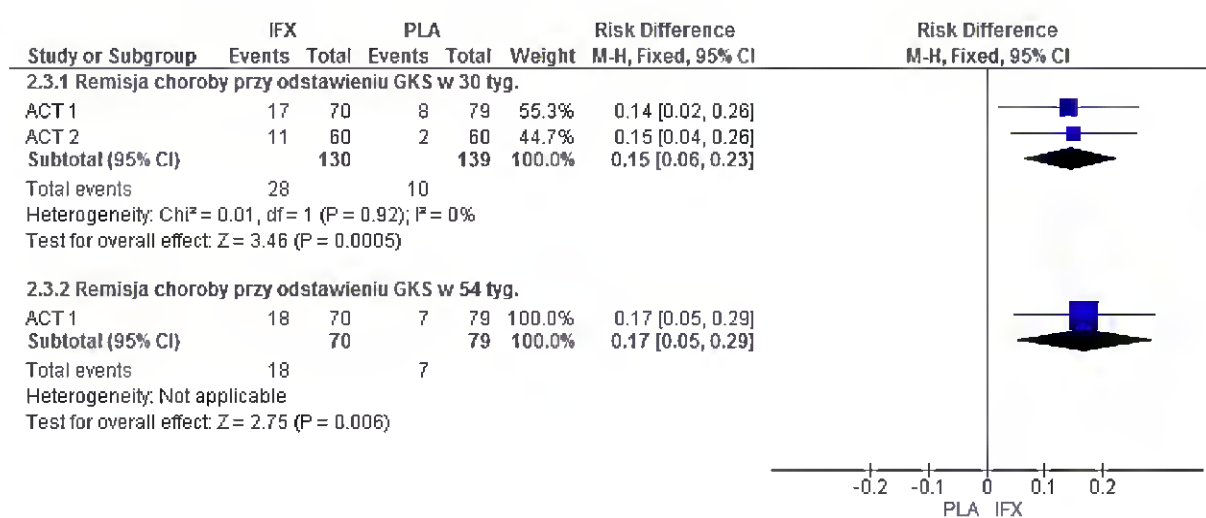
Tab. 36. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby przy odstawieniu GKS.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Remisja choroby przy odstawieniu GKS w 30 tyg.	2	130/139	3,05 [1,54; 6,04]	0,001	0,15 [0,06; 0,23]	0,0005	7 [5; 16]
Remisja choroby przy odstawieniu GKS w 54 tyg.	1	70/79	2,90 [1,29; 6,53]	0,01	0,17 [0,05; 0,29]	0,006	6 [4; 21]

Ryc. 16. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby przy odstawieniu GKS (RR).



Ryc. 17. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby przy odstawieniu GKS (RD).



6.1.4 Wygojenie śluzówki

Wygojenie śluzówki w badaniach ACT 1 i ACT 2 zdefiniowano jako ocenę aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt.

Indukcja remisji

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że wygojenie śluzówki oceniane w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,89 [95%CI: 1,54; 2,32], $p < 0,00001$; RD=0,29 [95%CI: 0,20; 0,37], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]).

Leczenie podtrzymujące

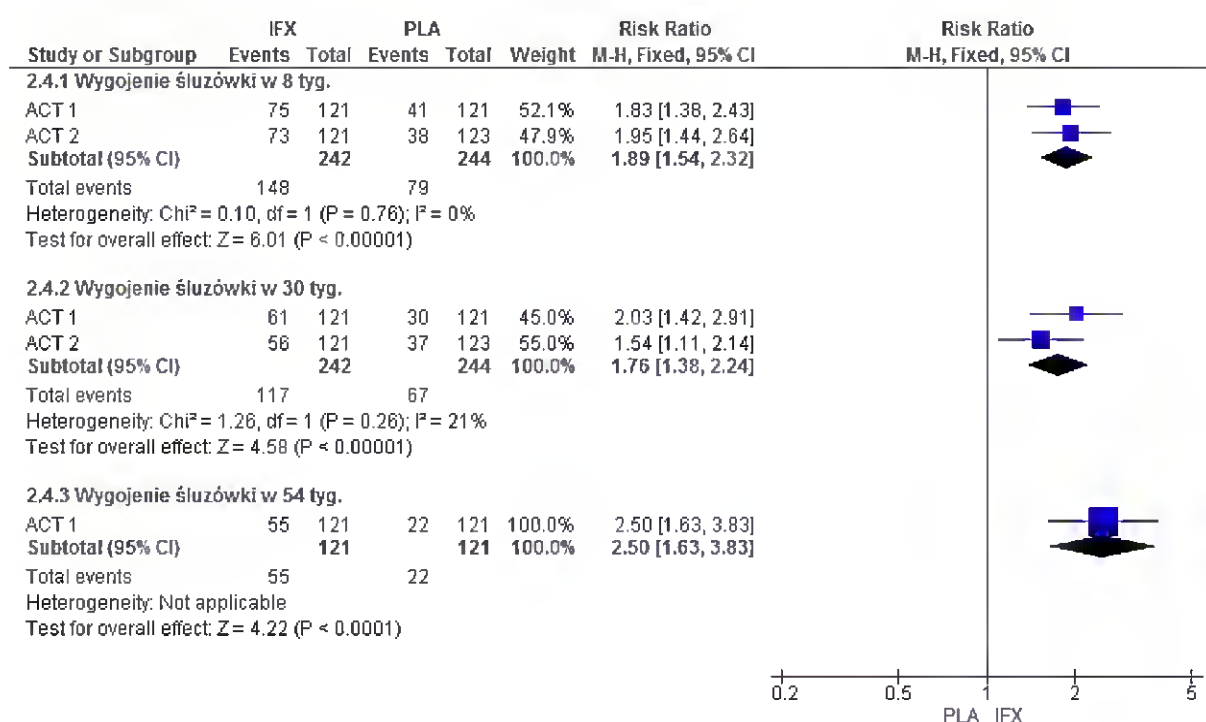
Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że wygojenie śluzówki oceniane w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,76 [95%CI: 1,38; 2,24], $p < 0,00001$; RD=0,21 [95%CI: 0,12; 0,29], $p < 0,00001$; NNT_{30 tyg.}=5 [95%CI: 4; 9]).

W badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano wygojenie śluzówki oceniane w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,50 [95%CI: 1,63; 3,83], $p < 0,0001$; RD=0,27 [95%CI: 0,16; 0,38], $p < 0,00001$; NNT_{54 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]).

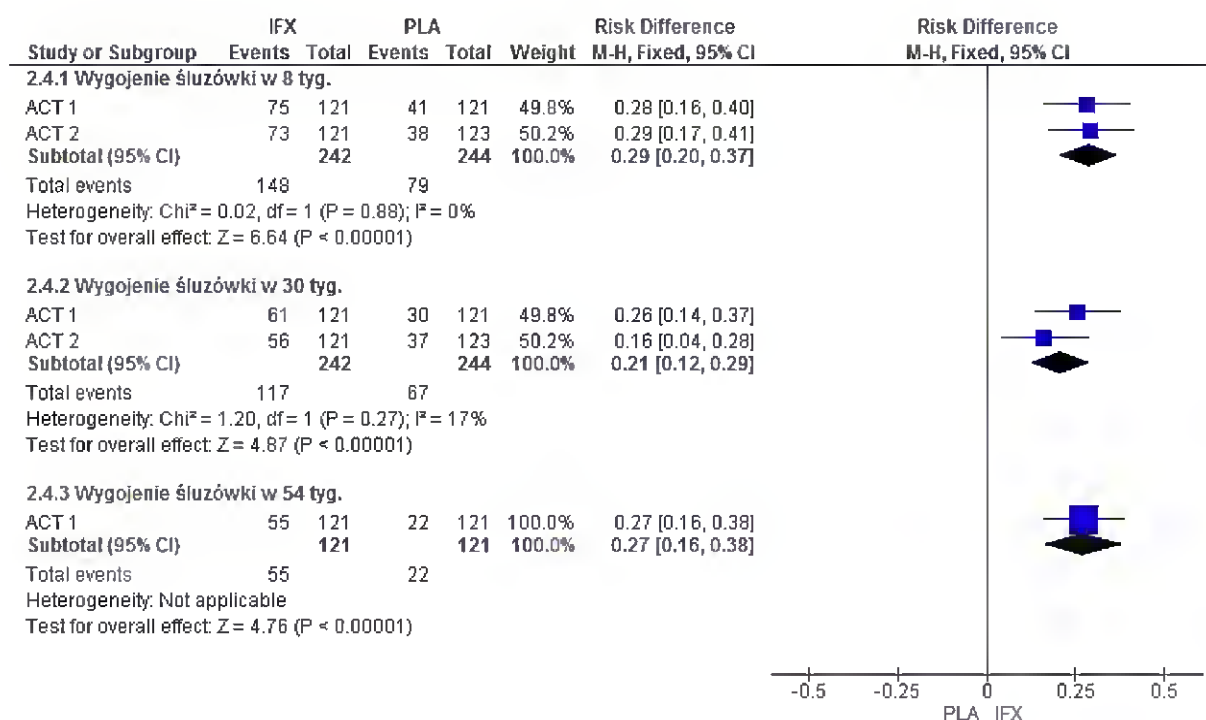
Tab. 37. Analiza skuteczności IFX vs PLA – wygojenie śluzówki.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Wygojenie śluzówki w 8 tyg.	2	242/244	1,89 [1,54; 2,32]	<0,00001	0,29 [0,20; 0,37]	<0,00001	4 [3; 5]
Wygojenie śluzówki w 30 tyg.	2	242/244	1,76 [1,38; 2,24]	<0,00001	0,21 [0,12; 0,29]	<0,00001	5 [4; 9]
Wygojenie śluzówki w 54 tyg.	1	121/121	2,50 [1,63; 3,83]	<0,0001	0,27 [0,16; 0,38]	<0,00001	4 [3; 7]

Ryc. 18. Analiza skuteczności IFX vs PLA – wygojenie śluzówki (RR).



Ryc. 19. Analiza skuteczności IFX vs PLA – wygojenie śluzówki (RD).



6.1.5 Ocena aktywności choroby

W badaniach ACT 1 i ACT 2 aktywność choroby oceniano przy pomocy skali Mayo (opis skali – patrz rozdz. 12.4). Skala ta aktywność choroby ocenia w ramach 4 domen (częstość

oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego). W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny wynosi od 0 do 12, a wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby.

W badaniach ACT 1 i ACT 2 raportowano częściową ocenę aktywności choroby w skali Mayo zdefiniowaną jako ocena 3 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, ocena przez lekarza prowadzącego), bez uwzględniania zmian endoskopowych. Dla uzyskanych wyników nie przeprowadzono metaanaliz z powodu braku podanych wartości średnich i odchyłeń standardowych w publikacji z badań. Mediany częściowej aktywności choroby w skali Mayo wraz z przedziałami międzykwartylowymi raportowane w tygodniach 0, 2, 6, 8 i 30 w obu badaniach oraz w tygodniu 54 w badaniu ACT 1 przedstawiono w ramach tabelarycznego zestawienia wyników dotyczących skuteczności w rozdz. 5.2.6.2.

6.1.6 Dawka GKS

W badaniach ACT 1 i ACT 2 raportowano dawki glikokortykosteroidów stosowane przez chorych w grupach inflixymabu i placebo. Dla uzyskanych wyników nie przeprowadzono metaanaliz z powodu braku podanych wartości średnich i odchyłeń standardowych w publikacji z badań. Mediany dawek glikokortykosteroidów wraz z przedziałami międzykwartylowymi raportowane w tygodniach 0, 2, 6, 8 i 30 w obu badaniach oraz w tygodniu 54 w badaniu ACT 1 przedstawiono w ramach tabelarycznego zestawienia wyników dotyczących skuteczności w rozdz. 5.2.6.2.

6.1.7 Jakość życia

Jakość życia w badaniach ACT 1 i ACT 2 oceniano przy pomocy kwestionariuszy *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ; opis w aneksie 12.6) i *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36; opis w aneksie 12.8; publikacja Feagan 2007⁴⁵). Wyniki dotyczące jakości życia zostały ocenione w momencie rozpoczęcia badań oraz w 8 i 30 tygodniu w obu badaniach i w 54 tygodniu w badaniu ACT 1.

W większości ocenionych domen, poprawa jakości życia od początku badania do 8 tygodnia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych inflixymabem 5 mg/kg niż w grupie placebo (patrz poniższe tabele). Nie wykazano różnic w obrębie ograniczeń funkcjonowania związanych ze stanem somatycznym i psychicznym oraz w obrębie sumarycznej komponenty psychicznej w badaniu ACT 1 (kwestionariusz SF-36).

Tab. 38. Zmiana oceny jakości życia w 8 tyg. badania (dane łączne dla badań ACT 1 i ACT 2), średnia (SD).

Kwestionariusz	Placebo n=244	IFX 5 mg/kg n=242
Kwestionariusz IBDQ		
Objawy jelitowe	7,9 (9,7)	14,5 (11,7)*
Objawy ogólnoustrojowe	6,2 (10,6)	12,7 (12,6)*
Wymiar socjalny	3,0 (4,8)	5,7 (5,9)*
Wymiar emocjonalny	3,8 (6,0)	7,4 (8,0)*
Kwestionariusz SF-36		
Aktywność fizyczna	6,0 (17,3)	12,8 (19,3)*
Ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym	22,4 (39,7)	29,6 (41,0)
Ból	13,1 (24,7)	20,2 (22,5)*
Ogólna ocena zdrowia	5,6 (15,8)	10,0 (16,9)*
Witalność	11,5 (20,7)	16,6 (22,0)*
Funkcjonowanie w rolach społecznych	15,8 (24,8)	21,2 (24,8)*
Ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym	12,4 (47,6)	15,5 (46,1)
Zdrowie psychiczne	5,0 (18,4)	10,6 (17,5)*

* wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo ($p < 0,05$).

Tab. 39. Zmiana zagregowanej oceny jakości życia w podziale na sumaryczne komponenty w 8 tyg. badania, średnia (SD).

Kwestionariusz SF-36	Placebo	IFX 5 mg/kg
Sumaryczna komponenta fizyczna (PCS, ang. <i>physical component summary</i>)		
Badanie ACT 1	4,5 (6,8)	6,8 (7,8)*
Badanie ACT 2	2,9 (6,0)	6,8 (7,4)*
Łącznie ACT 1 i ACT 2	3,7 (6,5)	6,8 (7,6)*
Sumaryczna komponenta psychiczna (MCS, ang. <i>mental component summary</i>)		
Badanie ACT 1	3,1 (9,7)	5,6 (10,2)
Badanie ACT 2	3,0 (9,6)	6,1 (10,8)*
Łącznie ACT 1 i ACT 2	3,0 (9,6)	5,9 (10,5)*

* wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo ($p < 0,05$).

Poprawa jakości życia oceniana przy pomocy kwestionariusza IBDQ (łącznie ocena) od początku badania do 30 tygodnia (badania ACT 1 i ACT 2) i 54 tygodnia (badanie ACT 1) była istotnie statystycznie większa w grupie infliksymabu niż w grupie placebo ($p < 0,001$ zarówno dla 30 tyg., jak i 54 tyg.) – brak pierwotnych danych w publikacji.

Stosowanie infliksymabu związane było także z istotnie statystycznie większymi odsetkami chorych, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza IBDQ oraz sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36) w porównaniu do obserwowanych w grupie placebo (patrz poniższa tabela).

Według autorów badania leczenie infliksymabem zapewnia szybką i klinicznie istotną poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Leczenie podtrzymujące infliksymabem w dawce 5 mg/kg było skuteczne w utrzymywaniu obserwowanej poprawy w całym okresie stosowania leczenia.

Tab. 40. Odsetki chorych, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę jakości życia w ciągu 8 tygodni (dane łącznie dla badań ACT 1 i ACT 2).

Kwestionariusz	Placebo	IFX 5 mg/kg
IBDQ		
Zmiana >16	49,6%	69,7%*
Zmiana >32	32,6%	56,8%*
SF-36, sumaryczna komponenta fizyczna (PCS, ang. <i>physical component summary</i>)		
Zmiana >3	40,6%	62,0%*
Zmiana >5	32,4%	51,2%*
SF-36, sumaryczna komponenta psychiczna (MCS, ang. <i>mental component summary</i>)		
Zmiana >3	34,0%	48,8%*
Zmiana >5	29,9%	40,9%*

* wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo ($p < 0,05$).

6.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej i podtrzymującej w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w porównaniu ze stosowaniem placebo oceniano na podstawie wyników 2 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (ACT 1 i ACT 2).

Analizę bezpieczeństwa w obu badaniach przeprowadzono w najdłuższym możliwym horyzoncie czasowym (54 tygodni obserwacji w badaniu ACT 1 i 30 tygodni obserwacji w badaniu ACT 2).

Bezpieczeństwo stosowania infliksymabu oceniane w badaniach Sandborn 2009⁴⁰ (obserwacja chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 w horyzoncie czasowym 54 tygodnie – badania ACT 1 i ACT 2 lub obserwacja chorych po zakończeniu badań) i Reinisch 2012⁴¹ (długofalowa obserwacja badań ACT 1 i ACT 2 przez okres do 3 dodatkowych lat) przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych w rozdz. 6.3.2.

Bezpieczeństwo stosowania infliksymabu oceniane w badaniu Probert 2003, wykluczonym z metaanaliz ze względu na zbyt krótkie stosowanie infliksymabu (2 podania), przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych w rozdz. 6.3.1.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] *Infliksymab (Inflixtra®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2015*).

Odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa dotyczące stosowania infliksymabu we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego na portalu internetowym Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*). FDA informuje o przypadkach występowania rzadkiego nowotworu białych krwinek – wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. *Hepatosplenic T-Cell Lymphoma, HSTCL*) u nastoletnich lub młodych chorych leczonych w przebiegu choroby Crohna lub WZJG inhibitorami TNF, azatiopryną i/lub merkaptopuryną (przede wszystkim w przypadku skojarzenia tych preparatów, ale raportowano również przypadki HSTLC u chorych leczonych azatiopryną lub merkaptopuryną w monoterapii). FDA zwraca uwagę na uświadamianie chorym, że wymienione leki mogą zwiększać ryzyko rozwoju HSTLC. Od wprowadzenia inhibitorów TNF (13 sierpień 1999 r.)^{**} na rynek do 31 grudnia 2010 r., na podstawie bazy *the Adverse Event Reporting System database*, literatury oraz *the HSTCL Cancer Survivors' Network* zidentyfikowano następujące przypadki HSTLC: dla infliksymabu - 20, dla etanerceptu - 1, dla adalimumabu - 2, dla infliksymabu/adalimumabu - 5, dla certolizumabu - 0, dla golimumabu - 0, dla azatiopryny - 12, a dla merkaptopuryny - 3. Z 20 przypadków odnotowanych dla infliksymabu, 18 chorych przyjmowało inne leki w skojarzeniu z infliksymabem – merkaptopurynę lub azatioprynę (dla pozostałych dwóch chorych nie odnotowano stosowania leczenia skojarzonego). Z 5 przypadków zidentyfikowanych dla infliksymabu/adalimumabu, 4 chorych stosowało w skojarzeniu merkaptopurynę lub

^{**} Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Remicade dostępnej w serwisie internetowym Europejskiej Agencji Leków.

azatioprynę (dla jednego chorego nie stwierdzono leczenia skojarzonego). Ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka nowotworów, w tym HSTLC, przy stosowaniu inhibitorów TNF, azatiopryny i/lub merkaptopuryny, należy rozważyć korzyści i ryzyko przy zapisywaniu tych leków, szczególnie u nastolatków lub młodych dorosłych.⁴⁶ Zalecany jest wzmocniony nadzór bezpieczeństwa dotyczący występowania nowotworów u nastoletnich lub młodych chorych leczonych infliksymabem.⁴⁷

Do 21 czerwca 2001 r. FDA zidentyfikowało 15 przypadków pneumocystozy (ang. *pneumocystis pneumonia*, PCP) leczonych antagonistami TNF- α na świecie, w tym 10 dla infliksymabu i 5 dla etanerceptu. Chorzy leczeni IFX byli w wieku od 15 do 69 lat (mediana 57 lat), 6 z nich było hospitalizowanych, a 2 zmarło. WZJG było wskazaniem dla IFX tylko u jednego chorego (postać piorunująca WZJG). Czas od rozpoczęcia leczenia IFX do diagnozy PCP wyniósł średnio 1 miesiąc (5 dni – 2,2 miesiąca), a średnia liczba dawek IFX – 2 (zakres: 1-3). Inne leki mogące być przyczyną PCP podawane z IFX to: metotreksat (4 chorych), 6-merkaptopuryna (1 chory), prednizolon (1 chory). Do innych stosowanych w skojarzeniu leków immunosupresyjnych należały: metotreksat (1 chory), kortykosteroidy (4 chorych), cyklosporyna (1 chory), 6-merkaptopuryna (2 chorych), leflunomid (1 chory), azatiopryna (1 chory) i mesalazyna (1 chory).⁴⁸

Na serwisie internetowym FDA dostępna jest informacja dotycząca ciężkich reakcji skórnych u chorych leczonych IFX. Od daty wprowadzenia IFX (sierpień 1998 r.) do września 2006 r., do FDA wpłynęło 21 zgłoszeń u dorosłych chorych przypadków ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych, w tym u 3 chorych z WZJG (15 przypadków rumienia wielopostaciowego, 5 przypadków zespołu Stevensa-Johnsona i 1 przypadek toksycznej nekrolizy naskórka). Kobiety stanowiły 76% z tych chorych, a większość przypadków nastąpiła u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Mediana czasu od pierwszej infuzji do wystąpienia zdarzenia wyniosła 28 dni, a mediana infuzji IFX przed zdarzeniem – 2 (zakres: 1-6). Leczenie skojarzone (sulfasalazyna, merkaptopuryna, leflunomid) uznano za możliwą przyczynę zdarzeń jedynie u 5 chorych. 12 chorych wymagało hospitalizacji z powodu reakcji skórnych, a 1 chory z toksyczną nekrolizą naskórka zmarł.⁴⁹

FDA informuje również o ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych IFX.⁵⁰

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) odnaleziono informacje dotyczące 28 przypadków gruźlicy po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu (komunikat z dnia 20.12.2000 r.)⁵¹ oraz wstępnych wyników badań dotyczących zastoinowej niewydolności serca, które wykazały zwiększoną częstość występowania zgonu i hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych leczonych infliksymabem (komunikat z dnia 24.10.2001 r.).⁵² Z powodu wyżej wymienionych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowano ograniczenie wskazania dla infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (komunikat z dnia 01.02.2002 r.).⁵³ Zgodnie z opinią EMA opublikowaną dnia 01.02.2012 r. dotyczącą

aktualizacji danych na temat bezpieczeństwa infliksymabu lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne. Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem infekcji (w tym gruźlicy) przed, w trakcie i po leczeniu infliksymabem. Leczenie infliksymabem nie może być kontynuowane, jeśli u pacjenta wystąpią poważne infekcje lub posocznica. EMA podkreśla jednak, że stosunek korzyści do ryzyka dla stosowania infliksymabu w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów jest korzystny. Dodatkowo infliksymab jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).⁵³

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu infliksymabu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.⁵⁴

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup;
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu;
- infekcje;
- ciężkie infekcje;
- pozostałe zdarzenia niepożądane;
- obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko dwuniciowemu DNA.

Wyniki z badań klinicznych zebrano w poniższej tabeli.

W badaniach analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) zdefiniowanej jako populacja wszystkich chorych randomizowanych.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Analizę odsetków chorych, którzy przegrali leczenie lub badanie przedstawiono w rozdz. 5.2.5.2.

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)
ACT 1				
IFX 5 mg/kg	121	106 (87,6)	10 (8,3)	26 (21,5)
PLA	121	103 (85,1)	11 (9,1)	31 (25,6)
ACT 2				
IFX 5 mg/kg	121	99 (81,8)	2 (1,7)	13 (10,7)
PLA	123	90 (73,2)	12 (9,8)	24 (19,5)

IFX – infliksymab; PLA – placebo.

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Pogorszenie WZJG, n (%)	Ból brzucha, n (%)	Nudności, n (%)	Zakażenia górnych dróg oddechowych, n (%)	Zapalenie gardła, n (%)	Zapalenie zatok, n (%)	Ból, n (%)
ACT 1								
IFX 5 mg/kg	121	23 (19,0)	11 (9,1)	14 (11,6)	20 (16,5)	12 (9,9)	8 (6,6)	14 (11,6)
PLA	121	40 (33,1)	16 (13,2)	14 (11,6)	28 (23,1)	10 (8,3)	4 (3,3)	19 (15,7)
ACT 2								
IFX 5 mg/kg	121	11 (9,1)	10 (8,3)	6 (5,0)	16 (13,2)	7 (5,8)	11 (9,1)	9 (7,4)
PLA	123	20 (16,3)	14 (11,4)	9 (7,3)	14 (11,4)	3 (2,4)	7 (5,7)	11 (8,9)

IFX – infliksymab; PLA – placebo; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% chorych w którejkolwiek z grup cd.

Badanie, grupa	Liczebność ć populacji, N	Wysypka, n (%)	Bóle stawów, n (%)	Ból głowy, n (%)	Gorączka, n (%)	Anemia, n (%)	Zmęczenie, n (%)
ACT 1							
IFX 5 mg/kg	121	14 (11,6)	21 (17,4)	22 (18,2)	14 (11,6)	4 (3,3)	14 (11,6)
PLA	121	16 (13,2)	18 (14,9)	27 (22,3)	10 (8,3)	12 (9,9)	11 (9,1)
ACT 2							
IFX 5 mg/kg	121	2 (1,7)	16 (13,2)	19 (15,7)	13 (10,7)	6 (5,0)	6 (5,0)
PLA	123	3 (2,4)	6 (4,9)	18 (14,6)	12 (9,8)	13 (10,6)	6 (4,9)

IFX – infliksymab; PLA – placebo.

Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Grzybicze zapalenie skóry, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca, n (%)	Półpasiec, n (%)
ACT 1					
IFX 5 mg/kg	121	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)
PLA	121	8 (6,6)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
ACT 2					
IFX 5 mg/kg	121	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	2 (1,7)
PLA	123	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)

IFX – infliksymab; PLA – placebo.

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – infekcje i ciężkie infekcje.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Infekcje łącznie, n (%)	Infekcje wymagające leczenia przeciwgrzybiczego, n (%)	Ciężkie infekcje łącznie, n (%)	Ciężkie zakażenia bakteryjne, n (%)	Ciężkie zakażenia górnych dróg oddechowych, n (%)	Ciężkie zapalenie płuc, n (%)
ACT 1							
IFX 5 mg/kg	121	53 (43,8)	39 (32,2)	3 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PLA	121	47 (38,8)	25 (20,7)	5 (4,1)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)
ACT 2							
IFX 5 mg/kg	121	33 (27,3)	18 (14,9)	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PLA	123	29 (23,6)	15 (12,2)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IFX – infliksymab; PLA – placebo.

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – ciężkie infekcje.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ciężka gruźlica, n (%)	Ciężki ropień, n (%)	Ciężkie zapalenie gardła, n (%)	Ciężkie zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, n (%)	Ciężki ból ucha, n (%)	Ciężka gorączka, n (%)	Ciężkie zapalenie pochwy, n (%)
ACT 1								
IFX 5 mg/kg	121	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PLA	121	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ACT 2								
IFX 5 mg/kg	121	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)
PLA	123	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IFX – infliksymab; PLA – placebo.

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – ciężkie infekcje cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ciężkie zapalenie wyrostka robaczkowego, n (%)	Ciężkie zapalenie jelita grubego, n (%)	Ciężkie zakażenie rany pooperacyjnej, n (%)	Ciężkie zapalenie trzustki, n (%)	Ciężkie zapalenie opłucnej, n (%)	Ciężkie zapalenie zatok, n (%)
ACT 1							
IFX 5 mg/kg	121	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
PLA	121	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)
ACT 2							
IFX 5 mg/kg	121	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PLA	123	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IFX – infliksymab; PLA – placebo.

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – pozostałe zdarzenia niepożądane i obecność przeciwciał.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ostre reakcje poinfuzyjne, n (%)	Prawdopodobne reakcje nadwrażliwości, n (%)	Obecność przeciwciał przeciwjądrowych, n (%) / N	Obecność przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA, n (%) / N	Obecność przeciwciał przeciwko infliksymabowi, n (%) / N
ACT 1						
IFX 5 mg/kg	121	12 (9,9)	2 (1,7)	32 (31,7)/101	12 (10,7)/112	9 (7,8)/116
PLA	121	13 (10,7)	2 (1,7)	7 (7,4)/95	0 (0)/104	-
ACT 2						
IFX 5 mg/kg	121	14 (11,6)	0 (0)	23 (26,1)/88	5 (4,9)/102	9 (9,5)/95
PLA	123	10 (8,1)	0 (0)	6 (7,3)/82	0 (0)/93	-

IFX – infliksymab; PLA – placebo; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*).

6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że zarówno zdarzenia niepożądane łącznie, jak i zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo (zdarzenia niepożądane łącznie: RR=1,07 [95%CI: 0,98; 1,16], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na; zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: RR=0,44 [95%CI: 0,08; 2,33], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na).

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały częściej w grupie placebo, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR: 0,71 [95%CI: 0,49; 1,03], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,0002], p=0,049; NNH_{42 tyg.}=na).

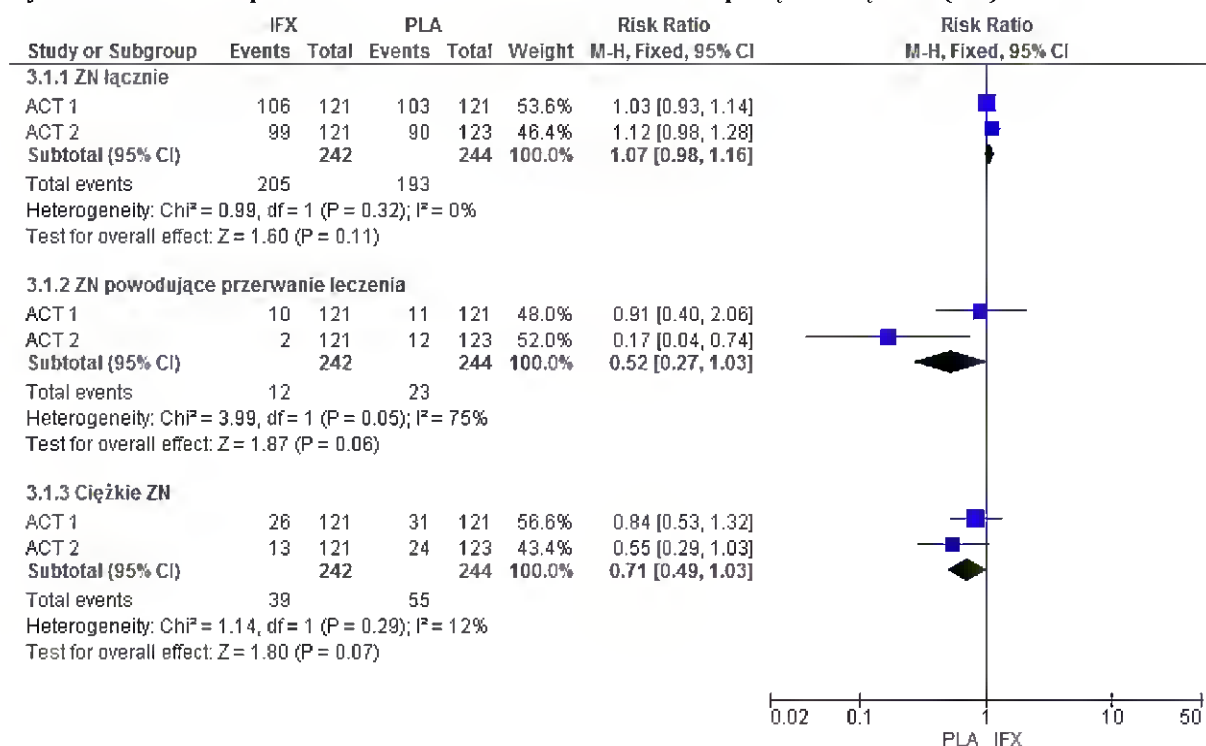
Dla parametru RR dotyczącego zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla pozostałych parametrów nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.

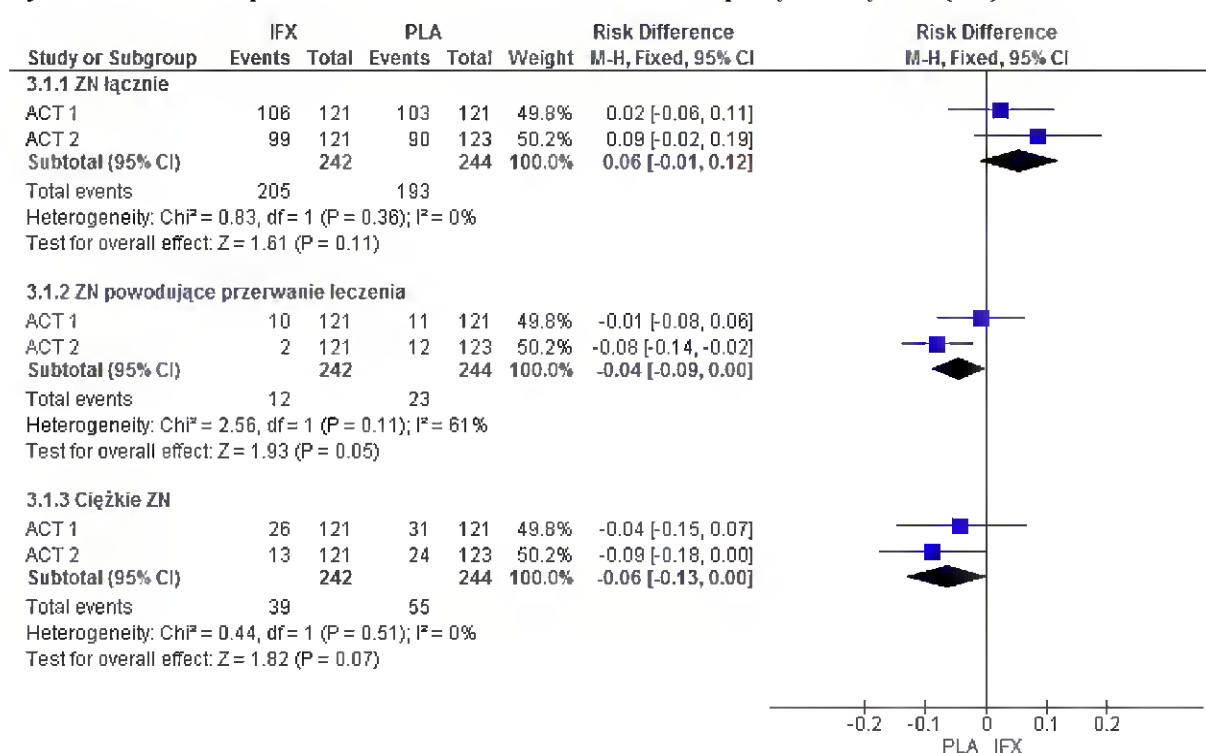
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	2	242/244	1,07 [0,98; 1,16]	ns	0,05 [-0,02; 0,12]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	2	242/244	0,44 [0,08; 2,33]*	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns	na
Ciężkie ZN łącznie	2	242/244	0,71 [0,49; 1,03]	ns	-0,07 [-0,14; -0,0002]	0,049	na

* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.2.2 Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo występowały: ból brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie zatok, ból, wysypka, bóle stawów, ból głowy oraz gorączka.

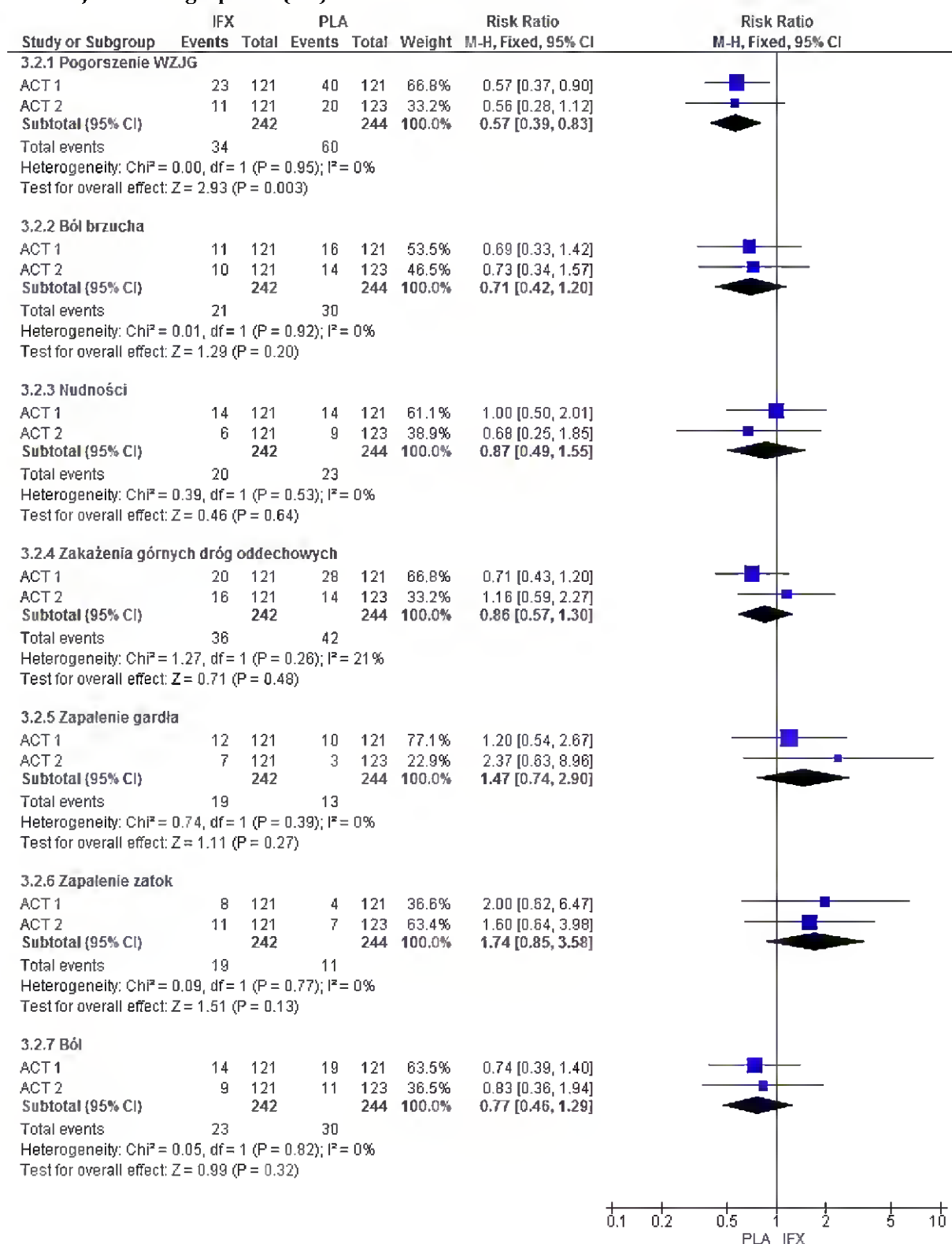
Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania pogorszenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz anemii w grupie placebo niż w grupie infliksymabu (odpowiednio: RR=0,57 [95%CI: 0,39; 0,83], p=0,003; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,04], p=0,002; NNH_{42 tyg.}=na oraz RR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,82], p=0,01; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,02], p=0,009; NNH_{42 tyg.}=na).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

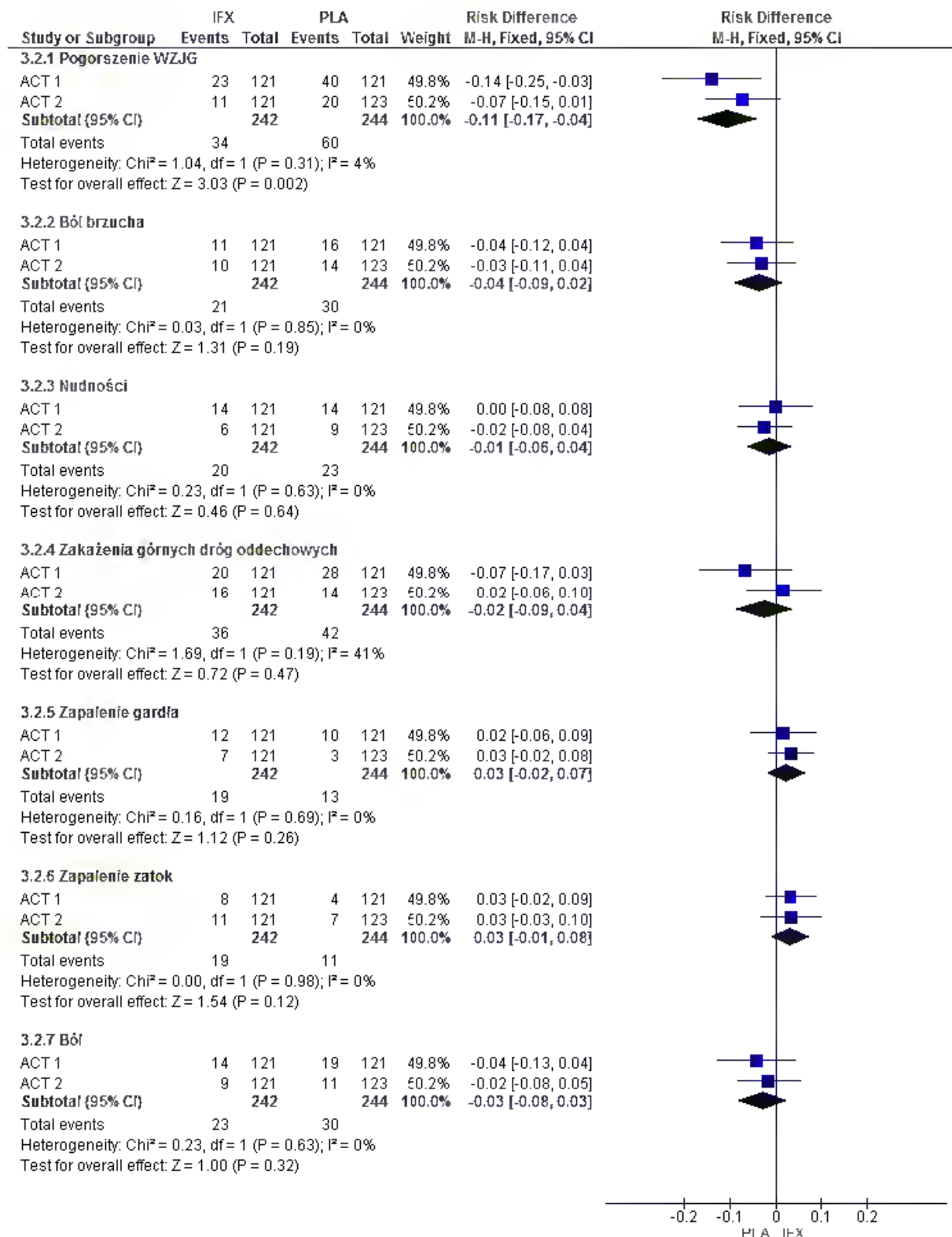
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Pogorszenie WZJG	2	242/244	0,57 [0,39; 0,83]	0,003	-0,11 [-0,17; -0,04]	0,002	na
Ból brzucha	2	242/244	0,71 [0,42; 1,20]	ns	-0,04 [-0,09; 0,02]	ns	na
Nudności	2	242/244	0,87 [0,49; 1,55]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych	2	242/244	0,86 [0,57; 1,30]	ns	-0,02 [-0,09; 0,04]	ns	na
Zapalenie gardła	2	242/244	1,47 [0,74; 2,90]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na
Zapalenie zatok	2	242/244	1,74 [0,85; 3,58]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
Ból	2	242/244	0,77 [0,46; 1,29]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
Wysypka	2	242/244	0,84 [0,45; 1,58]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
Bóle stawów	2	242/244	1,55 [0,96; 2,50]	ns	0,05 [-0,004; 0,11]	ns	na
Ból głowy	2	242/244	0,92 [0,63; 1,35]	ns	-0,02 [-0,08; 0,05]	ns	na
Gorączka	2	242/244	1,24 [0,73; 2,11]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Anemia	2	242/244	0,40 [0,20; 0,82]	0,01	-0,06 [-0,11; -0,02]	0,009	na
Zmęczenie	2	242/244	1,18 [0,64; 2,20]	ns	0,01 [-0,03; 0,06]	ns	na

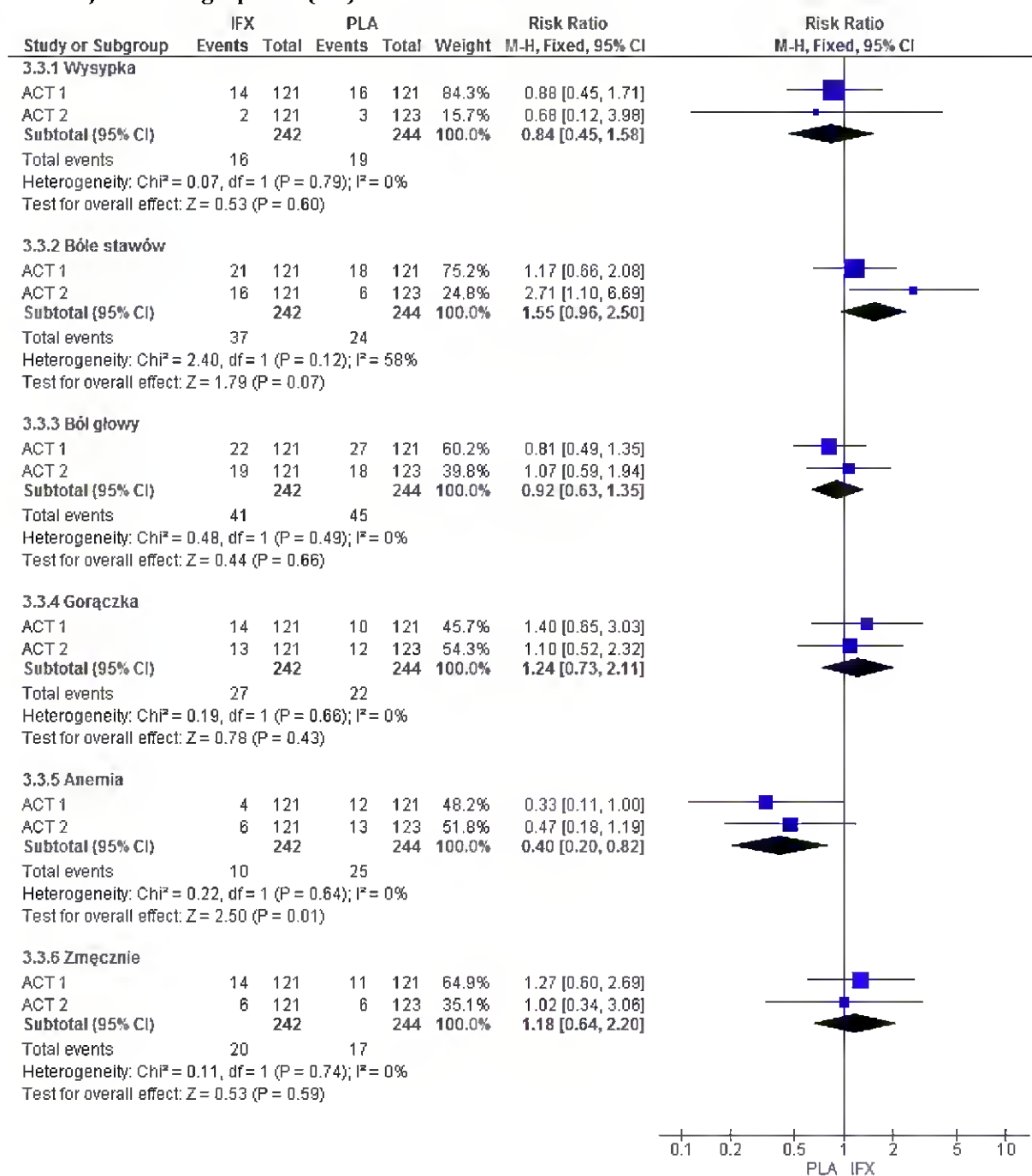
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cz. 1 (RR).



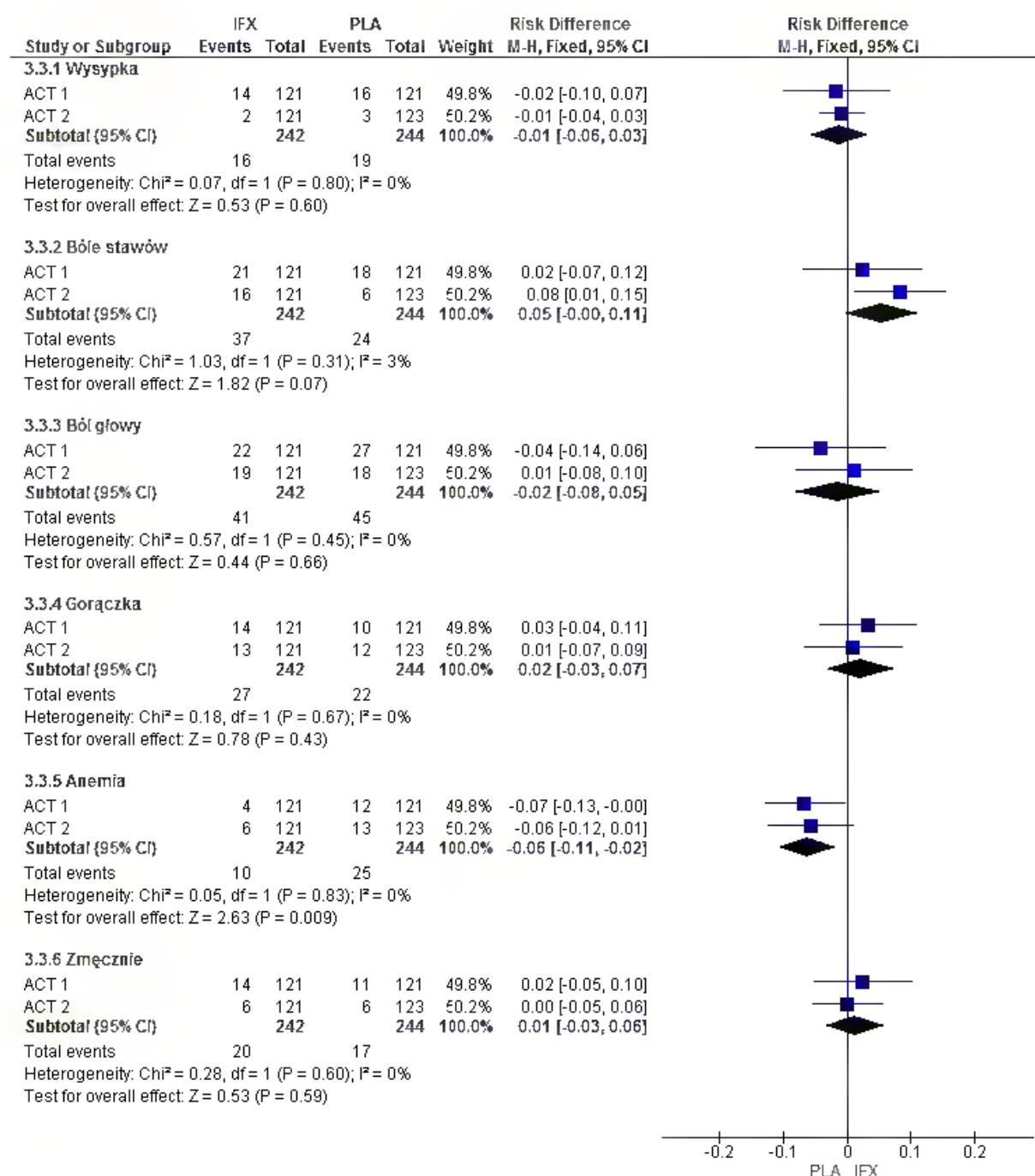
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cz. 1 (RD).



Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cz. 2 (RR).



Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cz. 2 (RD).



6.2.3 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że spośród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu zapalenie płuc, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz półpasiec występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo (odpowiednio: $\text{RR} = 5,00$ [95%CI: 0,24; 103,07], $p = \text{ns}$; $\text{RD} = 0,01$ [95%CI: -0,01; 0,02], $p = \text{ns}$; $\text{NNH}_{42 \text{ tyg.}} = \text{na}$; $\text{RR} = 1,68$ [95%CI: 0,22; 12,59], $p = \text{ns}$; $\text{RD} = 0,004$ [95%CI: -0,01; 0,02], $p = \text{ns}$;

NNH_{42 tyg.}=na oraz RR=2,36 [95%CI: 0,35; 15,84], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na).

Grzybicze zapalenie skóry raportowano częściej w grupie placebo niż w grupie infliksymabu, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RR (RR=0,13 [95%CI: 0,02; 0,98], p=0,048; RD=-0,03 [95%CI: -0,12; 0,07], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na).

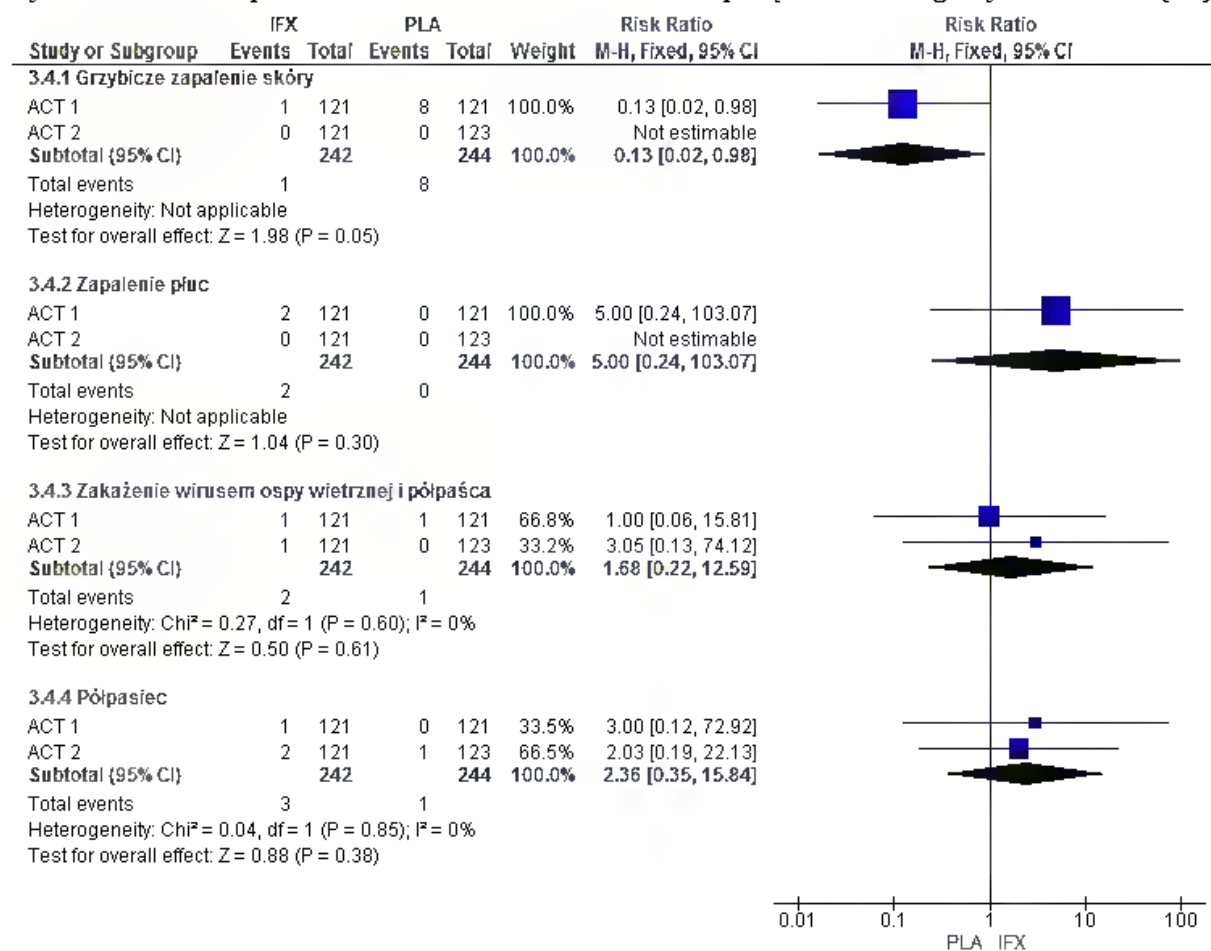
Dla parametru RD dotyczącego grzybiczego zapalenia skóry z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla pozostałych parametrów nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu.

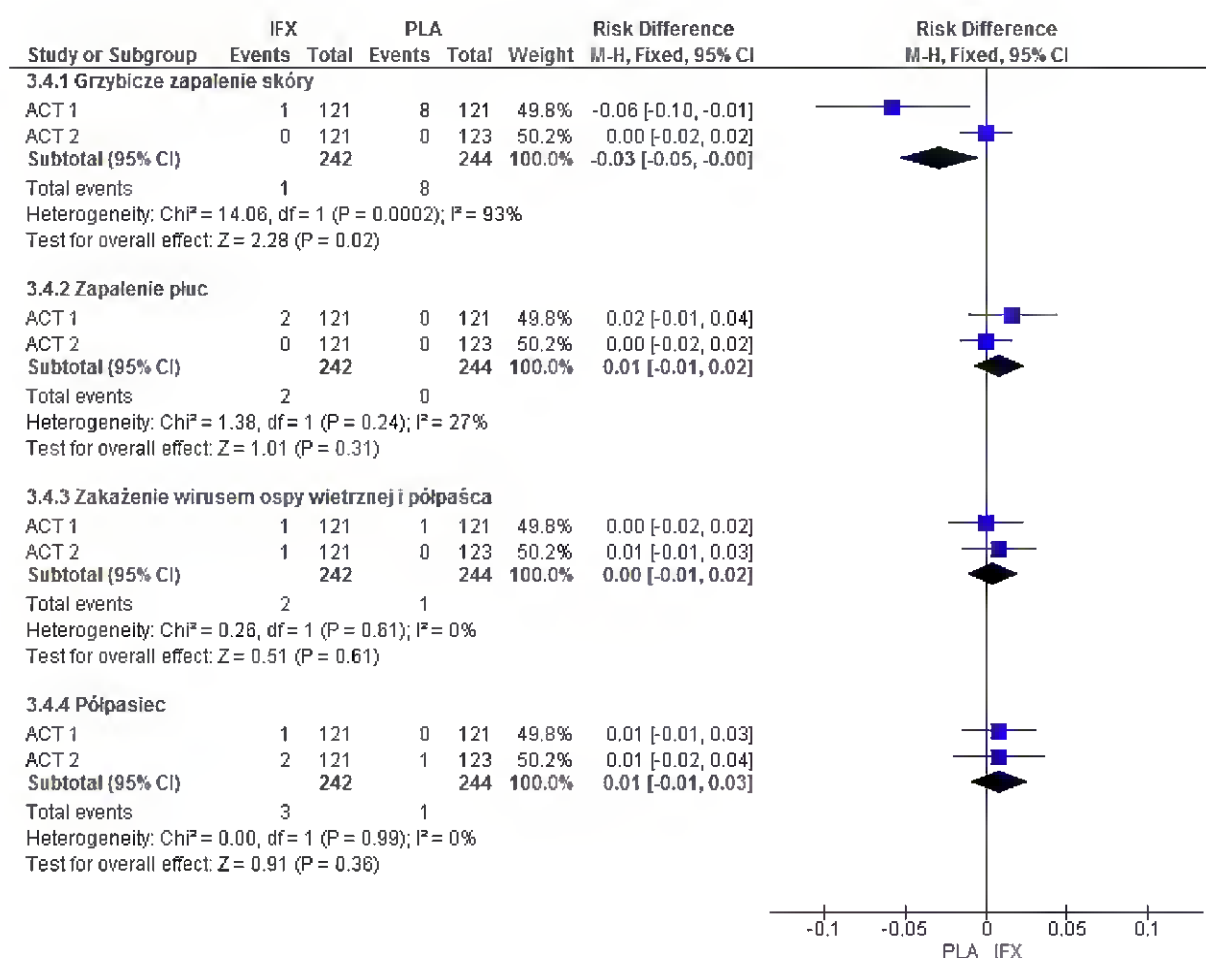
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Grzybicze zapalenie skóry	2	242/244	0,13 [0,02; 0,98]	0,048	-0,03 [-0,12; 0,07]*	ns	na
Zapalenie płuc	2	242/244	5,00 [0,24; 103,07]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca	2	242/244	1,68 [0,22; 12,59]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
Półpasiec	2	242/244	2,36 [0,35; 15,84]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (RR).



Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (RD).



6.2.4 Infekcje

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała zbliżoną częstość występowania infekcji łącznie w grupach infliksymabu i placebo (RR=1,14 [95%CI: 0,89; 1,46], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,13], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na).

Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego występowały istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,43 [95%CI: 1,00; 2,05], p=0,05; RD=0,07 [95%CI: 0,001; 0,14], p=0,05; NNH_{42 tyg.}=14 [95%CI: 7; 760]).

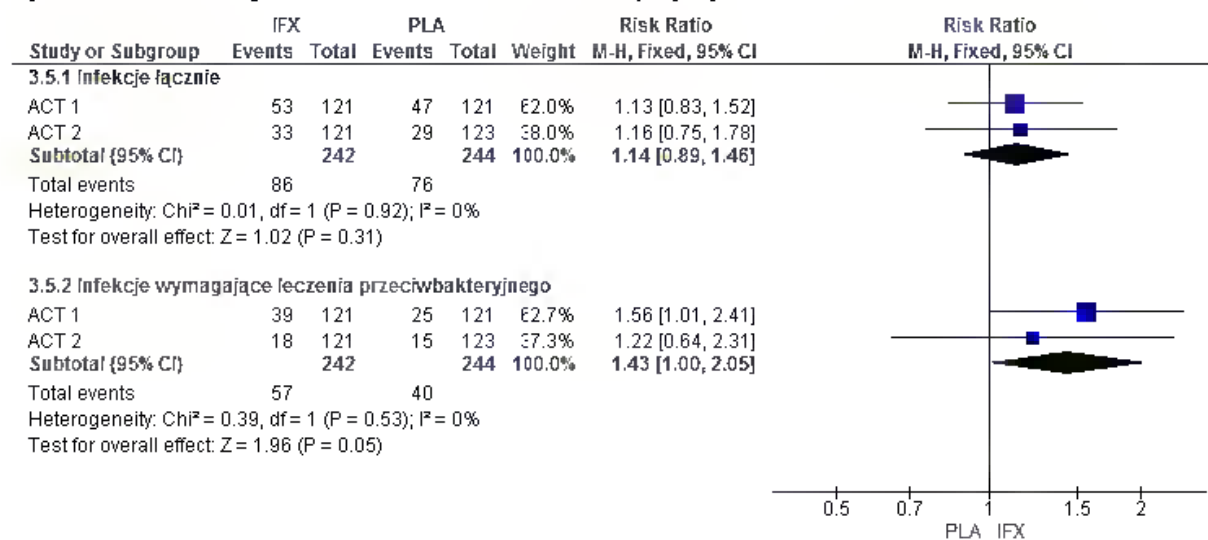
Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – infekcje.

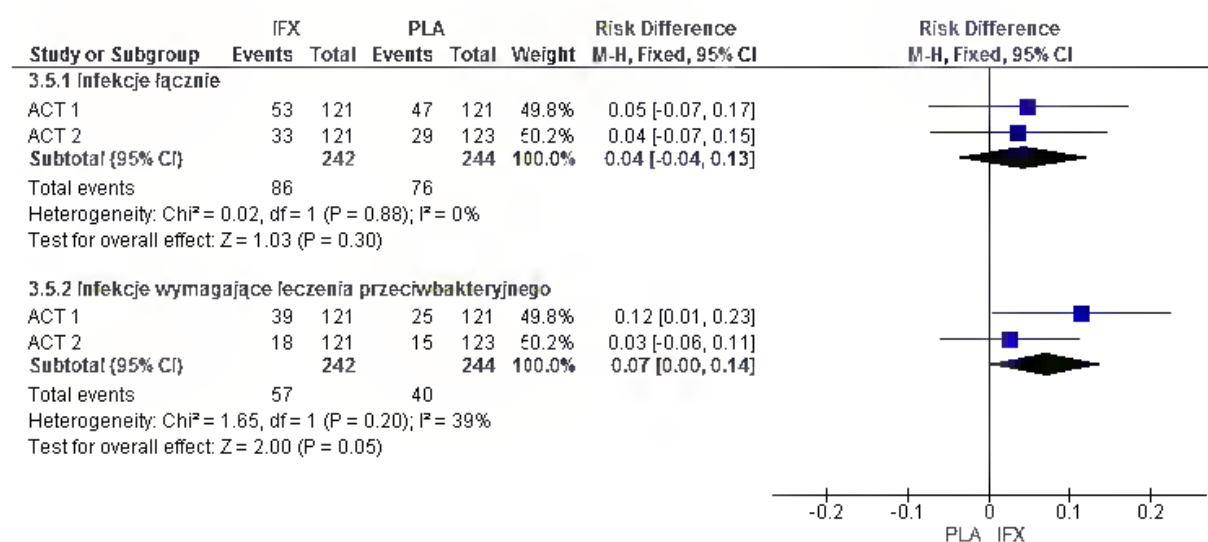
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Infekcje łącznie	2	242/244	1,14 [0,89; 1,46]	ns	0,04 [-0,04; 0,13]	ns	na

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego	2	242/244	1,43 [1,00; 2,05]	0,05	0,07 [0,001; 0,14]	0,05	14 [7; 760]

Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - infekcje (RR).



Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - infekcje (RD).



6.2.5 Ciężkie infekcje

W badaniach ACT 1 i ACT 2 w grupach infliksymabu 5 mg/kg i placebo nie obserwowano ciężkiego zapalenia płuc, gruźlicy, zapalenie pochwy, zapalenia jelita grubego ani zapalenia opłucnej.

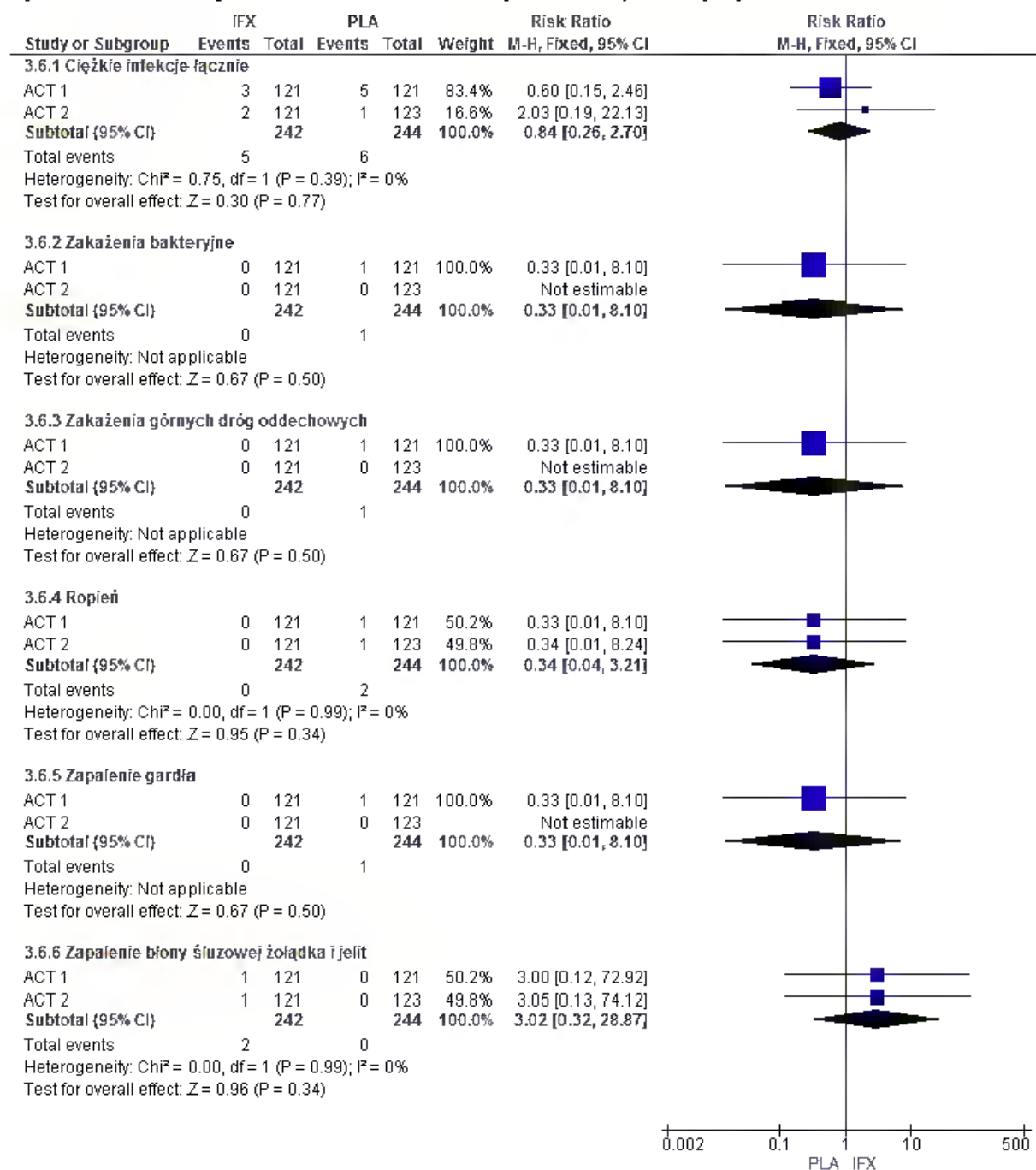
Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że zarówno ciężkie infekcje łącznie, jak i poszczególne ciężkie infekcje (zakażenia bakteryjne, zakażenia górnych dróg oddechowych, ropień, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, ból ucha, gorączka, zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenie rany pooperacyjnej, zapalenie trzustki oraz zapalenie zatok) występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo.

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

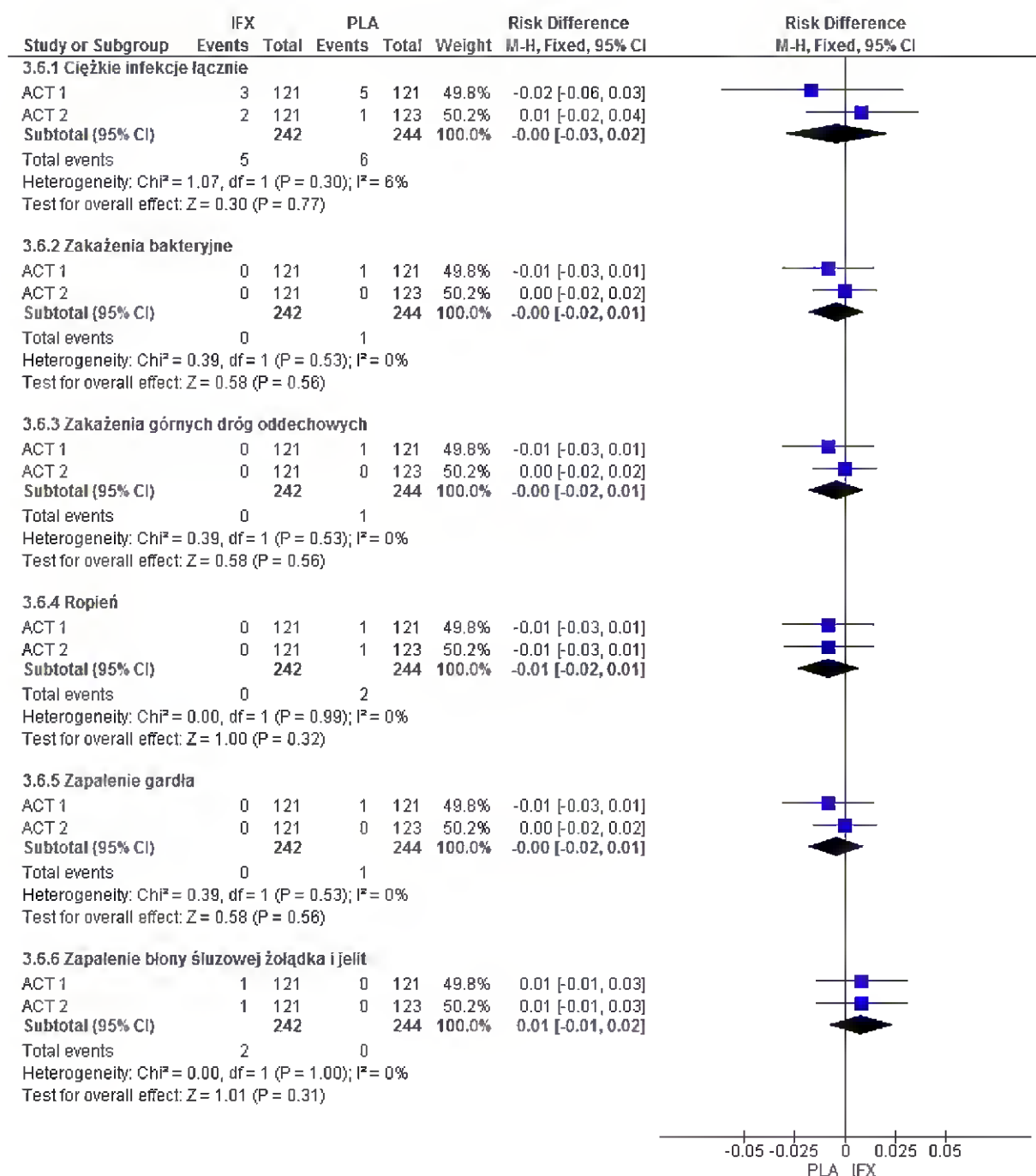
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje.

	Liczba badań	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie infekcje łącznie	2	242/244	0,84 [0,26; 2,70]	ns	-0,004 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zakażenia bakteryjne	2	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	ns	-0,03 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych	2	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	ns	-0,003 [-0,02; 0,01]	ns	na
Ropień	2	242/244	0,34 [0,04; 3,21]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zapalenie gardła	2	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	ns	-0,003 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	2	242/244	3,02 [0,32; 28,87]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Ból ucha	2	242/244	3,05 [0,13; 74,12]	ns	0,003 [-0,01; 0,02]	ns	na
Gorączka	2	242/244	3,05 [0,13; 74,12]	ns	0,003 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zapalenie wyrostka robaczkowego	2	242/244	3,00 [0,12; 72,92]	ns	0,003 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zakażenie rany pooperacyjnej	2	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	ns	-0,003 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zapalenie trzustki	2	242/244	3,00 [0,12; 72,92]	ns	0,003 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zapalenie zatok	2	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	ns	-0,003 [-0,02; 0,01]	ns	na

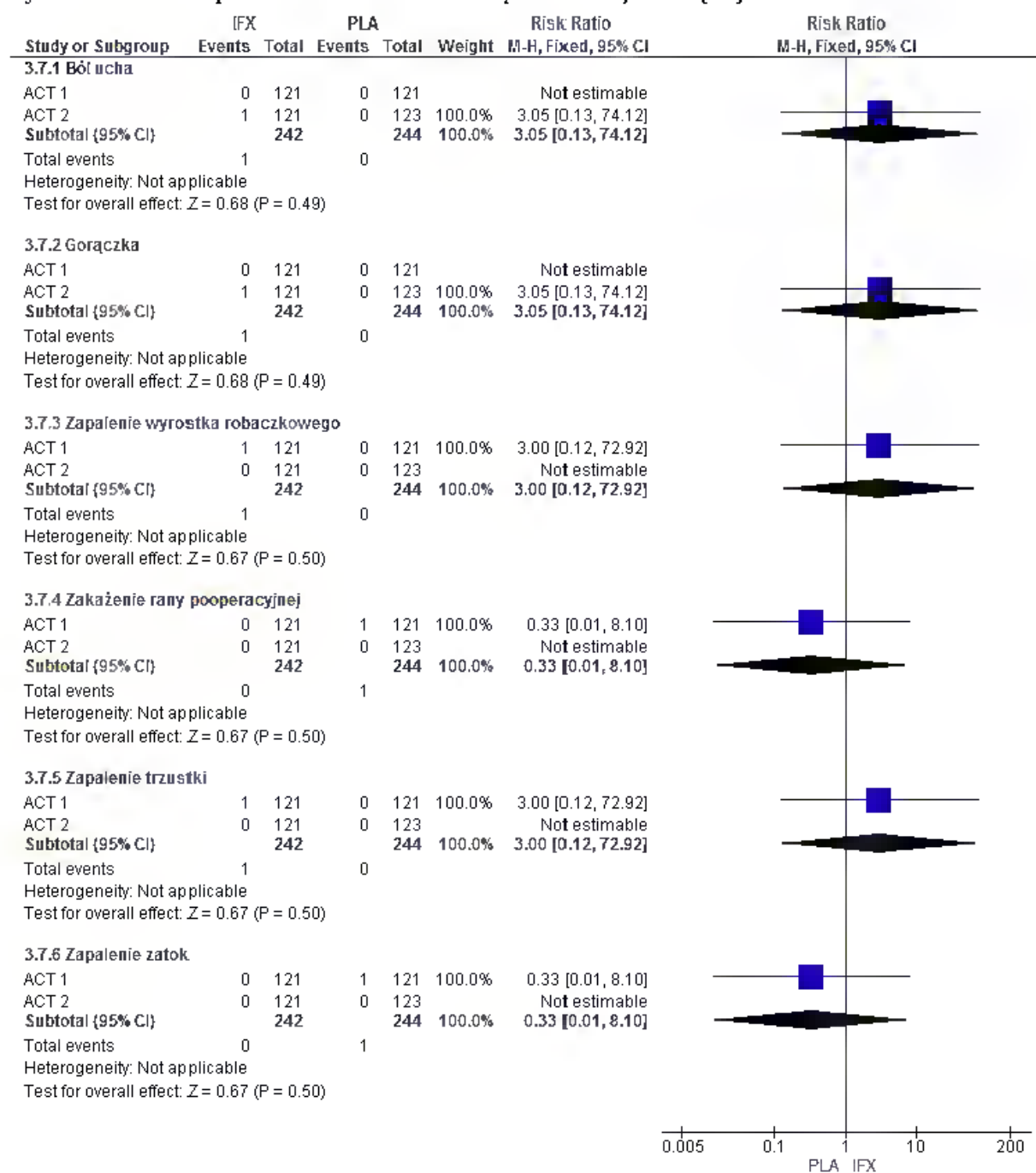
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - ciężkie infekcje cz. 1 (RR).



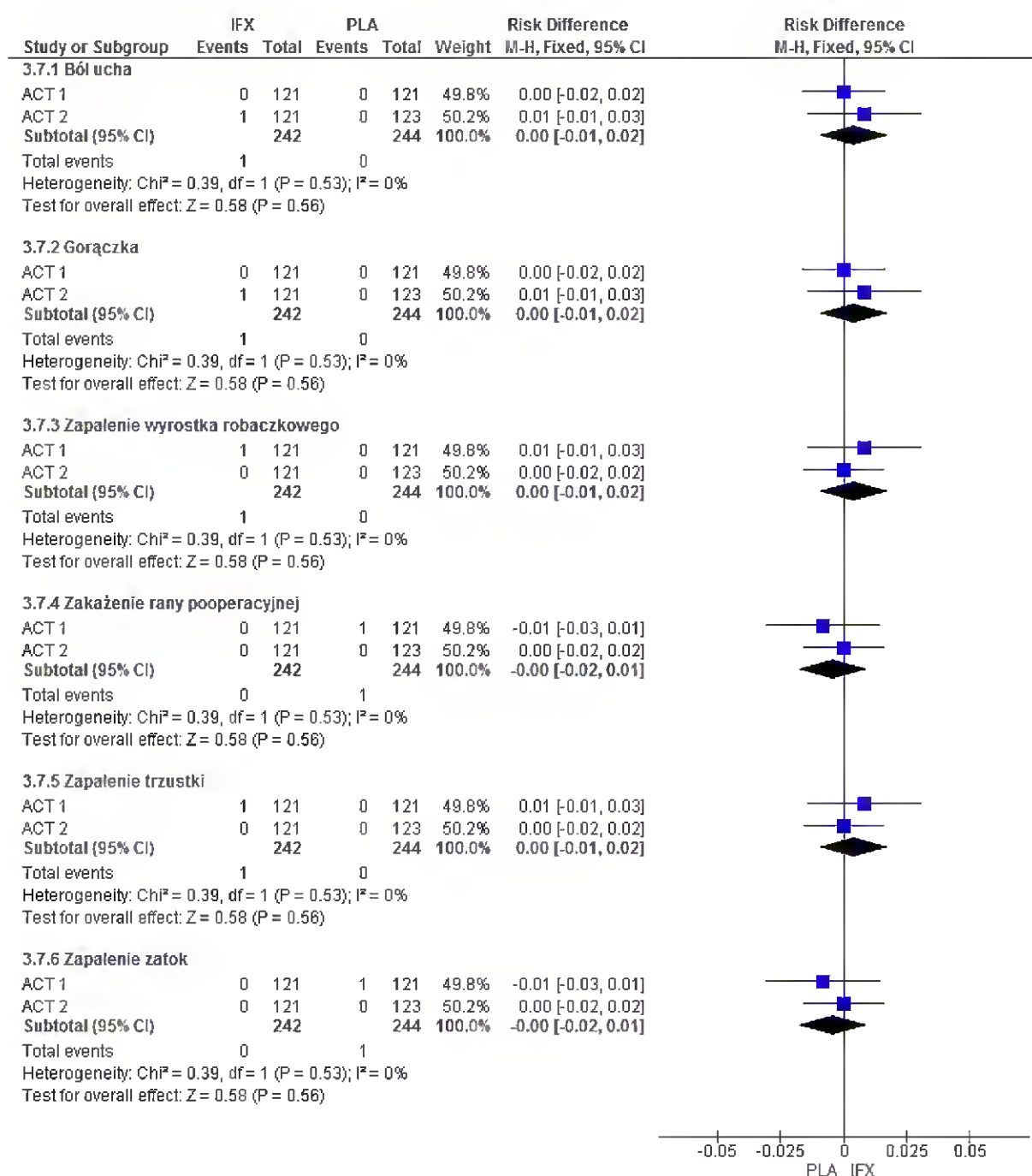
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje cz. 1 (RD).



Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje cz. 2 (RR).



Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje cz. 2 (RD).



6.2.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane

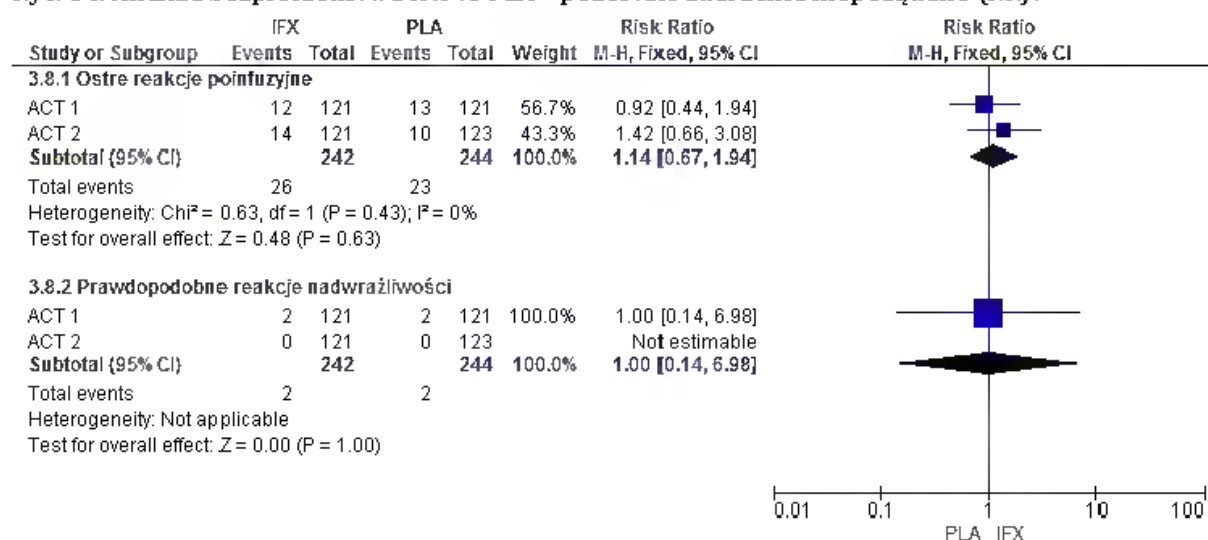
Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała zbliżoną częstość występowania ostrych reakcji poinfuzyjnych i prawdopodobnych reakcji nadwrażliwości w grupach infliksymabu i placebo (odpowiednio: RR=1,14 [95%CI: 0,67; 1,94], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na oraz RR=1,00 [95%CI: 0,14; 6,98], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{42 tyg.}=na).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

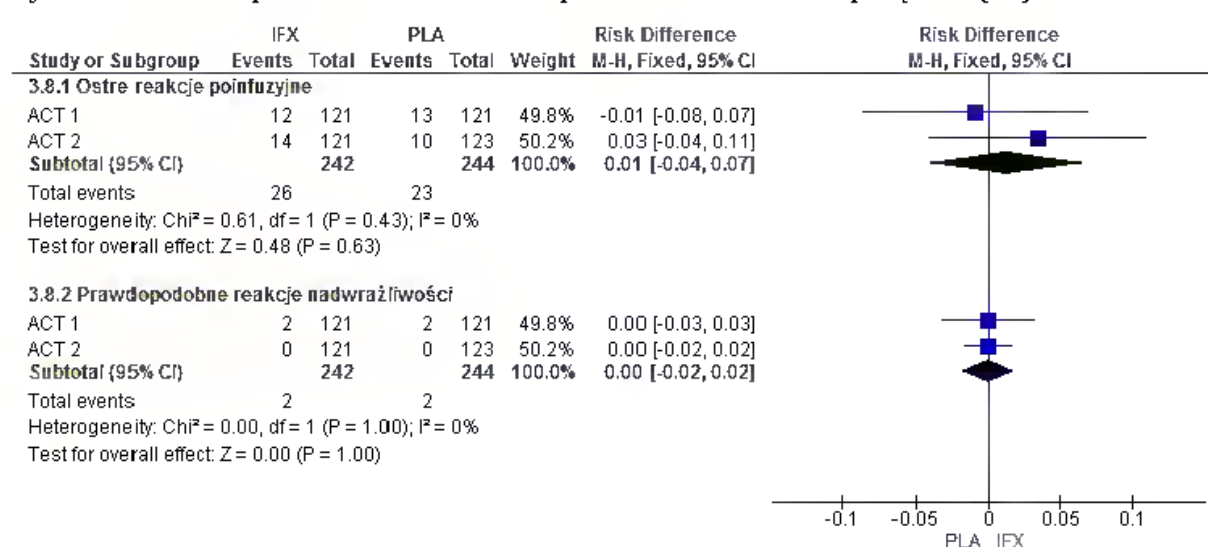
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ostre reakcje poinfuzyjne	2	242/244	1,14 [0,67; 1,94]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
Prawdopodobne reakcje nadwrażliwości	2	242/244	1,00 [0,14; 6,98]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na

Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).



6.2.7 Obecność przeciwciał

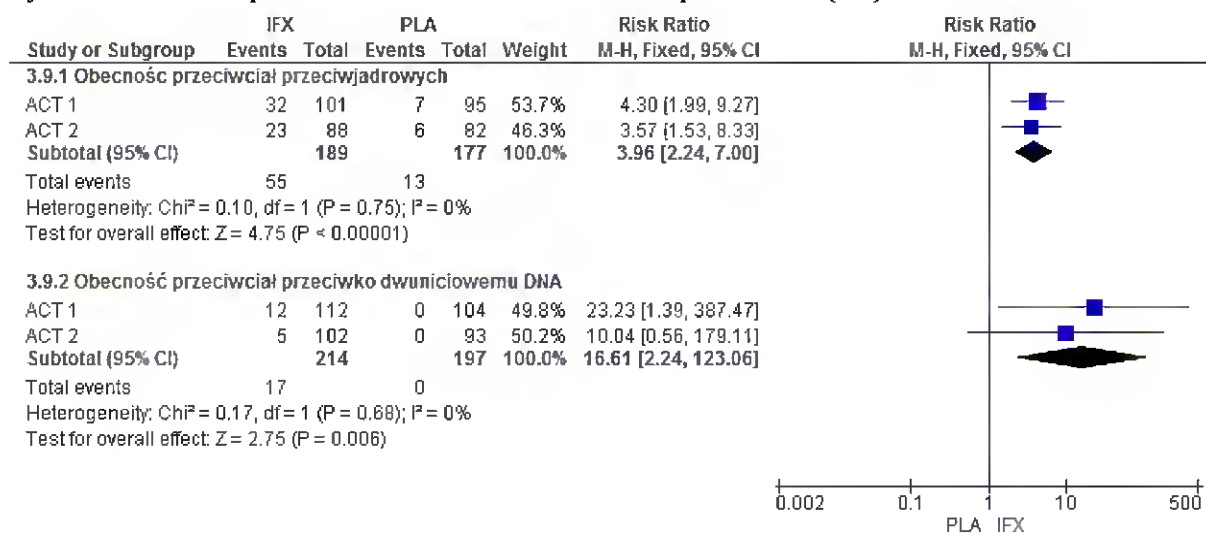
Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że przeciwciała przeciwjadrowe oraz przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA występowały istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=3,96 [95%CI: 2,24; 7,00], $p < 0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,14; 0,29], $p < 0,00001$; NNH_{42 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7] oraz RR=16,61 [95%CI: 2,24; 123,06], $p = 0,006$; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], $p < 0,0001$; NNH_{42 tyg.}=12 [95%CI: 8; 24]).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

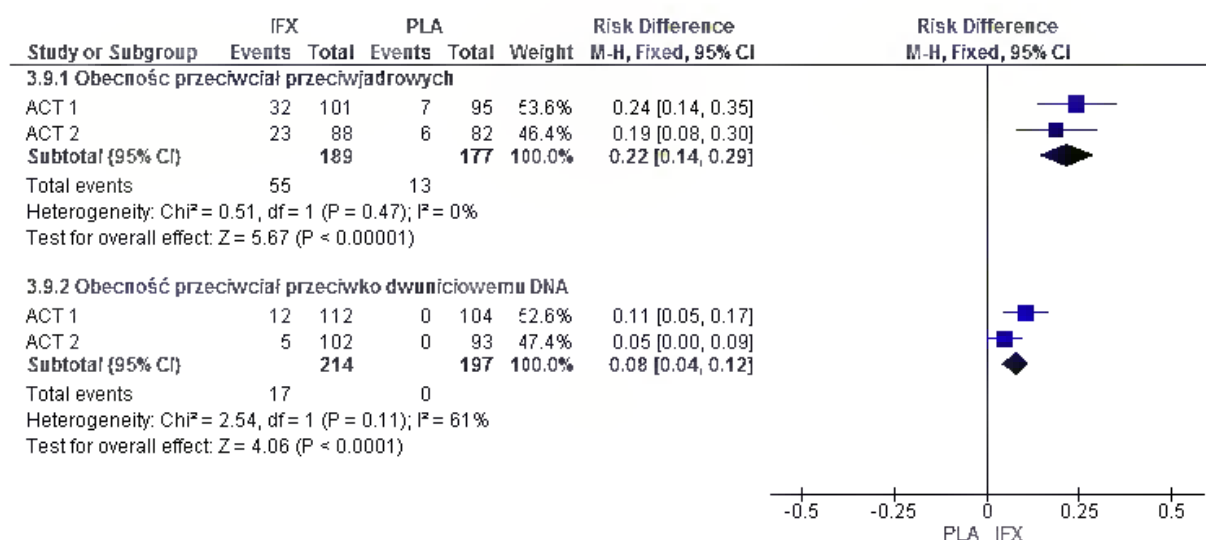
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – obecność przeciwciał.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obecność przeciwciał przeciwjadrowych	2	242/244	3,96 [2,24; 7,00]	<0,00001	0,22 [0,14; 0,29]	<0,00001	4 [3; 7]
Obecność przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA	2	242/244	16,61 [2,24; 123,06]	0,006	0,08 [0,04; 0,12]	<0,0001	12 [8; 24]

Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – obecność przeciwciał (RR).



Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA - obecność przeciwciał (RD).



6.3 Dodatkowe dowody naukowe

6.3.1 Indukcja remisji – dodatkowe dowody naukowe

Badanie Probert 2003 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 4 ośrodkach w UK i w Niemczech. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w populacji dorosłych chorych ze steroidooporną umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Do badania włączono łącznie 43 dorosłych chorych ze steroidooporną umiarkowaną aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z ≥ 6 pkt w skali *ulcerative colitis symptom score* (UCSS; opis w aneksie 12.4) i ≥ 2 pkt. w skali Barona (ocena zmian endoskopowych podczas sigmoidoskopii; opis w aneksie 12.5), z brakiem odpowiedzi na standardowe leczenie kortykosteroidami (co najmniej 30 mg prednizolonu lub ekwiwalentu przez co najmniej 1 tydzień).

Chorych randomizowano do grup infliksymabu 5 mg/kg (N=23) i placebo (N=20). Infliksymab 5 mg/kg lub placebo **podawano w tygodniach 0 i 2**. Następnie chorym, u których nie obserwowano remisji choroby **w 6 tygodniu podawano infliksymab w dawce 10 mg/kg** (niezaślepiąca faza badania, ocena skuteczności i bezpieczeństwa w 8 tygodniu).

Mediana wieku chorych włączonych do badania wynosiła 41 lat w grupie infliksymabu i 40 lat w grupie placebo, mediana masy ciała – odpowiednio 66 kg i 72 kg, natomiast mediana czasu trwania choroby – odpowiednio 6,3 roku i 4,9 roku. Ponad 60% chorych włączonych do badania miało rozległe WZJG. Aktywność choroby w skali *ulcerative colitis symptom score* (UCSS, opis skali w aneksie 12.4) oceniono na średnio 8 pkt w grupie infliksymabu i średnio 8,5 pkt w grupie placebo.

Badanie Probert 2003 według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania oceniono na 5 pkt. Żaden chory nie został wykluczony z badania, ocenę po trzecim podaniu infliksymabu przeprowadzono u 20 chorych (chorzy, u których nie obserwowano remisji choroby po dwóch podaniach).

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę badania Probert 2003 wykluczonego z części właściwej analizy ze względu na podanie jedynie 2 dawek infliksymabu 5 mg/kg w ramach indukcji remisji.

Tab. 56. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Porównywane interwencje, n
Probert 2003	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	4 ośrodki w UK i w Niemczech	43	6 (0, 6)	chorzy ≥ 18 r.ż. z umiarkowaną steroidooporną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg,* n=23 • Placebo, n=20

IFX – infliksymab; * infliksymab 5 mg/kg podawano w tygodniach: 0 i 2, następnie chorym, u których nie obserwowano remisji choroby podawano infliksymab w dawce 10 mg/kg w tygodniu 6 (niezaślepiena faza badania).

Tab. 57. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – cd.

Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
Probert 2003	Schering-Plough i BMBF Competence Network "Chronic Inflammator y Bowel Disease" (Germany)	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznane WZJG; • brak odpowiedzi na standardowe leczenie kortykosteroidami (co najmniej 30 mg prednizolonu lub ekwiwalentu przez co najmniej 1 tydzień); • brak konieczności pilnego przeprowadzenia kolektomii; • ≥ 6 pkt w skali <i>ulcerative colitis</i> 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność choroby oceniana przy pomocy kwestionariusza UCSS* w 6 tygodniu badania; • aktywność choroby w badaniu endoskopowym (sigmoidoskopia) oceniana w skali Barona** w 2, 6 i 8 	randomizacja blokowa	H: <i>brak opisu (domyślnie superiority)</i>	0% - wszyscy randomizowani chorzy ukończyli 6-tygodniową fazę badania (2 podania infliksymabu 5 mg/kg)***

Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
		<p><i>symptom score</i> (UCSS)* i ≥ 2 pkt. w skali Barona** (ocena zmian endoskopowych podczas sigmoidoskopii)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre zaostrzenie WZJG prawdopodobnie wymagające kolektomii; • kobiety w ciąży lub planujące ciążę podczas badania lub 6 miesięcy po jego zakończeniu; • stosowanie cyklosporyny lub innego środka terapeutycznego stosowanego w celu redukcji TNF, lub stosowanie infliksymabu w ciągu 3 miesięcy; • rozpoczęcie leczenia 6-merkaptopuryną lub azatiopryną w ciągu ostatnich 3 miesięcy (nie wykluczono chorych, którzy leki te stosowali w stałych dawkach przez ponad 3 miesiące); • zakażenia przewodu pokarmowego; • ciężkie zakażenia (takie jak zapalenie wątroby, zapalenie płuc, 	<p>tygodniu.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana aktywności choroby ocenianej przy pomocy kwestionariusza UCSS;* • zmiana aktywności choroby ocenianej w skali Barona**; • jakość życia; • zmiana stężenia białka C-reaktywnego w surowicy; • zdarzenia niepożądane. 			

Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
		odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenia oportunistyczne) w ciągu ostatnich 3 miesięcy; <ul style="list-style-type: none"> dysplazja jelita grubego, nowotwór lub choroba Leśniowskiego-Crohna (obecnie lub w przeszłości); resekcja jelit (inna niż appendektomia) lub obecność przetoki. 				

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego; TNF - czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*); * opis skali w aneksie 12.4; ** opis skali w aneksie 12.5; *** 20 chorym, u których nie obserwowano remisji choroby podano infliksymab w dawce 10 mg/kg w tygodniu 6 (niezaślepiena faza badania).

Tab. 58. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu Probert 2003.

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata, mediana (IQR)	Masa ciała, kg, mediana (IQR)	Czas trwania choroby, lata, mediana (IQR)	Lewostronne WZJG, n (%) / N	Rozległe WZJG, n (%) / N	Ocena aktywności choroby w skali UCSS, pkt, średnia (SD)
Probert 2003							
IFX 5 mg/kg	23	41 (35,5-50,5)	66 (61-78)	6,3 (3,3-11,8)	5 (21,7)	14 (60,9)	8 (2)
PLA	20	40 (29-43,5)	72 (60-bd)	4,9 (2,9-8,0)	3 (15,0)	13 (65,0)	8,5 (2)

IFX – infliksymab; PLA – placebo; IQR – przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); UCSS – *ulcerative colitis symptom score* (opis w aneksie 12.4).

W badaniu Probert 2003 wszyscy randomizowani chorzy ukończyli 6-tygodniową fazę badania (2 podania infliksymabu 5 mg/kg). 20 chorym, u których nie obserwowano remisji choroby w 6 tygodniu podano infliksymab w dawce 10 mg/kg (niezaślepiena faza badania).

Po 6 tygodniach obserwacji nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania remisji choroby (ocena aktywności choroby w skali UCSS wynosząca ≤ 2 punkty) w grupach infliksymabu i placebo (39% vs 30%, $p=0,76$). Średnia poprawa oceny aktywności choroby w skali UCSS wynosiła 4 pkt (SD: 3) w obu grupach. Mediana poprawy oceny aktywności choroby w skali UCSS wynosiła 3 w grupie infliksymabu i 2,5 w grupie placebo ($p=0,82$).

Po 6 tygodniach obserwacji nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych z oceną aktywności choroby w badaniu endoskopowym w skali Barona na poziomie 0 pkt w grupach infliksymabu i placebo (26% vs 30%, $p=0,96$). Średnia poprawa oceny aktywności choroby w skali Barona wynosiła 1 pkt (SD: 1) w obu grupach. Poprawa oceny aktywności choroby w skali Barona wystąpiła u 13 (57%) chorych w grupie infliksymabu i 11 (58%) chorych w grupie placebo, natomiast brak zmian – odpowiednio u 7 (30%) i 7 (37%). Pogorszenie oceny aktywności choroby w skali Barona obserwowano u 3 (13%) w grupie infliksymabu. W grupie placebo u 1 chorego wykonano kolektomię.

Od początku badania do 6 tygodnia w grupie infliksymabu mediana stężenia białka C-reaktywnego wzrosła od 6,5 do 10 mg/l, podczas gdy w grupie placebo pozostała bez zmian. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach stężenia białka C-reaktywnego w obu grupach ($p=0,96$).

Średnia ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza *Inflammatory Bowel Disease Quastionnaire* (IBDQ; opis w aneksie 12.6) wzrosła o 36 pkt (SD: 49) w grupie infliksymabu oraz o 25 pkt (SD: 28) w grupie placebo ($p=0,22$), natomiast średnia poprawa jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza EuroQol wynosiła 7 pkt (SD: 17) w grupie infliksymabu i 4 pkt (SD: 16) w grupie placebo ($p=0,3$).

W grupie infliksymabu obserwowano istotnie statystycznie większą średnią redukcję dawki glukokortykosteroidów niż w grupie placebo (19 mg/d vs 14 mg/d, $p=0,037$).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności, uzyskane w randomizowanej fazie badania dla grup infliksymabu i placebo, w postaci średnich i odchyłeń standardowych.

Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu Probert 2003 – IFX vs PLA.

	Tydzień 0, średnia (SD)		Tydzień 6, średnia (SD)		Poprawa, średnia (SD)	
	IFX, N=23	PLA, N=20	IFX	PLA	IFX	PLA
Ekwiwalent prednizolonu (mg/d)	32 (11)	28 (7)	13 (12)	14 (10)	19 (15)	14 (12)

	Tydzień 0, średnia (SD)		Tydzień 6, średnia (SD)		Poprawa, średnia (SD)	
	IFX, N=23	PLA, N=20	IFX	PLA	IFX	PLA
Stężenie białka C-reaktywnego, mg/dl	9 (9)	12 (10)	9 (8)	13 (14)	0 (10)	-1 (10)
Wynik kwestionariusza UCSS, pkt	8 (2)	8,5 (2)	5 (3)	5 (3)	4 (3)	4 (3)
Skala Barona, pkt	2 (0,5)	2,4 (0,5)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Wynik kwestionariusza IBDQ, pkt	127 (40)	114 (29)	163 (40)	139 (43)	36 (49)	25 (28)
Wynik kwestionariusza EuroQol, pkt	52 (16)	49 (17)	59 (19)	54 (23)	7 (17)	4 (16)

IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*.

W badaniu Probert 2003 ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 2 chorych z grupy placebo (powikłania po sepsie i kolektomia z powodu toksycznego zaostrzenia i spontanicznej perforacji). Pozostałe zdarzenia zostały ocenione jako o nasileniu łagodnym, a częstość ich występowania nie różniła się istotnie w grupach infliksymabu i placebo.

Według autorów badania uzyskane wyniki w tym małym randomizowanym badaniu klinicznym nie uzasadniają stosowania infliksymabu w populacji chorych ze steroidooporną, umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Uzyskane wyniki wskazywały na korzyść leczenia infliksymabem, jednak nie uzyskano istotności statystycznej.

6.3.2 Długofalowa obserwacja badań ACT 1 i ACT 2

6.3.2.1 Sandborn 2009

W publikacji Sandborn 2009⁴⁰ przedstawiono łączne wyniki badań ACT 1 i ACT 2 oraz dane z przedłużonych obserwacji, dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych.

Chorzy, którzy ukończyli 30-tygodniową obserwację w badaniu ACT 2 oraz w opinii badacza mogli odnieść korzyść z kontynuowania leczenia infliksymabem zostali włączeni do przedłużonej obserwacji badania ACT 2 i obserwowani do 54 tygodnia. Chorzy, którzy przerwali badanie ACT 1 i ACT 2 (w tym przedłużoną fazę) przed 54 tygodniem zostali włączeni do badania RESULTS-UC oceniającego bezpieczeństwo leczenia. W odpowiedzi na niższe niż oczekiwano uczestnictwo w badaniu RESULTS-UC oraz w celu optymalizacji liczby chorych obserwowanych pod kątem kolektomii przez 54 tygodnie, protokoły badań ACT 1 i ACT 2 zostały zmienione w styczniu 2006 roku, co skutkowało uwzględnieniem długofalowej (do 54 tygodnia) obserwacji chorych, którzy przerwali

leczenie i nie zostali włączeni do badania RESULT-US pod kątem kolektomii, hospitalizacji i stosowania infliksymabu po zakończeniu badań. Dane dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych w okresie 54 tygodni zostały zebrane ze wszystkich wymienionych źródeł łącznie.

W analizie uwzględniono łącznie 630 spośród 728 randomizowanych chorych (87%). U pozostałych 98 chorych (13%) mediana okresu obserwacji wynosiła 6,2 miesiąca (zakres: 0,5-11,7 miesiąca).

Kolektomia w ciągu 54 tygodni po pierwszym podaniu leku została wykonana u 36 (17%) chorych leczonych placebo i u 28 (12%) chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg ($p=0,166$). W grupie infliksymabu 5 mg/kg obserwowano o 29% niższe ryzyko kolektomii niż w grupie placebo ($HR=0,71$ [95%CI: 0,43; 1,16]).

Liczba hospitalizacji związanych z WZJG na 100 pacjento-lat była istotnie statystycznie mniejsza w grupie infliksymabu 5 mg/kg niż w grupie placebo (21 vs 40, $p=0,02$). Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbami procedur chirurgicznych związanych z WZJG na 100 pacjento-lat w grupach infliksymabu 5 mg/kg i placebo (22 vs 34, $p=0,15$).

Tab. 60. Kolektomia, hospitalizacje i procedury chirurgiczne w ciągu 54 tygodni obserwacji chorych z badania ACT 1 i ACT 2.

	Placebo n=244	IFX 5 mg/kg n=242
Kolektomia, n (%)		
Chorzy z kolektomią w ciągu 54 tyg.	36 (17)	28 (12)
Hospitalizacje, n (%)		
0	184 (75)	203 (84)
1	46 (19)	31 (13)
2	9 (4)	8 (3)
>2	5 (2)	0 (0)
Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat, n	40	21
Procedury chirurgiczne, n (%)		
0	197 (81)	207 (86)
1	34 (14)	28 (12)
2	8 (3)	3 (1)
>2	5 (2)	4 (2)
Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat, n	34	22

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 86% chorych w grupie infliksymabu 5 mg/kg i 80% chorych w grupie placebo, natomiast zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia – odpowiednio u 6% i 9%.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg i 23% chorych leczonych placebo.

Szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych i wyników dotyczących obecności przeciwciał w ciągu 54 tygodni obserwacji chorych z badania ACT 1 i ACT 2 przedstawiono w poniższej tabeli. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach ACT 1 i ACT 2 oraz w przedłużonej fazie badania ACT 2 (54 tygodnie obserwacji) są porównywalne z obserwowanymi dla innych wskazań infliksymabu.

Tab. 61. Zdarzenia niepożądane i obecność przeciwciał w badaniach ACT 1 i ACT 2 oraz w przedłużonej fazie badania ACT 2 (54 tygodnie obserwacji).

	Placebo n=244	IFX 5 mg/kg n=242
Średni czas trwania leczenia, tyg.	23	33
Średni czas trwania obserwacji, tyg.	32	41
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	196 (80)	208 (86)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	23 (9)	14 (6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	57 (23)	43 (18)
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% chorych w którejkolwiek z grup, n (%)		
Pogorszenie WZJG	61 (25)	36 (15)
Ból brzucha	31 (13)	22 (9)
Nudności	23 (9)	21 (9)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	43 (18)	39 (16)
Zapalenie gardła	16 (7)	23 (10)
Zapalenie zatok	12 (5)	20 (8)
Ból	30 (12)	25 (10)
Zmęczenie	19 (8)	21 (9)
Bóle stawów	26 (11)	40 (17)
Gorączka	22 (9)	27 (11)
Ból głowy	45 (18)	44 (18)
Anemia	25 (10)	11 (5)
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, n (%)		
Grzybicze zapalenie skóry	8 (3)	2 (0,8)
Zapalenie płuc	0 (0)	4 (2)

	Placebo n=244	IFX 5 mg/kg n=242
Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca	1 (0,4)	2 (0,8)
Półpasiec	1 (0,4)	3 (1)
Infekcje, n (%)	80 (33)	94 (39)
Ciężkie infekcje, n (%)	6 (2)	7 (3)
Zakażenia bakteryjne	1 (0,4)	0 (0)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 (0,4)	0 (0)
Zapalenie płuc	0 (0)	2 (1)
Gruźlica	0 (0)	0 (0)
Ropień	2 (1)	0 (0)
Zapalenie gardła	1 (0,4)	0 (0)
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	0 (0)	2 (1)
Ból ucha	0 (0)	1 (0,4)
Gorączka	0 (0)	1 (0,4)
Zapalenie pochwy	0 (0)	0 (0)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0)	1 (0,4)
Zapalenie jelita grubego	0 (0)	0 (0)
Infekcja	1 (0,4)	0 (0)
Zapalenie trzustki	0 (0)	1 (0,4)
Zapalenie osierdzia	0 (0)	0 (0)
Zapalenie opłucnej	0 (0)	0 (0)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0)	0 (0)
Zapalenie zatok	1 (0,4)	0 (0)
Pozostałe zdarzenia niepożądane, n (%)		
Prawdopodobne reakcje nadwrażliwości	2 (1)	2 (1)
Obecność przeciwciał, n (%) / N		
Obecność przeciwciał przeciwjądrowych	7 (4) / 195	30 (14) / 212
Obecność przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA	0 (0) / 197	23 (11) / 214

Według autorów badania u chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczonych infliksymabem obserwowano mniejszą częstość wykonywania kolektomii w ciągu 54 tygodni obserwacji niż u chorych leczonych placebo.

6.3.2.2 Reinisch 2012

Badanie Reinisch 2012⁴¹ było długofalową obserwacją chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 (opis badań w rozdz. 5.2). Do badania włączono chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy osiągnęli korzyści kliniczne z leczenia infliksymabem w badaniach ACT 1 i ACT 2 (chorzy przyjmujący placebo nie zostali włączeni do przedłużonej obserwacji). W ramach długofalowej obserwacji chorzy otrzymywali lek przez okres do 3 dodatkowych lat. Chorzy otrzymujący infliksymab w dawkach 5 lub 10 mg/kg w badaniach ACT 1 i ACT 2 kontynuowali leczenie tą samą dawką leku. Możliwe było jednak zmniejszenie dawki z 10 mg/kg do 5 mg/kg lub zwiększenie dawki z 5 mg/kg do 10 mg/kg w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie.

Do długofalowej obserwacji włączono łącznie 229 spośród 484 chorych leczonych infliksymabem w badaniach ACT 1 i ACT 2. Charakterystyka chorych leczonych infliksymabem w ramach długofalowej obserwacji była zbliżona do charakterystyki wszystkich chorych randomizowanych do grup infliksymabu w badaniach ACT 1 i ACT 2.

Łącznie 70 chorych (30,6%) przerwało leczenie infliksymabem z powodu: zdarzeń niepożądanych (24 chorych, 10,5%), braku skuteczności (11 chorych, 4,8%), konieczności wykonania kolektomii (1 chory, 0,4%) lub z innych powodów (34 chorych, 14,8%). Spośród 229 chorych leczonych infliksymabem 16 (7,0%) rozpoczynających leczenie dawką 5 mg/kg zwiększyło dawkę do 10 mg/kg, natomiast 22 chorych (9,6%) rozpoczynających leczenie dawką 10 mg/kg zredukowało dawkę do 5 mg/kg.

Odsetki chorych z normalną lub łagodną postacią choroby (ocena przez lekarza prowadzącego na 0-1 punkt w ramach skali Mayo) były stałe w okresie przedłużonej obserwacji: 76,5% w momencie włączenia do przedłużonej obserwacji i wahała się od 90,0 do 94,3% do 152 tygodnia.

Mediana oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza IBDQ (opis w aneksie 12.6) wynosiła 182 punkty w momencie włączenia do przedłużonej obserwacji i wahała się od 192 do 199 punktów do 152 tygodnia.

Podczas długofalowej obserwacji kolektomię wykonano u 2 chorych leczonych infliksymabem w dawce 10 mg/kg. Profil bezpieczeństwa infliksymabu był spójny z obserwowanym w badaniach ACT 1 i ACT 2. Nie obserwowano nowych, niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

Według autorów badania długoterminowe stosowanie infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przez okres do 3 dodatkowych lat jest skuteczne i dobrze tolerowane.

6.3.3 Porównanie z innymi komparatorami niż placebo

Badanie UC SUCCESS⁴² było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 62 ośrodkach. W publikacji z badania nie podano informacji o lokalizacji ośrodków. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej infliksymabem i azatiopryną (AZA) w porównaniu do monoterapii infliksymabem i monoterapii azatiopryną w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Do badania włączono łącznie 239 dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z brakiem odpowiedzi na standardowe leczenie kortykosteroidami lub kortykosteroidami w skojarzeniu z mesalazyną.

Chorych randomizowano do grup infliksymabu 5 mg/kg (N=79), azatiopryny (N=80) i terapii skojarzonej infliksymabem i azatiopryną (N=80). Chorzy w grupie infliksymabu otrzymywali infliksymab 5 mg/kg w tygodniach 0, 2, 6 i 14 oraz codziennie doustnie placebo. Chorzy oporni na leczenie w 8 tygodniu (poprawa oceny aktywności choroby w skali Mayo bez uwzględniania zmian endoskopowych o <1 pkt) otrzymali także infuzję placebo w tygodniach 8 i 10. Chorzy w grupie azatiopryny otrzymywali azatioprynę w dawce 2,5 mg/kg na dzień i infuzje placebo w tygodniach 0, 2 i 6. Chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie azatiopryną w 8 tygodniu podano infuzję placebo w tygodniu 14. Chorym, którzy nie odpowiedzieli na leczenie azatiopryną w tygodniu 8 (poprawa oceny aktywności choroby w skali Mayo bez uwzględniania zmian endoskopowych o <1 pkt) podano infuzję infliksymabu w tygodniach 8, 10 i 14 podczas stosowania azatiopryny.

W analizie przedstawiono jedynie ramiona infliksymabu i azatiopryny. Nie analizowano leczenia skojarzonego infliksymabem i azatiopryną.

Średni wiek chorych w grupach infliksymabu i azatiopryny wynosił odpowiednio 38,5 roku i 40,7 roku, a kobiety stanowiły odpowiednio 46% i 58%. Średni czas trwania choroby w grupie infliksymabu wynosił 6,3 roku, natomiast w grupie azatiopryny – 6,6 roku. Aktywność choroby w skali Mayo (opis skali w aneksie 12.4) oceniono na średnio 8,1 pkt w grupie infliksymabu i średnio 8,5 pkt w grupie azatiopryny. 10,3% chorych w grupie infliksymabu i 10,1% chorych w grupie azatiopryny stosowało wcześniej leki immunomodulujące. Kortykosteroidy na początku badania stosowało 39,7% i 34,2% chorych odpowiednio w grupach infliksymabu i azatiopryny.

Badanie UC SUCCESS według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania oceniono na 5 pkt. Opis randomizacji i zaślepienia, a także opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za wystarczający.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę badania UC SUCCESS wykluczonego z części właściwej analizy ze względu na porównanie z niewłaściwym komparatorem.

Tab. 62. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje, n
UC SUCCESS	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	62 ośrodki (brak danych o lokalizacji)	239	14+2 (0, 2, 6, 14, 16)	chorzy ≥ 18 r.ż.* z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg,** n=79 • AZA, n=80 • IFX 5 mg/kg/AZA,** n=80

IFX – infliksymab; AZA – azatiopryna; * po rozpoczęciu badania wiek zmieniono na ≥ 21 lat; ** infliksymab 5 mg/kg podawano w tygodniach: 0, 2, 6 i 14.

Tab. 63. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – cd.

Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
UC SUCCESS	Schering-Plough	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat (po rozpoczęciu badania wiek zmieniono na ≥ 21 lat); • umiarkowane do ciężkiego WZJG wg skali Mayo (odpowiednio 6-8 pkt i 9-10 pkt);* • WZJG potwierdzone w badaniu endoskopowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania; • niewystarczająca odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami lub glikokortykosteroidami w 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby przy odstawieniu GKS.** <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częściowa odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu;† • całkowita odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu;†† 	randomizacja centralna	H: brak opisu (domyślnie superiority dla porównania IFX/AZA vs IFX i IFX/AZA vs AZA)	<p>W grupie IFX, n (%): łącznie: 14 (18); w tym z powodu ZN: 7 (9)</p> <p>W grupie AZA, n (%): łącznie: 27 (34) w tym z powodu ZN: 11 (14)</p>

Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
		<p>skojarzeniu z mesalazyną w ciągu ostatnich 12 tygodni;</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych leczonych glikokortykosteroidami: stosowanie stałych dawek (co najmniej 30 mg prednizolonu lub ekwiwalentu) przez co najmniej 2 tygodnie; • brak wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF; • brak stosowania azatiopryny przez co najmniej 3 miesiące. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu rozległego, ciężkiego WZJG; • przeprowadzony ostatnio zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego, niedrożność jelit, zwężenie jelita grubego, wcześniejsza resekcja okrężnicy, udokumentowana dysplazja jelita grubego, przebyta gruźlica lub zakażenie ziarniakowe, zakażenie oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy; • aktywna infekcja wirusem 	<ul style="list-style-type: none"> • wygojenie śluzówki w 16 tygodniu; • zmiana aktywności choroby ocenianej w skali Mayo w 8 i 16 tygodniu;* • jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariuszy IBDQ† i SF-36‡§ w 8 i 16 tygodniu; • zdarzenia niepożądane. 			

Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
		zapalenia wątroby typu B lub C; <ul style="list-style-type: none"> • infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. <i>human immunodeficiency virus</i>); • choroby demielinizacyjne w wywiadzie; • toczeń rumieniowaty układowy; • choroba nowotworowa; • zastoinowa niewydolność serca; • przeszczepiony narząd. 				

WZJG – wrzodzące zapalenie jelita grubego; TNF - czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*); * opis skali w aneksie 12.4; ** ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) nie przekraczającej 1 punktu; † zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali częściowej Mayo (ocena 3 domen, bez uwzględniania zmian endoskopowych) o co najmniej 1 punkt; †† zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%; ‡ opis kwestionariusza w aneksie 12.6; ‡‡ opis kwestionariusza w aneksie 12.8.

Tab. 64. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu UC SUCCESS.

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata, średnia (SD)	Kobiety, n (%)	Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	Wcześniej stosowanie leków immunomodulujących, n (%)	Stosowanie kortykosteroidów na początku badania, n (%)	Ocena aktywności choroby w skali Mayo,* pkt, średnia (SD)
UC SUCCESS							
IFX 5 mg/kg	78	38,5 (12,7)	36 (46)	6,3 (6,5)	8 (10,3)	31 (39,7)	8,1 (1,4)
AZA	79	40,7 (13,2)	46 (58)	6,6 (7,8)	8 (10,1)	27 (34,2)	8,5 (1,4)

IFX – infliksymab; AZA – azatiopryna; * opis w aneksie 12.4.

W badaniu UC SUCCESS spośród 239 chorych randomizowanych u 6 chorych nie oceniono wyników dotyczących skuteczności poza wartością ocenianą na początku badania, natomiast 2 chorych nie otrzymało badanego leku. Skuteczność leczenia oceniano zatem u 231 chorych (*full analysis set*; w tym 77 chorych w grupie infliksymabu i 76 chorych w grupie azatiopryny), natomiast bezpieczeństwo – u 237 chorych (w tym 78 chorych w grupie infliksymabu i 79 chorych w grupie azatiopryny). 26 chorych w grupie azatiopryny nie odpowiedziało na leczenie w tygodniu 8 i otrzymało terapię ratunkową infliksymabem.

Remisja choroby (ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen nie przekraczającej 1 punktu) przy odstawieniu glikokortykosteroidów w 16 tygodniu występowała ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i azatiopryny (22,1% vs 23,7%, $p=0,813$). Zbliżone wyniki uzyskano także dla analizy, w której u chorych otrzymujących terapię ratunkową infliksymabem uwzględniono wyniki z 8 tygodnia obserwacji.

Wygojenie śluzówki (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) w 16 tygodniu występowało istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie azatiopryny (54,6% vs 36,8%, $p=0,028$).

Stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem częściowej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali częściowej Mayo [ocena 3 domen, bez uwzględniania zmian endoskopowych] o co najmniej 1 punkt) w 8 tygodniu (indukcja remisji) niż stosowanie azatiopryny (88,3% vs 65,8%, $p=0,002$).

Całkowita odpowiedź na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%) w 16 tygodniu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie azatiopryny (68,8% vs 50,0%, $p=0,018$).

W ciągu 16 tygodni ocena aktywności choroby w skali Mayo poprawiła się o 4,27 pkt (SD: 2,84) w grupie infliksymabu oraz o 3,00 pkt (SD: 3,45) w grupie azatiopryny. Poprawa oceny aktywności choroby była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych infliksymabem ($p=0,013$).

Częściowa ocena aktywności w skali Mayo (ocena 3 domen, bez uwzględniania zmian endoskopowych) w ciągu 8 tygodni poprawiła się o 3,52 pkt (SD: 2,25) w grupie infliksymabu oraz o 2,81 pkt (SD: 2,46) w grupie azatiopryny, natomiast w ciągu 16 tygodni – odpowiednio o 3,46 pkt (SD: 2,26) oraz o 2,34 pkt (SD: 2,70).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza IBDQ ani w średniej zmianie wyniku dla komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 w grupach infliksymabu i azatiopryny (w 8 tygodniu odpowiednio: 33,42 pkt vs 37,84 pkt, $p=0,539$ oraz 3,24 pkt vs 3,45 pkt, $p=0,422$; w 16

tygodniu odpowiednio: 38,55 pkt vs 32,51 pkt, $p=0,482$ oraz 4,10 pkt vs 4,13 pkt, $p=0,522$).

Tab. 65. Skuteczność w badaniu UC SUCCESS w 16 tygodniu (leczenie podtrzymujące).

	AZA n=76	IFX 5 mg/kg n=77
Remisja choroby w 16 tyg.*	23,7%	22,1%
Wygojenie śluzówki w 16 tyg.**	36,8%	54,6%
Częściowa odpowiedź na leczenie w 8 tyg.†	88,3%	65,8%
Całkowita odpowiedź na leczenie w 16 tyg.††	50,0%	68,8%
Zmian oceny aktywności choroby w skali Mayo do 16 tyg., średnia (SD), pkt	-3,00 (3,45)	-4,27 (2,84)
Zmian oceny częściowej aktywności choroby w skali Mayo do 8 tyg.,‡ średnia (SD), pkt	-2,81 (2,46)	-3,52 (2,25)
Zmian oceny częściowej aktywności choroby w skali Mayo do 16 tyg.,‡ średnia (SD), pkt	-2,34 (2,70)	-3,46 (2,26)
Zmiana oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza IBDQ do 8 tyg., średnia, pkt/N	37,84/50	33,42/53
Zmiana oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza IBDQ do 16 tyg., średnia, pkt/N	32,51/53	38,55/58
Zmiana oceny jakości życia przy pomocy komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 do 8 tyg., średnia, pkt/N	3,45/58	3,24/63
Zmiana oceny jakości życia przy pomocy komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 do 16 tyg., średnia, pkt/N	4,13/54	4,10/59

* ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen nie przekraczającej 1 punktu; ** ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt; † zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali częściowej Mayo (ocena 3 domen, bez uwzględniania zmian endoskopowych) o co najmniej 1 punkt; †† zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%; ‡ ocena 3 domen, bez uwzględniania zmian endoskopowych.

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu dane od 8 do 16 tygodnia zostały analizowane osobno ze względu na podanie infliksymabu części chorych w grupie azatiopryny. W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu do 8 tygodnia oraz od 8 do 16 tygodnia.

Tab. 66. Zdarzenia niepożądane w badaniu UC SUCCESS do 8 tygodnia (indukcja remisji).

	AZA n=79	IFX 5 mg/kg n=78
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	41 (52)	26 (33)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	6 (8)	2 (3)

	AZA n=79	IFX 5 mg/kg n=78
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	6 (8)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% chorych w którejkolwiek z grup, n (%)		
Ból brzucha	4 (5)	3 (4)
Ból górnej części brzucha	4 (5)	0 (0)
Anemia	4 (5)	3 (4)
Zmęczenie	4 (5)	0 (0)
Ból głowy	8 (10)	4 (5)
Nudności	10 (13)	1 (1)
Gorączka	3 (4)	5 (6)
Wymioty	6 (8)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, n (%)		
Zdarzenia dotyczące wątroby i dróg żółciowych	13 (16)	3 (4)
Zdarzenia związane z infuzją	1 (1)	0 (0)
Ciężkie infekcje	1 (1)	1 (1)

Tab. 67. Zdarzenia niepożądane w badaniu UC SUCCESS od 8 do 16 tygodnia (leczenie podtrzymujące).

	AZA n=42	AZA -> IFX/AZA n=20	IFX 5 mg/kg n=74
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	11 (26)	7 (35)	22 (30)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	1 (2)	3 (15)	3 (4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	0 (0)	1 (5)	4 (5)
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% chorych w którejkolwiek z grup, n (%)			
Ból stawów	3 (7)	0 (0)	2 (3)
Aspergiloza	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Dyskomfort w klatce piersiowej	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Krwotok spojówkowy	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Nadwrażliwość na lek	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Duszność	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Leukopenia	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	0 (0)	1 (5)	1 (1)
Bolesne wypróżnianie	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Ból kończyn	2 (5)	0 (0)	0 (0)

	AZA n=42	AZA -> IFX/AZA n=20	IFX 5 mg/kg n=74
Gorączka	0 (0)	1 (5)	2 (3)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	0 (0)	1 (5)	4 (5)

Autorzy badania nie przedstawili osobnych wniosków dla porównania monoterapii infliksymabem z monoterapią azatiopryną. W badaniu wykazano, że leczenie skojarzone infliksymabem i azatiopryną w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF było bardziej skuteczne w kontekście osiągnięcia remisji choroby przy odstawieniu glikokortykosteroidów w 16 tygodniu niż stosowanie monoterapii infliksymabem lub azatiopryną. Leczenie skojarzone powodowało istotnie lepsze wygojenie śluzówki niż stosowanie monoterapii azatiopryną.

7 Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci

7.1 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności stosowania infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oceniano na podstawie wyników 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego (Hyams 2012⁴³).

Do badania włączono 60 chorych, którym podano infliksymab 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji; nierandomizowana faza badania).

Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu (N=45) byli randomizowani do grup:

- infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni (N=22) lub
- infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni (N=23).

Skuteczność w badaniu oceniano w tygodniach: 8 (nierandomizowana faza badania, indukacja remisji), 30 i 54 (faza randomizowana, leczenie podtrzymujące).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- remisja choroby;
- wygojenie śluzówki;
- ocena aktywności choroby;
- stosowana dawka glikokortykosteroidów.

Wyniki uzyskane w badaniu Hyams 2012 zebrano w poniższej tabeli.

W badaniu analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Dla parametrów NNT podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Dla odnalezionego badania nie analizowano czynników predykcyjnych remisji choroby.

Tab. 68. Analiza skuteczności w randomizowanej fazie badania Hyams 2012: IFX q8w vs IFX q12w.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Remisja choroby w skali PUCAI* w 30 tyg., n (%) / N	Remisja choroby w 54 tyg., n (%) / N	Remisja choroby przy odstawieniu GKS w 30 tyg., n (%) / N	Remisja choroby przy odstawieniu GKS w 54 tyg., n (%) / N
Hyams 2012					
IFX q8w	22	8 (40,0)/20	8 (38,1)/21	5 (41,7)/12	5 (38,5)/13
IFX q12w	23	4 (19,0)/21	4 (18,2)/22	1 (7,7)/13	0 (0)/13

IFX – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni; PUCAI – *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*; GKS – glikokortykosteroidy; * ocena aktywności choroby w skali PUCAI wynosząca ≤ 10 punktów (opis skali w aneksie 12.9).

7.1.1 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie w badaniu Hyams 2012 zdefiniowano jako zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny.

Indukcja remisji

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) odpowiedź na leczenie obserwowano u 73,3% chorych (44/60).

Liczba chorych randomizowanych różni się od liczby chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie ze względu na fakt, że: 1 chory z odpowiedzią na leczenie został uznany za nie mającego odpowiedzi na leczenie z powodu nieskuteczności leczenia, 1 chory z brakiem odpowiedzi na leczenie został nieprawidłowo uznany za mającego odpowiedź na leczenie, 1 chory z odpowiedzią na leczenie nie został randomizowany i został wykluczony z badania z powodów administracyjnych.

7.1.2 Remisja choroby

Remisję choroby ocenianą w skali Mayo w badaniu Hyams 2012 zdefiniowano jako ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) nie przekraczającej 1 punktu.

Remisję choroby ocenianą w skali PUCAI w badaniu Hyams 2012 zdefiniowano jako ocena aktywności choroby w skali PUCAI wynosząca ≤ 10 punktów.

Indukcja remisji

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) remisję choroby ocenianą w skali Mayo obserwowano u 40% chorych (24/60), natomiast remisję choroby ocenianą w skali PUCAI – u 33,3% chorych (17/51).

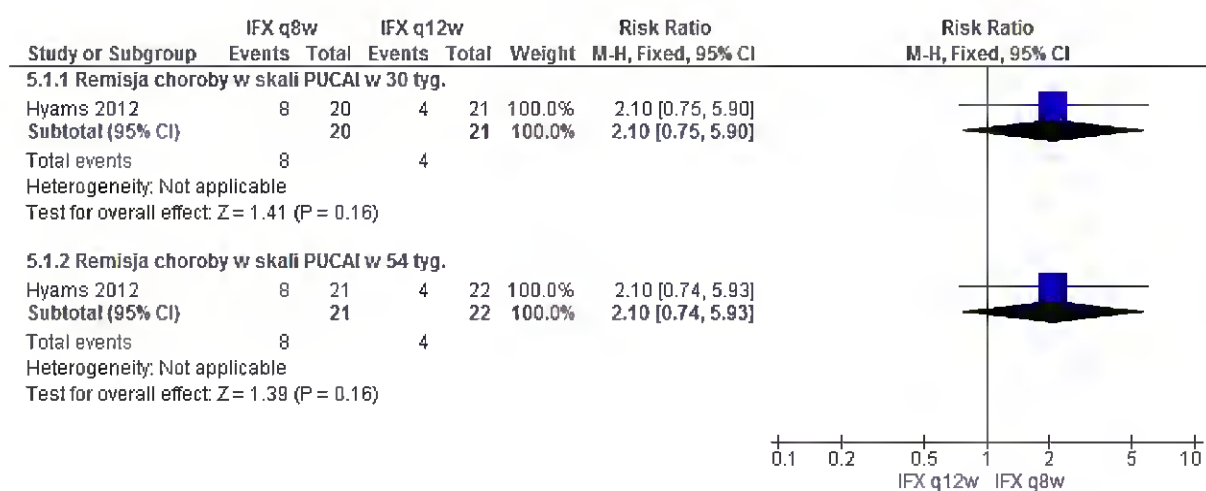
Leczenie podtrzymujące

Remisja choroby oceniana w skali PUCAI w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała częściej w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=2,10 [95%CI: 0,75; 5,90], p=ns; RD=0,21 [95%CI: -0,06; 0,48], p=ns; NNT_{30 tyg.}=na oraz RR=2,10 [95%CI: 0,74; 5,93], p=ns; RD=0,20 [95%CI: -0,06; 0,46], p=ns; NNT_{54 tyg.}=na).

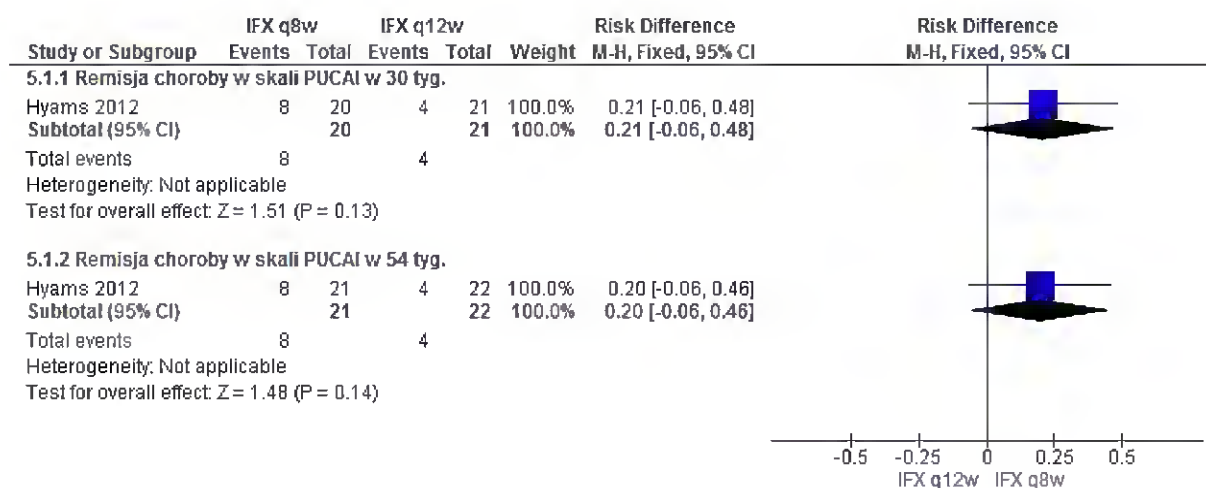
Tab. 69. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Remisja choroby w skali PUCAI w 30 tyg.	1	20/21	2,10 [0,75; 5,90]	ns	0,21 [-0,06; 0,48]	ns	na
Remisja choroby w skali PUCAI w 54 tyg.	1	21/22	2,10 [0,74; 5,93]	ns	0,20 [-0,06; 0,46]	ns	na

Ryc. 38. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI (RR).



Ryc. 39. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI (RD).



7.1.3 Remisja choroby przy odstawieniu GKS

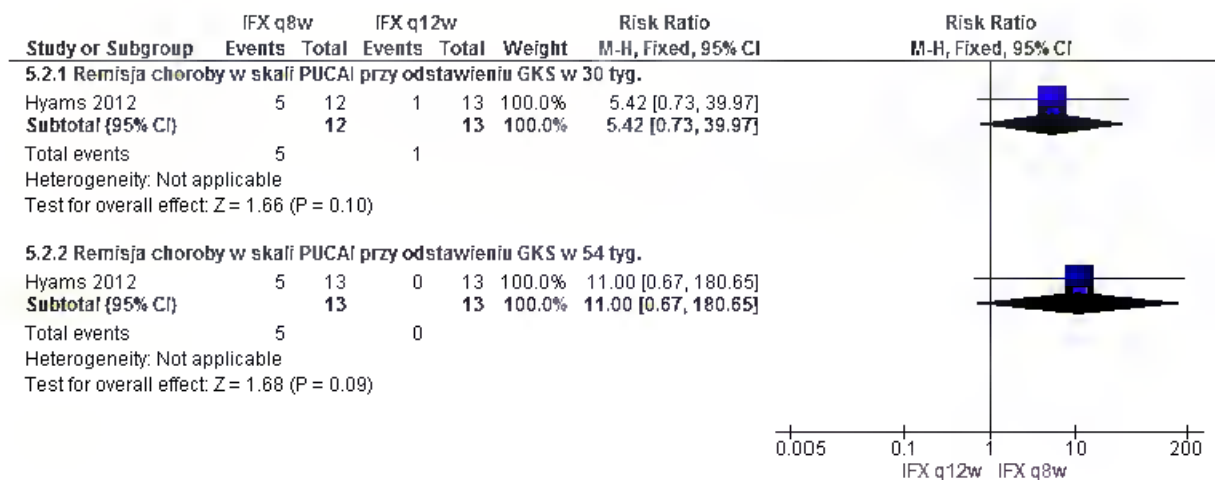
Leczenie podtrzymujące

Remisja choroby oceniana w skali PUCAI przy odstawieniu glikokortykosteroidów w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała częściej w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametrów RD [odpowiednio: RR=5,42 [95%CI: 0,73; 39,97], p=ns; RD=0,34 [95%CI: 0,03; 0,65], p=0,03; NNT_{30 tyg.}=3 [95%CI: 2; 40] oraz RR=11,00 [95%CI: 0,67; 180,65], p=ns; RD=0,38 [95%CI: 0,11; 0,66], p=0,006; NNT_{54 tyg.}=3 [95%CI: 2; 10]].

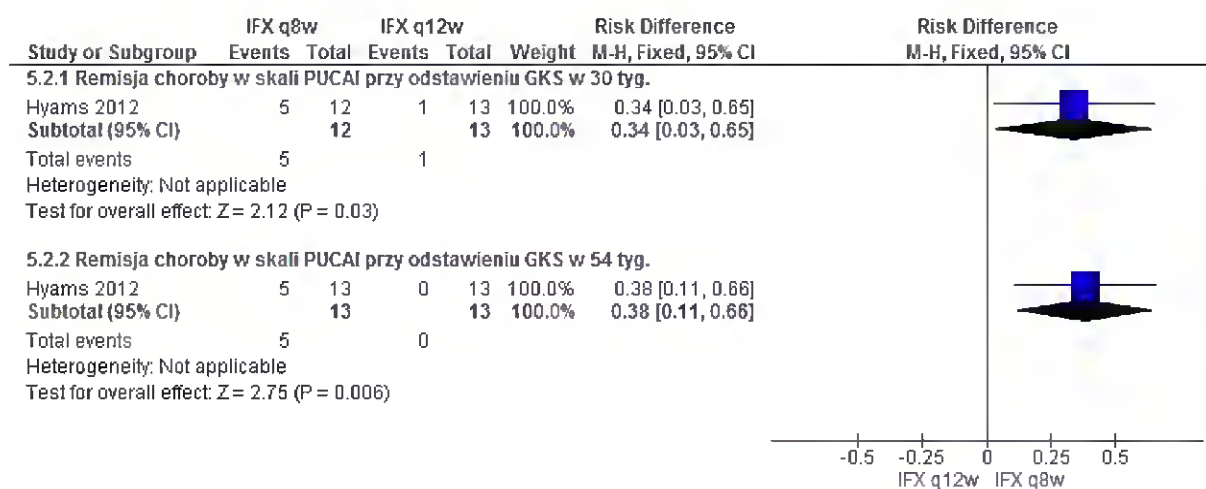
Tab. 70. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI przy odstawieniu GKS.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Remisja choroby w skali PUCAI przy odstawieniu GKS w 30 tyg.	1	12/13	5,42 [0,73; 39,97]	ns	0,34 [0,03; 0,65]	0,03	3 [2; 40]
Remisja choroby w skali PUCAI przy odstawieniu GKS w 54 tyg.	1	13/13	11,00 [0,67; 180,65]	ns	0,38 [0,11; 0,66]	0,006	3 [2; 10]

Ryc. 40. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI przy odstawieniu GKS (RR).



Ryc. 41. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI przy odstawieniu GKS (RD).



7.1.4 Wygojenie śluzówki

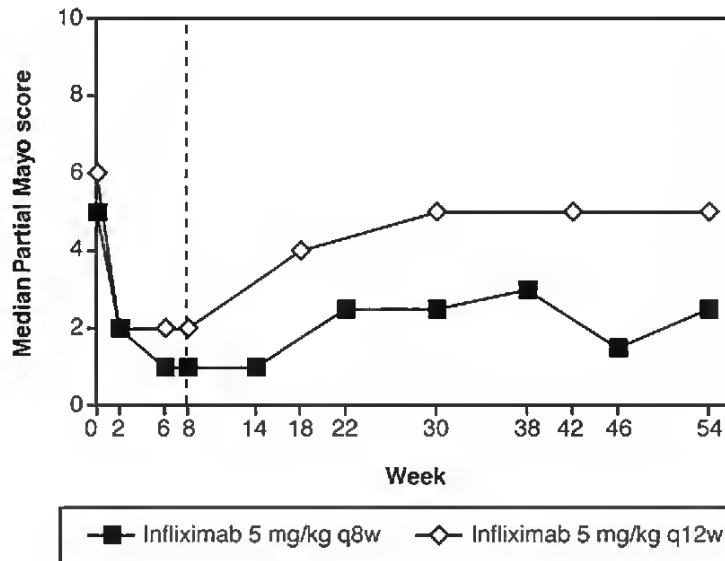
Wygojenie śluzówki w badaniu Hyams 2012 zdefiniowano jako ocenę aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt.

Indukcja remisji

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) wygojenie śluzówki obserwowano u 68,3% chorych (41/60).

7.1.5 Ocena aktywności choroby

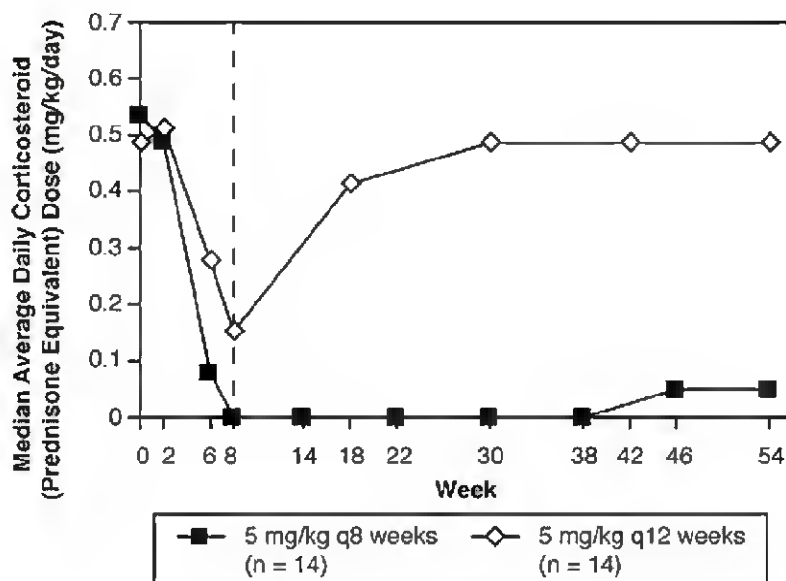
W badaniu Hyams 2012 raportowano częściową ocenę aktywności choroby w skali Mayo zdefiniowaną jako ocena 3 domen. W publikacji z badania nie podano jednak wartości liczbowych dla obu grup (infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni). Dostępne były jedynie dane w postaci wykresu. W grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni obserwowano utrzymywanie się redukcji oceny w skali Mayo uzyskanej w 8 tygodniu, natomiast w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni – wzrost redukcji mediany oceny aktywności choroby w skali Mayo uzyskanej w 8 tygodniu do poziomu uzyskanego przed zastosowaniem leczenia infliksymabem (patrz poniższy rysunek).

Ryc. 42. Mediany częściowej ocena aktywności choroby w skali Mayo raportowanej w badaniu Hyams 2012.

7.1.6 Dawka GKS

W badaniu Hyams 2012 raportowano dawki glikokortykosteroidów stosowane przez chorych w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni. W publikacji z badania nie podano jednak wartości liczbowych dla obu grup, dostępne były jedynie dane w postaci wykresu. W grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni obserwowano utrzymywanie się redukcji dawki glikokortykosteroidów uzyskanej w 8 tygodniu, natomiast w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni – wzrost redukcji dawki glikokortykosteroidów uzyskanej w 8 tygodniu do poziomu uzyskanego przed zastosowaniem leczenia infliksymabem (patrz poniższy rysunek).

Ryc. 43. Mediany dawek glikokortykosteroidów raportowane w badaniu Hyams 2012.



7.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oceniano na podstawie wyników 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego (Hyams 2012).

Do badania włączono 60 chorych, którym podano infliksymab 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji; nierandomizowana faza badania). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu (N=45) byli randomizowani do grup infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni (N=22) lub infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni (N=23) w ramach leczenia podtrzymującego.

Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w 54 tygodniu (najdłuższy możliwy horyzont czasowy obserwacji, uwzględniający fazę nierandomizowaną i randomizowaną badania).

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Infliksymab (Inflixtra®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2015).

Odnalezione oświadczenia i komunikaty EMA, FDA i URPL związane z bezpieczeństwem infliksymabu przedstawiono w rozdz. 6.2.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;

- infekcje;
- ciężkie infekcje;
- reakcje poinfuzyjne;
- kolektomia;
- obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko dwuniciowemu DNA.

Wyniki uzyskane w badaniu Hyams 2012 zebrano w poniższej tabeli.

W badaniach analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) zdefiniowanej jako populacja wszystkich chorych biorących udział w badaniu.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Analizę odsetków chorych, którzy przerwali leczenie lub badanie przedstawiono w rozdz. 5.2.5.2.

Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hyams 2012: IFX q8w vs IFX q12w.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Pogorszenie WZJG, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Pogorszenie WZJG powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Infekcje, n (%)
Hyams 2012							
IFX q8w	22	22 (100)	8 (36,4)	4 (18,2)	3 (13,6)	1 (4,5)	13 (59,1)
IFX q12w	23	23 (100)	15 (65,2)	5 (21,7)	6 (26,1)	6 (26,1)	14 (60,9)

IFX – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni.

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hyams 2012: IFX q8w vs IFX q12w – cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ciężkie infekcje, n (%)	Reakcje poinfuzyjne, n (%)	Kolektomia, n (%)	Obecność przeciwciał przeciwdądrowych, n (%) / N	Obecność przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA, n (%) / N
Hyams 2012						
IFX q8w	22	3 (13,6)	4 (18,2)	1 (4,5)	6 (33,3) / 18	2 (10,5) / 19
IFX q12w	23	3 (13,0)	3 (13,0)	2 (8,7)	3 (15,0) / 20	0 (0) / 20

IFX – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*).

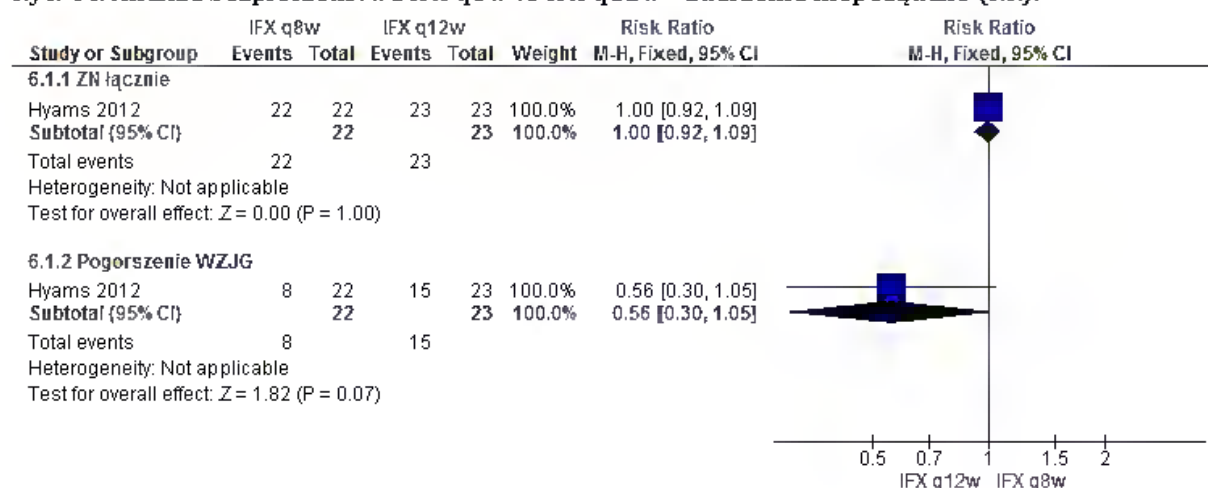
7.2.1 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,00 [95%CI: 0,92; 1,09], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na). W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występowało częściej niż w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR=0,56 [95%CI: 0,30; 1,05], p=ns; RD=-0,29 [95%CI: -0,57; -0,01], p=0,04; NNH_{54 tyg.}=na).

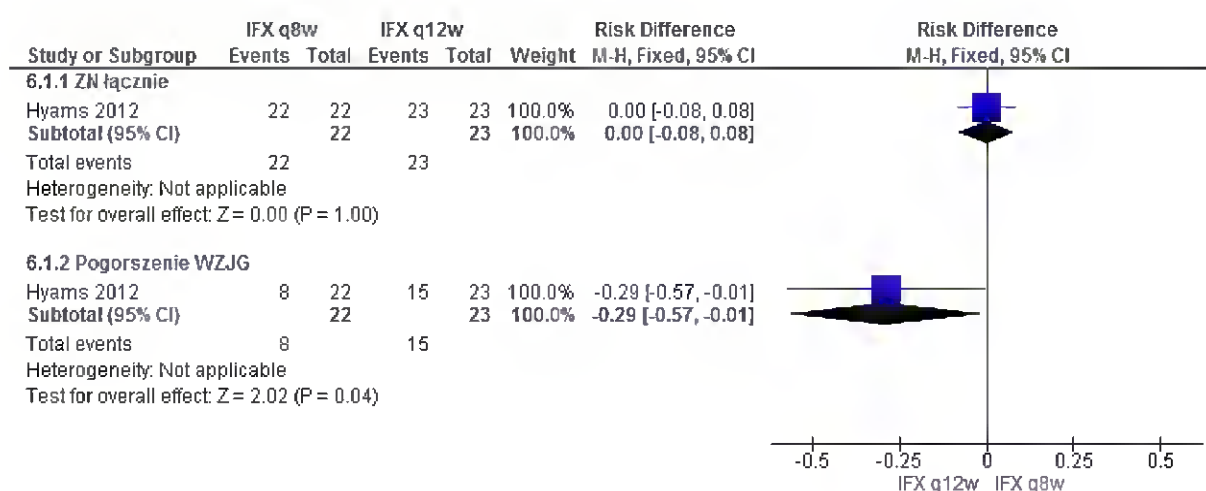
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane.

	Liczba badań	N _i /N _x	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	1	22/23	1,00 [0,92; 1,09]	ns	0,00 [-0,08; 0,08]	ns	na
Pogorszenie WZJG	1	22/23	0,56 [0,30; 1,05]	ns	-0,29 [-0,57; -0,01]	0,04	na

Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane (RD).



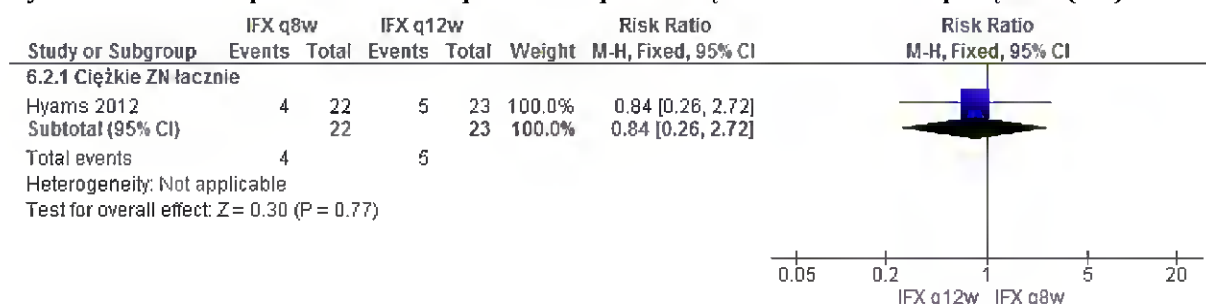
7.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,84 [95%CI: 0,26; 2,72], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,27; 0,20], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na).

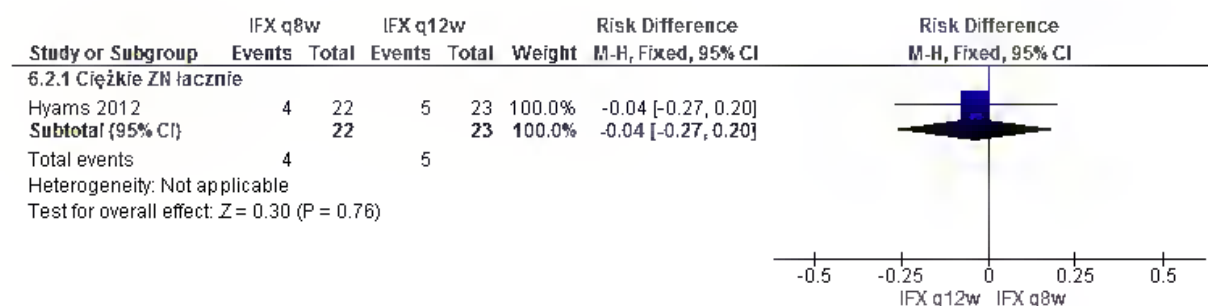
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie zdarzenia niepożądane.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN	1	22/23	0,84 [0,26; 2,72]	ns	-0,04 [-0,27; 0,20]	ns	na

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w - ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



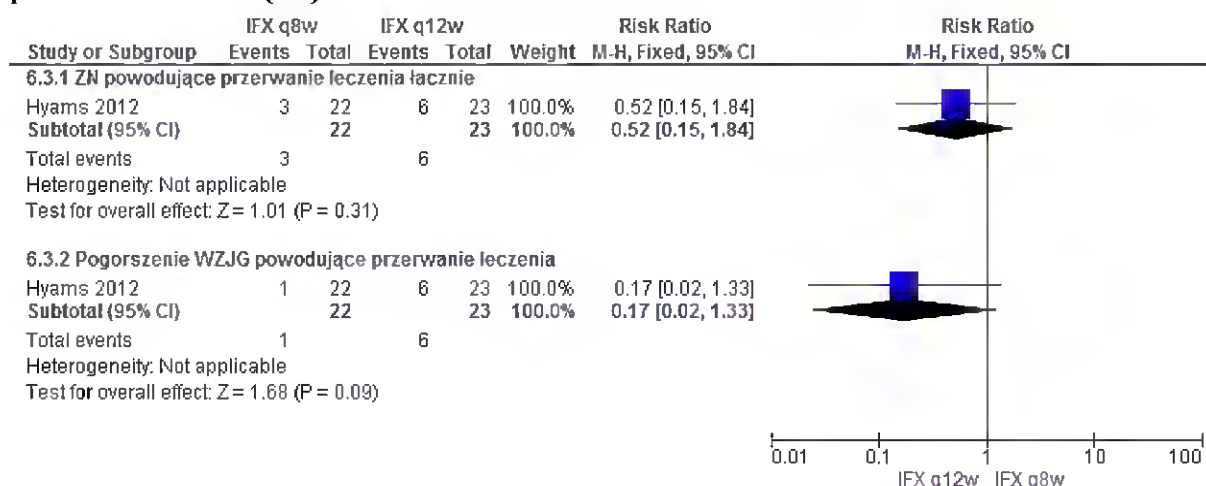
7.2.3 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,52 [95%CI: 0,15; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,35; 0,11], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na). W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powodujące przerwanie leczenia występowało częściej niż w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR=0,17 [95%CI: 0,02; 1,33], p=ns; RD=-0,22 [95%CI: -0,41; -0,02], p=0,03; NNH_{54 tyg.}=na).

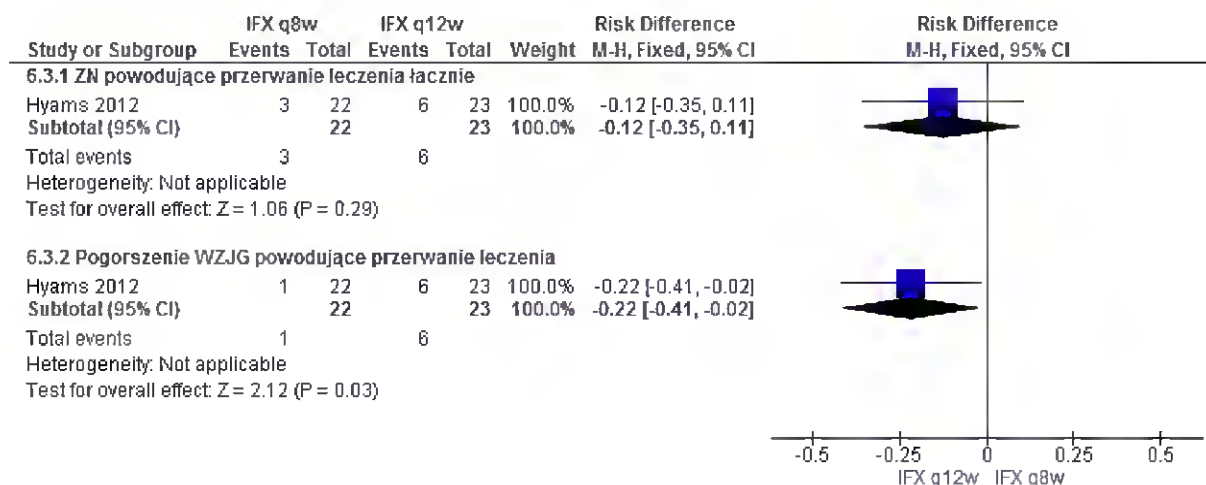
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	22/23	0,52 [0,15; 1,84]	ns	-0,12 [-0,35; 0,11]	ns	na
Pogorszenie WZJG powodujące przerwanie leczenia	1	22/23	0,17 [0,02; 1,33]	ns	-0,22 [-0,41; -0,02]	0,03	na

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).



Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



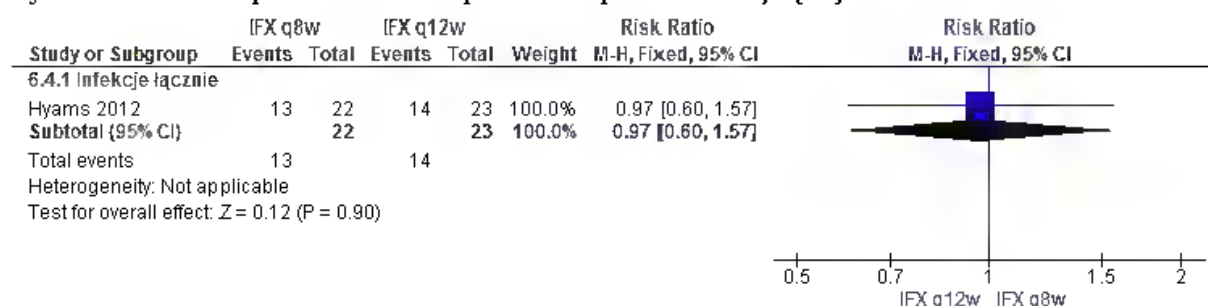
7.2.4 Infekcje

Częstość występowania infekcji była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,97 [95%CI: 0,60; 1,57], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,30; 0,27], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na).

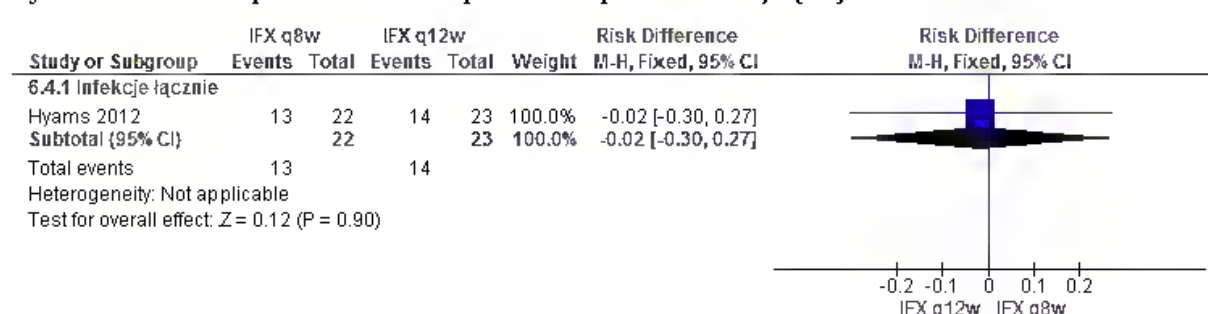
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – infekcje.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Infekcje łącznie	1	22/23	0,97 [0,60; 1,57]	ns	-0,02 [-0,30; 0,27]	ns	na

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – infekcje (RR).



Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – infekcje (RD).



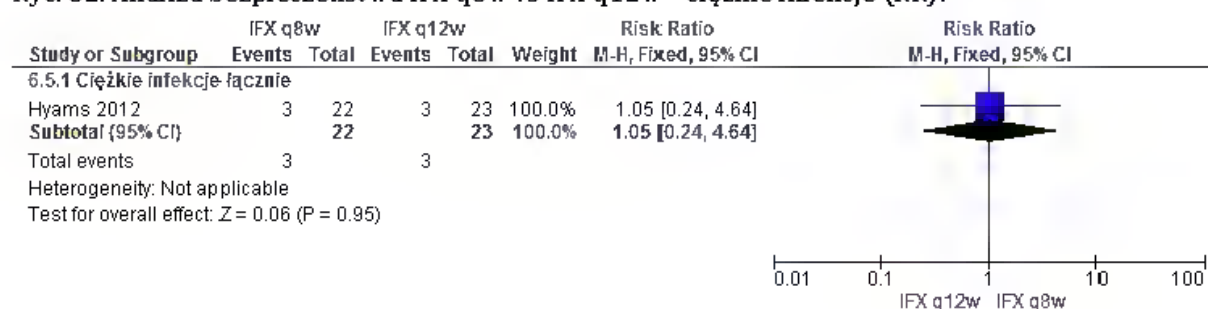
7.2.5 Ciężkie infekcje

Ciężkie infekcje występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymbabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,05 [95%CI: 0,24; 4,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,19; 0,20], p=ns; NNH_{54tyg.}=na).

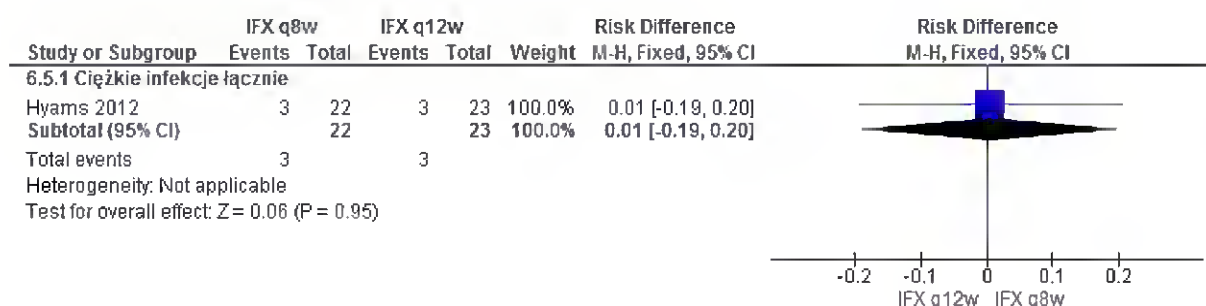
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie infekcje.

	Liczba badań	N _i /N _x	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie infekcje łącznie	1	22/23	1,05 [0,24; 4,64]	ns	0,01 [-0,19; 0,20]	ns	na

Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie infekcje (RR).



Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie infekcje (RD).



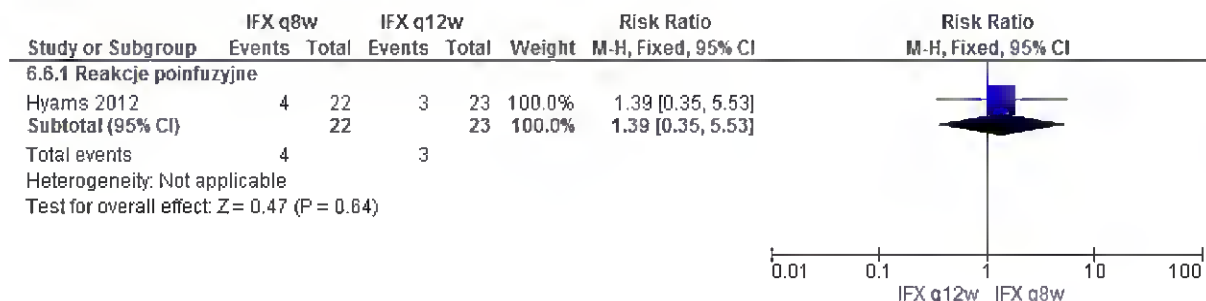
7.2.6 Reakcje poinfuzyjne

Częstość występowania reakcji poinfuzyjnych była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,39 [95%CI: 0,35; 5,53], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,16; 0,26], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na).

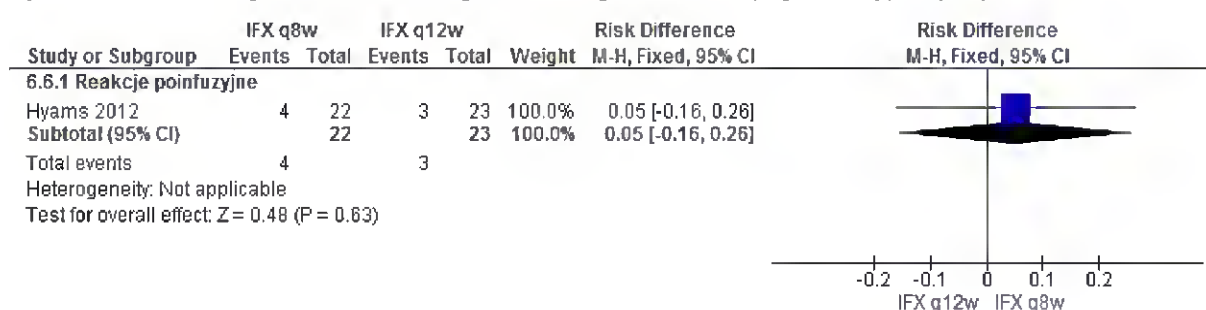
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – reakcje poinfuzyjne.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Reakcje poinfuzyjne	1	22/23	1,39 [0,35; 5,53]	ns	0,05 [-0,16; 0,26]	ns	na

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – reakcje poinfuzyjne (RR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – reakcje poinfuzyjne (RD).



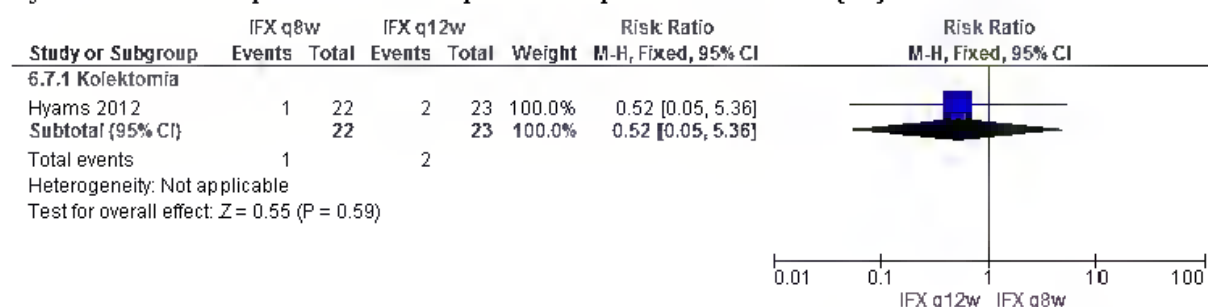
7.2.7 Kolektomia

Kolektomia występowała ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,52 [95%CI: 0,05; 5,36], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,19; 0,10], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na).

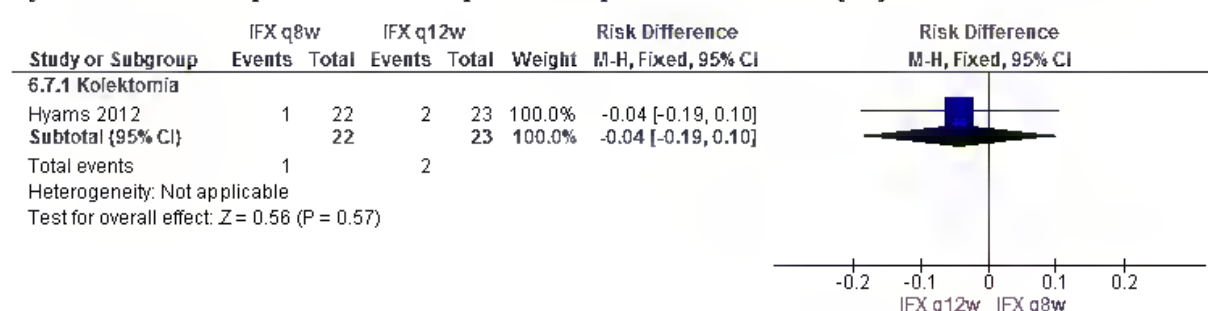
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – kolektomia.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Kolektomia	1	22/23	0,52 [0,05; 5,36]	ns	-0,04 [-0,19; 0,10]	ns	na

Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – kolektomia (RR).



Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – kolektomia (RD).



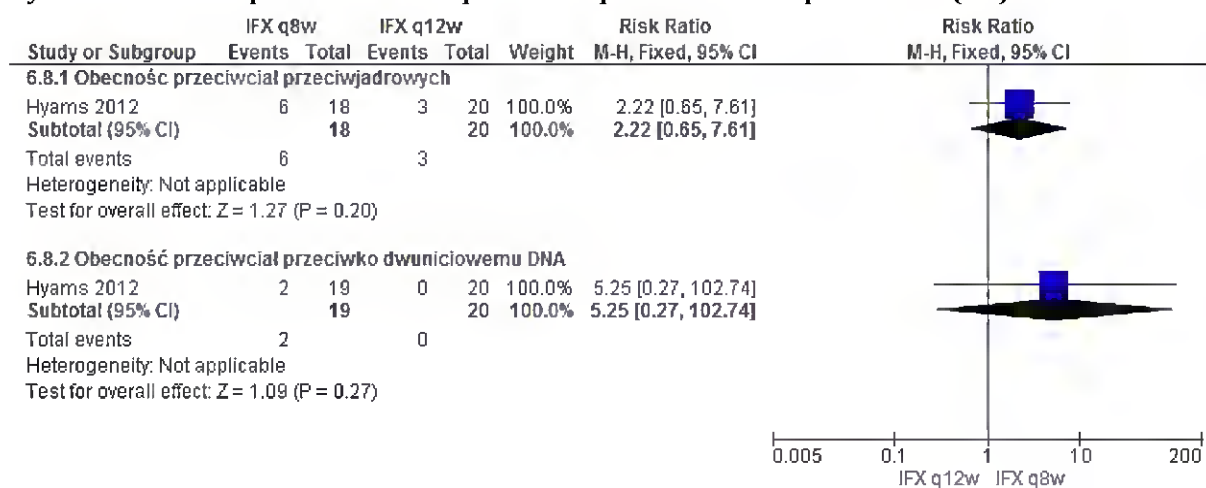
7.2.8 Obecność przeciwciał

Częstość występowania przeciwciał przeciwdrdowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA była porównywalna w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (odpowiednio: RR=2,22 [95%CI: 0,65; 7,61], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,08; 0,45], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na oraz RR=5,25 [95%CI: 0,27; 102,74], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,05; 0,26], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na).

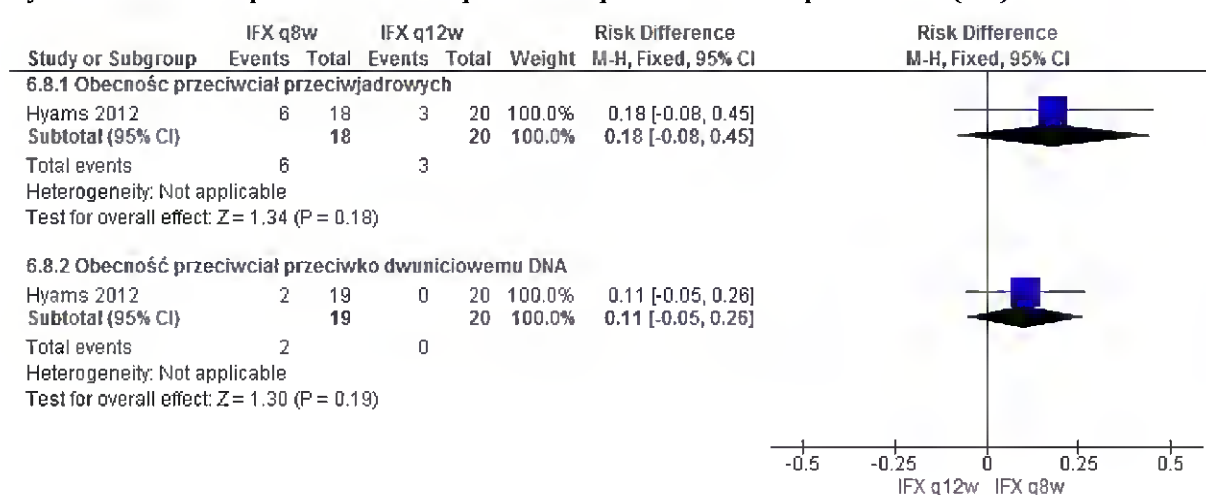
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – obecność przeciwciał.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obecność przeciwciał przeciwdziałających	1	18/20	2,22 [0,65; 7,61]	ns	0,18 [-0,08; 0,45]	ns	na
Obecność przeciwciał przeciwniciowemu DNA	1	19/20	5,25 [0,27; 102,74]	ns	0,11 [-0,05; 0,26]	ns	na

Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – obecność przeciwciał (RR).



Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – obecność przeciwciał (RD).



8 Ograniczenia

Ze względu na brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznego analizowanego problemu decyzyjnego, a więc porównania:

- infliksymab w leczeniu podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w populacji chorych dorosłych z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- infliksymab w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym w populacji chorych dorosłych z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- infliksymab w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym w populacji dzieci i młodzieży z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,

w analizie uwzględniono wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu (indukcja remisji lub leczenie podtrzymujące) w umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji chorych dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią choroby i/lub ciężkim rzutem (ang. *acute exacerbation*) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowiła przedmiotu analizy.

Ze względu na brak oddzielnego przedstawienia wyników randomizowanych badań klinicznych w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, w analizie przedstawiono jedynie wyniki łącznie dla populacji chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej (zarówno u chorych dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży), co jest ograniczeniem analizy. Tym bardziej nie odnaleziono badań dla postaci ciężkiej, w której porównano przerwanie leczenia infliksymabem po uzyskaniu remisji z kontynuacją leczenia infliksymabem.

Mając na uwadze precyzyjnie zdefiniowany problem decyzyjny, jako konsekwencja wnioskowanego wskazania refundacyjnego, ograniczenie danych było zgodne z pierwotnymi oczekiwaniami.

W populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab. W jedynym odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym porównywano dwa schematy dawkowania infliksymabu. Brak porównania z placebo lub innym komparatorem powoduje, że wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży jest ograniczone. Metodyka badania ze względów etycznych została jednak zaakceptowana przez *Committee for Medicinal Products for Human Use*.

Brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznie analizowanego problemu decyzyjnego stanowi istotne ograniczenie analizy, jednak należy zaznaczyć, że badania randomizowane stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych klinicznych o skuteczności analizowanej terapii. Wnioskowanie o skuteczności terapii na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności może być obarczone błędem i nie było przedmiotem analizy.

Ostatecznie do części właściwej analizy dla populacji chorych dorosłych włączono 2 randomizowane badania kliniczne ACT 1 i ACT 2 (10 publikacji pełnotekstowych), natomiast do części właściwej analizy dla populacji dzieci i młodzieży – jedno randomizowane badanie kliniczne (Hyams 2012; 2 publikacje pełnotekstowe).

Badania Probert 2003, z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu 5 mg/kg w ramach terapii indukcyjnej, nie włączono do metaanaliz. W badaniu chorym, u których nie obserwowano remisji choroby po 2 podaniach (infliksymabu lub placebo), podawano infliksymab w dawce 10 mg/kg w tygodniu 6 (niezaślepiena faza badania). Wyniki badania dostarczają jednak dodatkowych dowodów naukowych dotyczących stosowania infliksymabu w terapii indukcyjnej i zostały przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono także wyniki dla populacji chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych w horyzoncie czasowym 54 tygodnie (badania ACT 1 i ACT 2 lub obserwacja chorych po zakończeniu badania, publikacja Sandborn 2009), wyniki długofalowej obserwacji badań ACT 1 i ACT 2 przez okres do 3 dodatkowych lat (publikacja Reinisch 2012) oraz wyniki badań porównujących stosowanie infliksymabu z komparatorem innym niż placebo (1 badanie randomizowane UC SUCCESS).

Dla częściowej oceny aktywności choroby w skali Mayo oraz analizy dawek glikokortykosteroidów stosowanych przez chorych w grupie infliksymabu i placebo w badaniach ACT 1 i ACT 2 nie przeprowadzono metaanaliz z powodu braku podanych wartości średnich i odchyłeń standardowych w publikacji z badań. Mediany częściowej aktywności choroby w skali Mayo oraz dawek glikokortykosteroidów wraz z przedziałami międzykwartylowymi raportowane w tygodniach 0, 2, 6, 8 i 30 w obu badaniach oraz w tygodniu 54 w badaniu ACT 1 przedstawiono w ramach tabelarycznego zestawienia wyników dotyczących skuteczności.

W publikacji z badań ACT 1 i ACT 2 podano jedynie odsetki chorych, u których wystąpiły odpowiedź na leczenie lub remisja choroby utrzymujące się w tyg. 8 i 30 oraz 8, 30 i 54. Do obliczenia liczby chorych przyjęto liczebność populacji ITT.

W badaniu Hyams 2012 chorym podano infliksymab 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji; nierandomizowana faza badania). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu byli randomizowani do grup infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni lub infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego. Brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych

kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab w populacji dzieci i młodzieży stanowi ograniczenie analizy.

W badaniu Hyams 2012 proces randomizacji w badaniu był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym dla większości ocenianych parametrów była zbliżona. Jednakże u chorych otrzymujących infliksymab co 8 tygodni czas trwania choroby oraz czas trwania objawów choroby były dłuższe niż u chorych otrzymujących infliksymab co 12 tygodni (odpowiednio: 1,8 roku vs 1,1 roku oraz 5,5 mies. vs 2,0 mies.).

W badaniu Hyams 2012 nie wszystkie spośród analizowanych punktów końcowych były oceniane w randomizowanej fazie badania, a więc dla leczenia podtrzymującego infliksymabem. Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w 54 tygodniu (najdłuższy możliwy horyzont czasowy obserwacji, uwzględniający fazę nierandomizowaną i randomizowaną badania).

W publikacji z badania Hyams 2012 nie podano wartości liczbowych dla oceny aktywności choroby i stosowanych dawek glikokortykosteroidów. Dostępne były jedynie dane w postaci wykresu.

Wyniki badania UC SUCCESS powinny być traktowane z ostrożnością ze względu na możliwość zastosowania terapii ratującej infliksymabem u chorych w grupie azatiopryny, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 8 tygodniu.

W niniejszej analizie nie uwzględniono danych oraz badań klinicznych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, gdyż ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ich wiarygodność może być obniżona.

Do przeglądu opracowań wtórnych włączono opracowania opublikowane w ciągu 2 ostatnich lat (2014-2015) z uwagi na fakt, iż będą one stanowić najbardziej aktualne źródło danych dotyczących analizowanej interwencji.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, co wskazuje na rzetelność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

9 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Do części właściwej analizy dla populacji chorych dorosłych włączono 2 randomizowane badania kliniczne ACT 1 i ACT 2 (10 publikacji pełnotekstowych), natomiast do części właściwej analizy dla populacji dzieci i młodzieży – jedno randomizowane badanie kliniczne (Hyams 2012; 2 publikacje pełnotekstowe).

Badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badań ACT 1 i ACT 2 oceniono na 5 pkt. W publikacji z badań ACT 1 i ACT 2 nie umieszczono opisu metody zaślepienia oraz szczegółowego opisu metod randomizacji, ale dane te odnaleziono w aneksie do raportu recenzowanego przez NICE w podobnym problemie decyzyjnym.⁴⁴ Jakość badania Hyams 2012 oceniono na 3 pkt. Krytyczna ocena badania wynikała z braku zaślepienia.

Do badań włączonych do części właściwej analizy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu włączono łącznie 728 chorych dorosłych (242 chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg) oraz 60 dzieci i młodzieży (60 chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg w ramach terapii indukcyjnej w nierandomizowanej fazie badania i 22 chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg podawanym co 8 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego w fazie randomizowanej).

W badaniach ACT 1 i ACT 2 wykazano, że stosowanie infliksymabu w leczeniu indukcyjnym (3 podania infliksymabu) związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem odpowiedzi na leczenie (RR=2,02 [95%CI: 1,65; 2,46], $p<0,00001$), remisji choroby (RR=3,54 [95%CI: 2,36; 5,31], $p<0,00001$) i wygojenia słuzówki (RR=1,89 [95%CI: 1,54; 2,32], $p<0,00001$) niż stosowanie placebo. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania odpowiedzi na leczenie w subpopulacjach chorych steroidoopornych i niesteroidoopornych (odpowiednio: RR=1,94 [95%CI: 1,36; 2,78], $p=0,003$; oraz RR=2,05 [95%CI: 1,62; 2,60], $p<0,00001$). Stosowanie infliksymabu związane było także z istotnie statystycznie większymi odsetkami chorych, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza IBDQ oraz sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 w porównaniu do obserwowanych w grupie placebo (IBDQ zmiana >16 pkt: 69,7% vs 49,6%, zmiana >32 pkt: 56,8% vs 32,6%; komponenta fizyczna SF-36 zmiana >3 pkt: 62,0% vs 40,6%, zmiana >5 pkt: 51,2% vs 32,4%; komponenta psychiczna SF-36 zmiana >3 pkt: 48,8% vs 34,0%, zmiana >5 pkt: 40,9% vs 29,9%).

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 dotycząca leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (ocena w 30 tygodniu) wykazała, że u chorych leczonych infliksymabem istotnie statystycznie częściej obserwowano odpowiedź na leczenie (RR=1,78 [95%CI: 1,40; 2,26], $p<0,00001$), odpowiedź na leczenie utrzymującą się w 8 i 30 tygodniu (RR=2,34 [95%CI: 1,75; 3,13], $p<0,00001$), remisję choroby (RR=2,27 [95%CI: 1,56; 3,30], $p<0,0001$), remisję choroby utrzymującą się w 8 i 30 tygodniu (RR=3,56 [95%CI: 1,98; 6,39], $p<0,0001$), remisję choroby przy przerwaniu stosowania glikokortykosteroidów (RR=3,05 [95%CI: 1,54; 6,04], $p=0,001$) oraz wygojenie śluzówki (RR=1,76 [95%CI: 1,38; 2,24], $p<0,00001$).

Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu ACT 1 dla oceny leczenia indukcyjnego i podtrzymującego w 54 tygodniu (odpowiedź na leczenie: RR=2,29 [95%CI: 1,52; 3,45], $p<0,0001$; odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 8, 30 i 54 tygodniu: RR=2,76 [95%CI: 1,69; 4,53], $p<0,0001$; remisja choroby: RR=2,10 [95%CI: 1,31; 3,36], $p=0,002$; remisja choroby utrzymująca się w 8, 30 i 54 tygodniu: RR=3,00 [95%CI: 1,40; 6,41], $p=0,005$; remisja choroby przy przerwaniu stosowania glikokortykosteroidów: RR=2,90 [95%CI: 1,29; 6,53], $p=0,01$; wygojenie śluzówki: RR=2,50 [95%CI: 1,63; 3,83], $p<0,0001$).

Poprawa jakości życia oceniana przy pomocy kwestionariusza IBDQ (łącna ocena) od początku badania do 30 tygodnia (badania ACT 1 i ACT 2) i 54 tygodnia (badanie ACT 1) była istotnie statystycznie większa w grupie infliksymabu niż w grupie placebo ($p<0,001$ zarówno dla 30 tyg., jak i 54 tyg.), jednak w publikacji nie podano danych pierwotnych.

Profil bezpieczeństwa infliksymabu był zbliżony do placebo. U chorych leczonych infliksymabem istotnie statystycznie częściej występowały jednak infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego (RR=1,43 [95%CI: 1,00; 2,05], $p=0,05$). W grupie placebo istotnie statystycznie częściej obserwowano natomiast pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i anemię (odpowiednio: RR=0,57 [95%CI: 0,39; 0,83], $p=0,003$ oraz RR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,82], $p=0,01$). Infekcje bakteryjne zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W badaniu Sandborn 2009⁴⁰ (obejmującym dane indywidualne chorych z badania ACT 1 i ACT 2 lub obserwację chorych po zakończeniu badań) u chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg obserwowano mniejszą częstość wykonywania kolektomii w ciągu 54 tygodni obserwacji niż u chorych leczonych placebo (12% vs 17%). W grupie infliksymabu 5 mg/kg obserwowano o 29% niższe ryzyko kolektomii niż w grupie placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,71 [95%CI: 0,43; 1,16]). Obserwowano jednak istotnie statystycznie mniejsze ryzyko kolektomii w grupie infliksymabu łącznie dla dawek 5 i 10 mg/kg stosowanych w badaniach (HR=0,59 [95%CI: 0,36; 0,91]).

Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 (Reinisch 2012⁴¹) wykazała, że stosowanie infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przez okres do 3 dodatkowych lat jest skuteczne i dobrze tolerowane.

Według autorów badania Probert 2003³⁹ (wykluczonego z metaanaliz z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej) uzyskane wyniki nie uzasadniają stosowania infliksymabu w populacji chorych ze steroidooporną, umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Brak wykazanej korzyści klinicznej może jednak wynikać ze zbyt krótkiego stosowania leku (2 podania). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek.

Porównanie infliksymabu z komparatorem innym niż placebo (azatiopryna) w badaniu UC SUCCES⁴² wykazało zbliżoną częstość remisji choroby oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie wygojenia śluzówki oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%), a także istotnie statystycznie większą poprawę oceny aktywności choroby w skali Mayo w grupie infliksymabu w 16 tygodniu obserwacji. Wyniki badania należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na możliwość otrzymania jednej dawki infliksymabu w 14 tygodniu u chorych w grupie azatiopryny, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 8 tygodniu. Wyniki uzyskane w 8 tygodniu (indukcja remisji) dla częściowej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali częściowej Mayo [ocena 3 domen, bez uwzględniania zmian endoskopowych] o co najmniej 1 punkt) również wykazały większą skuteczność infliksymabu w porównaniu do azatiopryny.

W badaniu Hyams 2012 oceniającym stosowanie infliksymabu podawanego co 8 i 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego u dzieci i młodzieży wykazano, że remisja choroby oceniana w skali PUCAI oraz remisja choroby oceniana w skali PUCAI przy odstawieniu glikokortykosteroidów występowały częściej w grupie chorych leczonych infliksymabem podawanym co 8 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD dotyczącego remisji choroby ocenianej w skali PUCAI przy odstawieniu glikokortykosteroidów (ocena w 30 tyg.: RD=0,34 [95%CI: 0,03; 0,65], p=0,03; RD=0,38 [95%CI: 0,11; 0,66], p=0,006). Brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab w populacji dzieci i młodzieży powoduje, że wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w tej populacji chorych jest ograniczone. Metodyka badania Hyams 2012 ze względów etycznych została jednak zaakceptowana przez *Committee for Medicinal Products for Human Use*, a jego wyniki przyczyniły się do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego infliksymabu o populację dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.⁵⁵

Profil bezpieczeństwa infliksymabu podawanego co 8 i 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego był zbliżony. W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni obserwowano jednak istotnie statystycznie częstsze występowanie pogorszenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (RD=-0,29 [95%CI: -0,57; -0,01], p=0,04) oraz pogorszenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powodującego przerwanie leczenia (RD=-0,22 [95%CI: -0,41; -0,02], p=0,03). Zalecane w Charakterystyce Produktu

Leczniczego dawkowanie infliksymabu obejmuje podawanie co 8 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego.

Infliksymab jest stosowany od ponad 10 lat w wielu wskazaniach (reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczyca),⁵⁶ co powoduje, że profil bezpieczeństwa leku jest w pełni rozpoznany.

Wyniki opracowań wtórnych są spójne z wynikami niniejszej analizy i wykazują, że stosowanie infliksymabu jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej, w szczególności w kontekście odpowiedzi na leczenie, remisji choroby i wygojenia śluzówki, w analizowanej populacji chorych dorosłych. U dzieci i młodzieży wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym jest ograniczone z powodu braku opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab.²⁶ W dokumencie FDA wykazano jednak, że skuteczność obserwowana w populacji dzieci i młodzieży w badaniu Hyams 2012 jest zbliżona do obserwowanej w populacji chorych dorosłych (badania ACT 1 i ACT 2), zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej.²⁵ Według *Committee for Medicinal Products for Human Use* wyniki dotyczące skuteczności infliksymabu w populacji dorosłych chorych z WZJG mogą być transferowalne na populację dzieci i młodzieży.⁵⁵

Infliksymab w analizowanym wskazaniu został uwzględniony w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r.,² *National Institute for Health and Care Excellence* z 2015 r.,³ *European Crohn's and Colitis Organisation* z 2012 r.,⁴ *American College of Gastroenterology* z 2010 r.⁵⁷ i *Canadian Association of Gastroenterology* z 2015 r.,⁵⁸ w tym w wytycznych NICE także u dzieci i młodzieży.³ Infliksymab jest rekomendowany przez *National Institute for Health and Care Excellence*³ i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*⁵ w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, oraz leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe. Dodatkowo infliksymab został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland (rekomendacja *Scottish Medicines Consortium*) w populacji dzieci i młodzieży zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Ograniczone stosowanie obejmuje stosowanie w ostrym zaostrzeniu choroby (ang. *acute exacerbation*; terapia ratunkowa), jako alternatywa dla cyklosporyny.⁵⁹

Wnioskowane wydłużenie stosowania infliksymabu w ramach programu lekowego jest zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego¹ oraz z rekomendacjami m.in. Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii,² *National Institute for Health and Care Excellence*,³ *European Crohn's and Colitis Organisation*⁴ i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.⁵

10 Wyniki końcowe

Ze względu na brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznego analizowanego problemu decyzyjnego, a więc porównania:

- infliksymab w leczeniu podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w populacji chorych dorosłych z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- infliksymab w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym w populacji chorych dorosłych z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- infliksymab w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym vs brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym w populacji dzieci i młodzieży z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,

w szczególności uwzględniającego rozgraniczenie między ciężką i umiarkowaną postacią choroby, w analizie uwzględniono wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu (indukcja remisji lub leczenie podtrzymujące) w umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji chorych dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, co jest akceptowalnym ograniczeniem analizy.

Ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w indukcji remisji (3 podania leku) w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią choroby i/lub ciężkim rzutem (ang. *acute exacerbation*) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowiła przedmiotu analizy.

Do dnia 31 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano 5 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dorosłych chorych lub dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, po nieskuteczności leczenia standardowego (ACT 1, ACT 2, Probert 2003, UC SUCCES, Hyams 2012).

Ostatecznie do części właściwej analizy dla populacji chorych dorosłych włączono 2 randomizowane badania kliniczne ACT 1 i ACT 2 (10 publikacji pełnotekstowych), w których porównywano leczenie indukcyjne i podtrzymujące infliksymabem w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (łącznie) ze stosowaniem placebo. Do części właściwej analizy dla populacji dzieci i młodzieży włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (Hyams 2012; 2 publikacje pełnotekstowe), w którym oceniano leczenie różnymi schematami infliksymabu w populacji chorych pediatrycznych z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Badania Probert 2003, z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej, nie włączono do metaanaliz. Wyniki badania przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących terapii indukcyjnej. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono także wyniki dla łącznej populacji chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 oraz w przedłużonej obserwacji dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych w horyzoncie czasowym 54 tygodnie (publikacja Sandborn 2009; opracowanie danych z badań ACT 1 i ACT 2 oraz z obserwacji chorych po zakończeniu badań randomizowanych), wyniki długofalowej obserwacji badań ACT 1 i ACT 2 przez okres do 3 dodatkowych lat (publikacja Reinisch 2012) oraz wyniki badań porównujących stosowanie infliksymabu z komparatorem innym niż placebo (1 badanie randomizowane UC SUCCESS).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, po nieskuteczności leczenia standardowego, w porównaniu ze stosowaniem placebo, na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (ACT 1 i ACT 2) wykazała:

- **dla analizy skuteczności (indukcja remisji):**

- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że odpowiedź na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny) oceniana w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=2,02 [95%CI: 1,65; 2,46], $p<0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,25; 0,42], $p<0,00001$; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 3; 4]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) w grupie infliksymabu niż w grupie placebo zarówno dla subpopulacji chorych steroidoopornych, jak i dla subpopulacji chorych niesteroidoopornych (odpowiednio: RR=1,94 [95%CI: 1,36; 2,78], $p=0,003$; RD=0,34 [95%CI: 0,18; 0,50], $p<0,0001$; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6] oraz RR=2,05 [95%CI: 1,62; 2,60], $p<0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,24; 0,43], $p<0,00001$; NNT_{8 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że remisja choroby (ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen nie przekraczającej 1 punktu) oceniana w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=3,54

[95%CI: 2,36; 5,31], $p < 0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=4 [95%CI: 4; 6]);

- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania wygojenia śluzówki (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) ocenianego w 8 tygodniu (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,89 [95%CI: 1,54; 2,32], $p < 0,00001$; RD=0,29 [95%CI: 0,20; 0,37], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]).
- w większości ocenionych domen kwestionariuszy *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* i *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey*, poprawa jakości życia od początku badania do 8 tygodnia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg niż w grupie placebo. Nie wykazano różnic w obrębie ograniczeń funkcjonowania związanych ze stanem somatycznym i psychicznym oraz w obrębie sumarycznej komponenty psychicznej w badaniu ACT 1 (kwestionariusz *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey*);
- stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większymi odsetkami chorych, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* oraz sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej kwestionariusza *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* w porównaniu do obserwowanych w grupie placebo (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* zmiana >16 pkt: 69,7% vs 49,6%, zmiana >32 pkt: 56,8% vs 32,6%; komponenta fizyczna *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* zmiana >3 pkt: 62,0% vs 40,6%, zmiana >5 pkt: 51,2% vs 32,4%; komponenta psychiczna *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* zmiana >3 pkt: 48,8% vs 34,0%, zmiana >5 pkt: 40,9% vs 29,9%).
- **dla analizy skuteczności (leczenie podtrzymujące):**
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że odpowiedź na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny) oceniana w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,78 [95%CI: 1,40; 2,26], $p < 0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,13; 0,30], $p < 0,00001$; NNT_{30 tyg.}=5 [95%CI: 4; 8]);

- w badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano odpowiedź na leczenie ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,29 [95%CI: 1,52; 3,45], $p<0,0001$; RD=0,26 [95%CI: 0,14; 0,37], $p<0,00001$; NNT_{54 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że odpowiedź na leczenie utrzymująca się zarówno w 8 i 30 tygodniu, jak i w 8, 30 i 54 tygodniu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=2,34 [95%CI: 1,75; 3,13], $p<0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,18; 0,34], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6] oraz RR=2,76 [95%CI: 1,69; 4,53], $p<0,0001$; RD=0,25 [95%CI: 0,14; 0,35], $p<0,00001$; NNT_{54 tyg.}=5 [95%CI: 3; 8]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania remisji choroby (ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen nie przekraczającej 1 punktu) ocenianej w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,56; 3,30], $p<0,0001$; RD=0,17 [95%CI: 0,09; 0,24], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=7 [95%CI: 5; 11]);
- w badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano remisję choroby ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,10 [95%CI: 1,31; 3,36], $p=0,002$; RD=0,18 [95%CI: 0,07; 0,29], $p=0,0009$; NNT_{54 tyg.}=6 [95%CI: 4; 14]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że remisja choroby utrzymująca się zarówno w 8 i 30 tygodniu, jak i w 8, 30 i 54 tygodniu występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=3,56 [95%CI: 1,98; 6,39], $p<0,0001$; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=8 [95%CI: 6; 13] oraz RR=3,00 [95%CI: 1,40; 6,41], $p=0,005$; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,22], $p=0,002$; NNT_{54 tyg.}=8 [95%CI: 5; 21]);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania remisji choroby przy przerwaniu stosowania glikokortykosteroidów ocenianej w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=3,05 [95%CI: 1,54; 6,04], $p=0,001$; RD=0,15 [95%CI: 0,06; 0,23], $p=0,0005$; NNT_{30 tyg.}=7 [95%CI: 5; 16]);
- w badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano remisję choroby przy przerwaniu stosowania glikokortykosteroidów ocenianą w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,90

[95%CI: 1,29; 6,53], $p=0,01$; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,29], $p=0,006$; NNT_{54 tyg.}=6 [95%CI: 4; 21]);

- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że wygojenie śluzówki (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) oceniane w 30 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (RR=1,76 [95%CI: 1,38; 2,24], $p<0,00001$; RD=0,21 [95%CI: 0,12; 0,29], $p<0,00001$; NNT_{30 tyg.}=5 [95%CI: 4; 9]);
 - w badaniu ACT 1 w grupie infliksymabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano wygojenie śluzówki oceniane w 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 8 podań infliksymabu) (RR=2,50 [95%CI: 1,63; 3,83], $p<0,0001$; RD=0,27 [95%CI: 0,16; 0,38], $p<0,00001$; NNT_{54 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7]).
 - poprawa jakości życia oceniana przy pomocy kwestionariusza *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (łączna ocena) od początku badania do 30 tygodnia (badania ACT 1 i ACT 2) i 54 tygodnia (badanie ACT 1) była istotnie statystycznie większa w grupie infliksymabu niż w grupie placebo ($p<0,001$ zarówno dla 30 tyg., jak i 54 tyg.) – brak pierwotnych danych w publikacji.
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że zarówno zdarzenia niepożądane łącznie, jak i zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo (zdarzenia niepożądane łącznie: RR=1,07 [95%CI: 0,98; 1,16], $p=ns$; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], $p=ns$; NNH_{42 tyg.}=na; zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: RR=0,44 [95%CI: 0,08; 2,33], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], $p=ns$; NNH_{42 tyg.}=na);
 - ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały częściej w grupie placebo, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR: 0,71 [95%CI: 0,49; 1,03], $p=ns$; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,0002], $p=0,049$; NNH_{42 tyg.}=na);
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo występowały: ból brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie zatok, ból, wysypka, bóle stawów, ból głowy oraz gorączka;
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania pogorszenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz anemii w grupie placebo niż w grupie infliksymabu (odpowiednio: RR=0,57 [95%CI: 0,39; 0,83], $p=0,003$; RD=-0,11 [95%CI: -

- 0,17; -0,04], $p=0,002$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$ oraz $RR=0,40$ [95%CI: 0,20; 0,82], $p=0,01$; $RD=-0,06$ [95%CI: -0,11; -0,02], $p=0,009$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$);
- metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że spośród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu zapalenie płuc, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz półpasiec występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo (odpowiednio: $RR=5,00$ [95%CI: 0,24; 103,07], $p=ns$; $RD=0,01$ [95%CI: -0,01; 0,02], $p=ns$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$; $RR=1,68$ [95%CI: 0,22; 12,59], $p=ns$; $RD=0,004$ [95%CI: -0,01; 0,02], $p=ns$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$ oraz $RR=2,36$ [95%CI: 0,35; 15,84], $p=ns$; $RD=0,01$ [95%CI: -0,01; 0,03], $p=ns$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$);
 - grzybicze zapalenie skóry raportowano częściej w grupie placebo niż w grupie infliksymabu, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RR ($RR=0,13$ [95%CI: 0,02; 0,98], $p=0,048$; $RD=-0,03$ [95%CI: -0,12; 0,07], $p=ns$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$);
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała zbliżoną częstość występowania infekcji łącznie w grupach infliksymabu i placebo ($RR=1,14$ [95%CI: 0,89; 1,46], $p=ns$; $RD=0,04$ [95%CI: -0,04; 0,13], $p=ns$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$);
 - infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego występowały istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo ($RR=1,43$ [95%CI: 1,00; 2,05], $p=0,05$; $RD=0,07$ [95%CI: 0,001; 0,14], $p=0,05$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=14$ [95%CI: 7; 760]);
 - w badaniach ACT 1 i ACT 2 w grupach infliksymabu 5 mg/kg i placebo nie obserwowano ciężkiego zapalenia płuc, gruźlicy, zapalenie pochwy, zapalenia jelita grubego ani zapalenia opłucnej;
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że zarówno ciężkie infekcje łącznie, jak i poszczególne ciężkie infekcje (zakażenia bakteryjne, zakażenia górnych dróg oddechowych, ropień, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, ból ucha, gorączka, zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenie rany pooperacyjnej, zapalenie trzustki oraz zapalenie zatok) występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo;
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała zbliżoną częstość występowania ostrych reakcji poinfuzyjnych i prawdopodobnych reakcji nadwrażliwości w grupach infliksymabu i placebo (odpowiednio: $RR=1,14$ [95%CI: 0,67; 1,94], $p=ns$; $RD=0,01$ [95%CI: -0,04; 0,07], $p=ns$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$ oraz $RR=1,00$ [95%CI: 0,14; 6,98], $p=ns$; $RD=0,00$ [95%CI: -0,02; 0,02], $p=ns$; $NNH_{42\text{ tyg.}}=na$);
 - metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że przeciwciała przeciwwądrowe oraz przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA występowały istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo (odpowiednio: $RR=3,96$ [95%CI: 2,24; 7,00], $p<0,00001$;

RD=0,22 [95%CI: 0,14; 0,29], $p<0,00001$; NNH_{42 tyg.}=4 [95%CI: 3; 7] oraz RR=16,61 [95%CI: 2,24; 123,06], $p=0,006$; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], $p<0,0001$; NNH_{42 tyg.}=12 [95%CI: 8; 24]).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w indukcji remisji oraz podawanego co 8 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, po nieskuteczności leczenia standardowego, w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu podawanego co 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego, na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (Hyams 2012) wykazała:

- **dla analizy skuteczności (indukcja remisji, nierandomizowana faza badania):**
 - w 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) odpowiedź na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny) obserwowano u 73,3% chorych (44/60);
 - w 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) remisję choroby ocenianą w skali Mayo (ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca ≤ 2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen nie przekraczającej 1 punktu) obserwowano u 40% chorych (24/60), natomiast remisję choroby ocenianą w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (ocena aktywności choroby w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* wynosząca ≤ 10 punktów) – u 33,3% chorych (17/51);
 - w 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) wygojenie śluzówki (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) obserwowano u 68,3% chorych (41/60);
- **dla analizy skuteczności (leczenie podtrzymujące, randomizowana faza badania):**
 - remisja choroby oceniana w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (ocena aktywności choroby w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* wynosząca ≤ 10 punktów) w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała częściej w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni, jednak wyniki nie osiągnęły istotności

statystycznej (odpowiednio: RR=2,10 [95%CI: 0,75; 5,90], p=ns; RD=0,21 [95%CI: -0,06; 0,48], p=ns; NNT_{30 tyg.}=na oraz RR=2,10 [95%CI: 0,74; 5,93], p=ns; RD=0,20 [95%CI: -0,06; 0,46], p=ns; NNT_{54 tyg.}=na);

- remisja choroby oceniana w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* przy odstawieniu glikokortykosteroidów w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) występowała częściej w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametrów RD (odpowiednio: RR=5,42 [95%CI: 0,73; 39,97], p=ns; RD=0,34 [95%CI: 0,03; 0,65], p=0,03; NNT_{30 tyg.}=3 [95%CI: 2; 40] oraz RR=11,00 [95%CI: 0,67; 180,65], p=ns; RD=0,38 [95%CI: 0,11; 0,66], p=0,006; NNT_{54 tyg.}=3 [95%CI: 2; 10]);

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,00 [95%CI: 0,92; 1,09], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na). W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występowało częściej niż w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR=0,56 [95%CI: 0,30; 1,05], p=ns; RD=-0,29 [95%CI: -0,57; -0,01], p=0,04; NNH_{54 tyg.}=na);
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,84 [95%CI: 0,26; 2,72], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,27; 0,20], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,52 [95%CI: 0,15; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,35; 0,11], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na). W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powodujące przerwanie leczenia występowało częściej niż w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD (RR=0,17 [95%CI: 0,02; 1,33], p=ns; RD=-0,22 [95%CI: -0,41; -0,02], p=0,03; NNH_{54 tyg.}=na);
- częstość występowania infekcji była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,97 [95%CI: 0,60; 1,57], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,30; 0,27], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na);
- ciężkie infekcje występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,05 [95%CI: 0,24; 4,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,19; 0,20], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na);

- częstość występowania reakcji poinfuzyjnych była zbliżona w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=1,39 [95%CI: 0,35; 5,53], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,16; 0,26], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na);
- kolektomia występowała ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (RR=0,52 [95%CI: 0,05; 5,36], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,19; 0,10], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na);
- częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA była porównywalna w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni (odpowiednio: RR=2,22 [95%CI: 0,65; 7,61], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,08; 0,45], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na oraz RR=5,25 [95%CI: 0,27; 102,74], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,05; 0,26], p=ns; NNH_{54 tyg.}=na).

W badaniu Probert 2003³⁹ wykluczonym z metaanaliz z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej w populacji dorosłych chorych ze steroidooporną umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po nieskuteczności leczenia standardowego wykazano, że stosowanie infliksymabu nie było związane z istotnie statystycznie częstszym występowaniem remisji choroby (ocena aktywności choroby w skali UCSS wynosząca ≤ 2 punkty) ani z istotnie statystycznie większą poprawą oceny aktywności choroby w skali Barona i oceny jakości życia chorych niż stosowanie placebo w 8 tygodniu obserwacji.

W badaniu Sandborn 2009⁴⁰ (obejmującym dane indywidualne chorych z badań ACT 1 i ACT 2 lub obserwację chorych po zakończeniu badań) u chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg obserwowano mniejszą częstość wykonywania kolektomii w ciągu 54 tygodni obserwacji niż u chorych leczonych placebo (12% vs 17%). W grupie infliksymabu 5 mg/kg obserwowano o 29% niższe ryzyko kolektomii niż w grupie placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,71 [95%CI: 0,43; 1,16]).

Długofalowa obserwacja chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 (Reinisch 2012⁴¹) wykazała, że stosowanie infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przez okres do 3 dodatkowych lat jest skuteczne i dobrze tolerowane.

Porównanie infliksymabu z komparatorem innym niż placebo (azatiopryna) w badaniu UC SUCCES⁴² wykazało zbliżoną częstość remisji choroby oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie wygojenia śluzówki (ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%), a także istotnie statystycznie większą poprawę oceny aktywności choroby w skali Mayo w grupie infliksymabu w 16

tygodniu obserwacji. Wyniki uzyskane w 8 tygodniu (indukcja remisji) dla częściowej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali częściowej Mayo [ocena 3 domen, bez uwzględniania zmian endoskopowych] o co najmniej 1 punkt) również wykazały większą skuteczność infliksymabu w porównaniu do azatiopryny.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie infliksymabu jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej, w szczególności w kontekście odpowiedzi na leczenie, remisji choroby i wygojenia śluzówki, w analizowanej populacji chorych. U dzieci i młodzieży wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym jest ograniczone z powodu braku opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab.²⁶ W dokumencie FDA wykazano jednak, że skuteczność obserwowana w populacji dzieci i młodzieży w badaniu Hyams 2012 jest zbliżona do obserwowanej w populacji chorych dorosłych (badania ACT 1 i ACT 2).²⁵

11 Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (ACT 1 i ACT 2). Jakość badań oceniono na maksymalną liczbę punktów – 5 pkt.

Wykazano, że stosowanie infliksymabu jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej, w szczególności w kontekście odpowiedzi na leczenie, remisji choroby i wygojenia śluzówki w analizowanej populacji chorych dorosłych. Dodatkowo może redukować ryzyko kolektomii.

Profil bezpieczeństwa infliksymabu jest zbliżony do obserwowanego dla placebo. Zwiększenie częstości występowania infekcji wymagających leczenia przeciwbakteryjnego związane ze stosowaniem infliksymabu zostało uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego i jest rozpoznany działaniem niepożądanym wszystkich leków biologicznych niezależnie od wskazania, w którym są stosowane.

Wykazane korzyści kliniczne znacznie przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem terapii, wskazując na infliksymab jako na technologię bardziej skuteczną niż placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (porównanie dwóch schematów leczenia infliksymabem). Jakość badania oceniono na 3 pkt. Krytyczna ocena badania wynikała z braku zaślepienia.

Brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab w populacji dzieci i młodzieży powoduje, że wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w tej populacji chorych jest ograniczone. W ramach dostępnych dowodów leczenie infliksymabem jest skuteczne i bezpiecznie, a dodatkowo według *Committee for Medicinal Products for Human Use* wyniki dotyczące skuteczności infliksymabu w populacji dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mogą być transferowalne na populację dzieci i młodzieży. Wyniki badania przyczyniły się do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego infliksymabu o populację dzieci i młodzieży.

Dostęp do leczenia infliksymabem w szerszej populacji chorych umożliwi dostęp do terapii uwzględnionej w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, *National Institute for Health and Care Excellence*, *European Crohn's and Colitis Organisation*, *American College of Gastroenterology* i *Canadian Association of Gastroenterology*, w tym w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* także u dzieci i młodzieży. Wnioskowane wydłużenie stosowania infliksymabu w ramach programu lekowego jest

zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz z rekomendacjami m.in. Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, *National Institute for Health and Care Excellence*, *European Crohn's and Colitis Organisation* i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

12 Aneks

12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 81. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
randomizacja		tak/nie	1 lub 0	
	opisana, poprawna metodologia randomizacji	tak/nie	1 lub -1	
metoda podwójnie ślepej próby		tak/nie	1 lub 0	
	poprawna metodologia zaślepienia	tak/nie	1 lub -1	
opis utraty pacjentów w badaniu		tak/nie	1 lub 0	
suma (max 5)				

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

12.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 82. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
WZJG u dorosłych		
1	ACT 1 i ACT 2	<p>Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Dec 8;353(23):2462-76.</p> <p>Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. <i>Gastroenterology.</i> 2009 Oct;137(4):1250-60.</p> <p>Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johanns J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2012 Feb;18(2):201-11.</p> <p>Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johanns J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2007 Apr;102(4):794-802.</p> <p>Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, Johanns J, Zhou H, Davis HM, Cornillie F, Reinisch W. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. <i>Gastroenterology.</i> 2014 Dec;147(6):1296-1307.</p> <p>Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. <i>Gastroenterology.</i> 2011 Oct;141(4):1194-201</p> <p>Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2009 Dec;65(12):1211-28.</p> <p>Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2010 May;48(5):297-308.</p> <p>Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, Johanns J, Lang Y, Sandborn WJ. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Aug;30(3):210-26.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, Radford-Smith G, Xu S, Eisenberg D, Olson A, Colombel JF. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2007 Sep;13(9):1135-40.
WZJG u dzieci i młodzieży		
1	Hyams 2012	Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Mar-kowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2012 Apr;10(4):391-9.
		Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johanns J, Damaraju L, Blank M, Hyams J. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2013 Nov;11(11):1460-5.
WZJG u dorosłych – dodatkowe dowody naukowe		
1	Probert 2003	Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. <i>Gut</i> . 2003 Jul;52(7):998-1002.
2	UC SUCCESS	Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2014 Feb;146(2):392-400.
Badania wtórne		
1	Archer 2014	Archer R, Tappenden P, Ren S, Martyn-St James M, Harvey R, Basirir H, Stevens J, Carroll C, Cantrell A, Lobo A, Hoque S. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. <i>Technology Assessment Report: Final report to the National Institute for Health and Care Excellence</i> , 2014.
2	Danese 2014	Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> . 2014 May 20;160(10):704-11.
3	Galvan-Banqueri 2015	Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Castillo-Muñoz MA, Beltrán Calvo C, Molina López T. Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis. <i>Farm Hosp</i> . 2015 Mar 1;39(2):80-91.
4	Lopez 2015	Lopez A, Ford AC, Colombel JF, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Dig Liver Dis</i> . 2015 May;47(5):356-64.
5	Lv 2014	Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, Zheng X. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		conventional medical therapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Jan 27;9(1):e86692.
6	Mei 2015	Mei WQ, Hu HZ, Liu Y, Li ZC, Wang WG. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015 May 21;21(19):6044-51.
7	Song 2015	Song YN, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. Journal of Food and Drug Analysis Volume 23, Issue 1, March 2015, Pages 1-10.
8	Stidham 2014	Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor- α agents for the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Apr;39(7):660-71.
9	Thorlund 2014	Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014 Jul;8(7):571-81.
10	Thorlund 2015	Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 May;9(5):693-700.
11	Williams 2014	Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Mar;39(5):447-58.
12	Zhou 2015	Zhou Z, Dai C, Liu WX. Anti-TNF- α therapy about infliximab and adalimumab for the effectiveness in ulcerative colitis compared with conventional therapy: a meta-analysis. Hepatogastroenterology. 2015 Mar-Apr;62(138):309-18.

12.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 83. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, Vincenti F, Melina D, Gasbarrini G, Pola P, Gasbarrini A. Influximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2004 Sep-Oct;8(5):231-3.	<20 chorych leczonych infliksymabem, brak informacji o stosowaniu leków immunosupresyjnych
2	Gavalas E, Kountouras J, Stergiopoulos C, Zavos C, Gisakis D, Nikolaidis N, Giouleme O, Chatzopoulos D, Kapetanakis N. Efficacy and safety of infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis patients. <i>Hepatogastroenterology.</i> 2007 Jun;54(76):1074-9.	<20 chorych leczonych infliksymabem, brak informacji o randomizacji
3	Jiang XL, Cui HF, Gao J, Fan H. Low-dose Influximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2015 Aug;49(7):582-8.	Chorzy z Chin
4	Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K7, Watanabe M, Hibi T. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. <i>J Gastroenterol.</i> 2015 Jul 11. [Epub ahead of print]	Chorzy z Japonii
5	Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, Targan SR, Podolsky DK. Influximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2001 May;7(2):83-8.	Brak ocenianej interwencji (pojedyncze podanie infliksymabu)
Badania wtórne		
1	Christophorou D, Funakoshi N, Dúny Y, Valats JC, Bismuth M, Pineton De Chambrun G, Daures JP, Blanc P. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2015 Apr;41(7):603-12.	Analiza subpopulacji chorych z badań randomizowanych (IFX vs IFX + leki immunosupresyjne)
2	Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2015 Jul;27(7):804-12.	Brak osobnych wyników dla infliksymabu w analizowanej populacji chorych
3	Katsanos AH, Katsanos KH. Inflammatory bowel disease and	Brak osobnych wyników

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	demyelination: more than just a coincidence? Expert Rev Clin Immunol. 2014 Mar;10(3):363-73.	dla infliksymabu w analizowanej populacji chorych
4	Nanau RM, Cohen LE, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. J Pharm Pharm Sci. 2014;17(4):485-531.	Brak cech przeglądu systematycznego
5	Pariante B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Aug;40(4):338-53.	Brak osobnych wyników dla infliksymabu w analizowanej populacji chorych
6	Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jun;41(11):1094-103.	Brak cech przeglądu systematycznego
7	Selvaggi F, Pellino G, Canonico S, Sciaudone G. Effect of preoperative biologic drugs on complications and function after restorative proctocolectomy with primary ileal pouch formation: systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2015 Jan;21(1):79-92.	Brak dostępu do pełnego tekstu
8	Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, Talwalkar JA1, Loftus EV Jr. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;12(2):210-8.	Brak osobnych wyników dla infliksymabu w analizowanej populacji chorych

12.4 Skala Mayo/kwestionariusz Ulcerative Colitis Symptom Score

Skala Mayo/kwestionariusz *Ulcerative Colitis Symptom Score* (USCC) służy do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) zgodnie z poniższą tabelą. W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny w skali Mayo wynosi od 0 do 12. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby.³⁸

Tab. 84. Ocena aktywności choroby w skali Mayo.³⁸

Ocena	Opis zmian
Częstość oddawania stolca	
0	Normalna
1	1-2 stolców więcej niż zwykle
2	3-4 stolce więcej niż zwykle
3	≥5 stolców więcej niż zwykle

Ocena	Opis zmian
Krwawienie z odbytnicy	
0	Brak krwawienia
1	Smugi krwi w mniej niż połowie stolców
2	Krew w większości stolców
3	Krwawienie z odbytnicy
Zmiany endoskopowe	
0	Brak zmian lub choroba nieaktywna
1	Łagodna postać choroby (rumień, niewielkie zatarcie siatki naczyniowej, umiarkowana kruchość śluzówki)
2	Umiarkowana postać choroby (znaczny rumień, brak siatki naczyniowej, kruchość śluzówki, nadżerki)
3	Ciężka postać choroby (samoczynne krwawienia, owrzodzenia)
Ocena przez lekarza prowadzącego	
0	Normalna
1	Łagodna postać choroby
2	Umiarkowana postać choroby
3	Ciężka postać choroby

12.5 Skala Barona

Skala Barona służy do oceny zmian endoskopowych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Zakres oceny w skali Barona wynosi od 0 do 3 pkt (zgodnie z poniższą tabelą). Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby.^{60,61}

Tab. 85. Ocena zmian endoskopowych w skali Barona.^{60,61}

Ocena	Opis zmian
Zmiany endoskopowe	
0	Normalne: matowa śluzówka, wzorec naczyniowy wyraźnie widoczny, brak spontanicznych krwawień, brak krwawień przy lekkim dotknięciu
1	Nieprawidłowe, ale nie krwotoczne: objawy pośrednie pomiędzy 0 a 2
2	Umiarkowanie krwotoczne: krwawienie przy lekkim dotknięciu, brak spontanicznych krwawień
3	Ciężkie krwotoczne: spontaniczne krwawienia i krwawienia przy lekkim dotknięciu

12.6 Kwestionariusz IBDQ

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) jest kwestionariuszem oceny jakości życia u pacjentów z chorobą Crohna i WZJG (patrz poniższa tabela).⁶²

Wynik kwestionariusza IBDQ mieści się w granicach od 32 do 224 punktów. Wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia. Pacjenci w remisji uzyskują z reguły wynik w granicach 170-190 punktów.

Tab. 86. Kwestionariusz *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*.

Domena	Liczba pytań	Przykładowa tematyka	Zakres punktacji
Objawy jelitowe	10	Biegunka, ból, rozdęcie żołądka	10-70
Objawy ogólnoustrojowe	5	Zmęczenie, problemy z zasypianiem, złe samopoczucie	5-35
Wymiar socjalny	5	Popuszczanie kału	5-35
Wymiar emocjonalny	12	Zmartwienie, złość, agresja, poirytowanie, zawstyżenie	12-84
Suma	32		32-224

12.7 Kwestionariusz EuroQol

Kwestionariusz EuroQol (EQ-5D) został opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich *EuroQol Group* w 1987 roku. Jest to szeroko stosowane ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*; ocena stanu zdrowia).^{63,64} Większe wartości kwestionariusza oznaczają lepszą jakość życia.

12.8 Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 (ang. *Short Form Health 36*) jest zwalidowanym generycznym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w obrębie ośmiu zdefiniowanych domen (aktywność fizyczna, PF, ang. *physical functioning*; ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym, RP, ang. *role physical*; ból, BP, ang. *bodily pain*; ogólna ocena zdrowia, GH, ang. *general health*; witalność, VT, ang. *vitality*; funkcjonowanie w rolach społecznych, SF, ang. *social functioning*; ograniczenia funkcjonowania związane

ze stanem psychicznym, RE, ang. *role emotional*; zdrowie psychiczne, MH, ang. *mental health*).⁶⁵ Wartości wyższe odpowiadają wyższej jakości życia. Odpowiedzi pacjentów przekształca się po zastosowaniu odpowiedniego wzoru w skalę punktową oceniającą jakość życia w poszczególnych obszarach od 0 do 100 punktów, gdzie 0 stanowi wartość najniższą, a 100 wartość najwyższą. Poprzez zagregowanie wyników poszczególnych komponent otrzymuje się dwie miary sumaryczne: sumaryczną komponentę fizyczną (PCS, ang. *physical component summary*) oraz sumaryczną komponentę psychiczną (MCS, ang. *mental component summary*).

12.9 Kwestionariusz PUCAI

Kwestionariusz *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) służy do oceny aktywności choroby u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Kwestionariusz składa się z 6 podskal. Dla podskal oceniających ból brzucha, konsystencję stolców, nocne ruchy jelit i poziom aktywności zakres wyników wynosi 0-10, dla podskali oceniającej liczbę stolców w ciągu 24 godzin – 0-15, natomiast dla podskali oceniającej krwawienie z odbytnicy – 0-30. Łączny wynik kwestionariusza PUCAI mieści się w granicach od 0 do 85 punktów. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby.^{66,43}

12.10 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego oraz krytyczną ocenę opracowań wtórnych.

Tab. 87. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

ACT 1					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	62 ośrodki (brak danych o lokalizacji) <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough	chorzy ≥ 18 r.ż. z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego <u>Horyzont czasowy:</u> 54 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg,* n=121 • IFX 10 mg/kg* n=122 • Placebo, n=121 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 30 tygodniu badania; • odpowiedź na leczenie w 54 tygodniu badania; • remisja przy odstawieniu GKS w 30 tygodniu; • remisja przy odstawieniu GKS w 54 tygodniu; • odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania u pacjentów opornych na leczenie GKS; • wygojenie śluzówki jelita grubego w 8, 30 i 54 tygodniu badania. 	Wg AOTMIT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznane WZJG potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinka pobranego podczas sigmoidoskopii; • aktywna postać choroby oceniona na 6-12 punktów w skali Mayo i ≥ 2 punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych; • brak poprawy po podaniu 40 mg/dziennie ekwiwalentu prednizolonu przez ≥ 2 tyg. podawanego doustnie lub ≥ 1 tyg. podawanego dożylnie; • umiarkowana lub ciężka postać WZJG potwierdzona badaniem endoskopowym, pomimo leczenia glikokortykosteroidami lub glikokortykosteroidami w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną; • pacjenci nie odpowiadający na leczenie glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia; • pacjenci nie odpowiadający na leczenie azatiopryną lub merkaptopuryną w ciągu ostatnich 5 lat lub nie tolerujący takiego leczenia. 			<ul style="list-style-type: none"> • dodatnia próba tuberkulinowa; • rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego; • rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna; • stosowanie glikokortykosteroidów lub 5-aminosalicylanów doodbytniczo w ciągu 2 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną; • stosowanie infliksymabu lub innych antagonistów TNF. 		
Komentarz					
** infliksymab podawano w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46.					

ACT 2					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	55 ośrodków (brak danych o lokalizacji) <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough	chorzy ≥ 18 r.ż. z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego <u>Horyzont czasowy:</u> 30 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg,** n=121 • IFX 10 mg/kg,** n=120 • Placebo, n=123 	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 30 tygodniu badania; • remisja przy odstawieniu GKS w 30 tygodniu; • wygojenie śluzówki jelita grubego w 8 i 30 tygodniu badania. 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznane WZJG potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinka pobranego podczas sigmoidoskopii; • aktywna postać choroby oceniona na 6-12 punktów w skali Mayo i ≥ 2 punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych; • brak poprawy po podaniu 40 mg/dziennie ekwiwalentu prednizolonu przez ≥ 2 tyg. podawanego doustnie lub ≥ 1 tyg. podawanego dożylnie; • umiarkowana lub ciężka postać WZJG potwierdzona badaniem endoskopowym, pomimo leczenia glikokortykosteroidami lub glikokortykosteroidami w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną lub 5-aminosalicylanami; • pacjenci nie odpowiadający na leczenie glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia; • pacjenci nie odpowiadający na leczenie azatiopryną lub merkaptopuryną w ciągu ostatnich 5 lat lub nie tolerujący takiego leczenia; • pacjenci nie odpowiadający na leczenie 5-aminosalicylanami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia. 			<ul style="list-style-type: none"> • dodatnia próba tuberkulinowa; • rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego; • rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna; • stosowanie glikokortykosteroidów lub 5-aminosalicylanów doodbytniczo w ciągu 2 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną; • stosowanie infliksymabu lub innych antagonistów TNF. 		
Komentarz					
** infliksymab podawano w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22.					

Hyams 2012					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne bez zaslepienia	23 ośrodki w USA, Kanadzie, Belgii i Holandii <u>Sponsor badania:</u> leki dostarczone przez ABC Farmaceutici, Torino, Włochy	chorzy w wieku 6-17 lat z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego <u>Horyzont czasowy:</u> 54 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg co 8 tyg,*** n=22 • IFX 5 mg/kg co 12 tyg,**** n=23 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja oceniana przy pomocy skali Mayo w 8 tygodniu badania; • wygojenie śluzówki jelita grubego w 8 tygodniu badania; • remisja oceniana przy pomocy Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) w 8 tygodniu badania; • remisja w 54 tygodniu badania. 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 6-17 lat; • umiarkowana do ciężkiej aktywnej postaci WZJG; • 6-12 punktów w skali Mayo i ≥2 punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych; • brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie powikłań/zdarzeń niepożądanych po leczeniu kwasem 5-aminosalicylowym, lekami immunomodulującymi (6-merkaptopuryna lub azatiopryna) lub kortykosteroidami (doustnymi lub dożylnymi); • stałe dawki stosowanych schematów leczenia i żywienia dojelitowego w ciągu 1 tygodnia przed włączeniem do badania oraz przerwanie stosowania antybiotyków 2 tygodnie przed włączeniem do badania. 			<ul style="list-style-type: none"> • ostre, ciężkie rozległe WZJG; • stosowanie badanych leków lub inhibitorów TNF. 		
Komentarz					
*** infliksymab podawano w tygodniach 0, 2, 6 (przed randomizacją) i 14, 22, 30, 38, 46 (faza randomizowana); infliksymab podawano w tygodniach 0, 2, 6 (przed randomizacją) i 18, 30, 42 (faza randomizowana).					

Probert 2003					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	4 ośrodki w UK i w Niemczech Sponsor badania: Schering-Plough i BMBF Competence Network "Chronic Inflammatory Bowel Disease" (Germany)	chorzy ≥ 18 r.ż. z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenie jelita grubego <u>Horyzont czasowy:</u> 6 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • IFX 5 mg/kg,* n=23 • Placebo, n=20 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność choroby oceniana przy pomocy kwestionariusza UCSS* w 6 tygodniu badania; • aktywność choroby w badaniu endoskopowym (sigmoidoskopia) oceniana w skali Barona** w 2, 6 i 8 tygodniu. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana aktywności choroby ocenianej przy pomocy kwestionariusza UCSS*; • zmiana aktywności choroby ocenianej w skali Barona**; • jakość życia; • zmiana stężenia białka C-reaktywnego w surowicy; • zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznane WZJG; • brak odpowiedzi na standardowe leczenie kortykosteroidami (co najmniej 30 mg prednizolonu lub ekwiwalentu przez co najmniej 1 tydzień); • brak konieczności pilnego przeprowadzenia kolektomii; • ≥ 6 pkt w skali ulcerative colitis symptom score (UCSS)* i ≥ 2 pkt w skali Barona (ocena zmian endoskopowych podczas sigmoidoskopii). 			<ul style="list-style-type: none"> • ostre zaostrzenie WZJG prawdopodobnie wymagające kolektomii; • kobiety w ciąży lub planujące ciążę podczas badania lub 6 miesięcy po jego zakończeniu; • stosowanie cyklosporyny lub innego środka terapeutycznego stosowanego w celu redukcji TNF, lub stosowanie infliksymabu w ciągu 3 miesięcy; • rozpoczęcie leczenia 6-merkaptopuryną lub azatiopryną w ciągu ostatnich 3 miesięcy (nie wykluczono chorych, którzy leki te stosowali w stałych dawkach przez ponad 3 miesiące); • zakażenia przewodu pokarmowego; • ciężkie zakażenia (takie jak zapalenie wątroby, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenia oportunistyczne) w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • dysplazja jelita grubego, nowotwór lub choroba Leśniowskiego-Crohna (obecnie lub w przeszłości); • resekcja jelit (inna niż appendektomia) lub obecność przetoki. 		
Komentarz					
* infliksymab 5 mg/kg podawano w tygodniach: 0 i 2, następnie chorym, u których nie obserwowano remisji choroby podawano infliksymab w dawce 10 mg/kg w tygodniu 6 (niezaślepią faza badania).					

UC SUCCESS					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	62 ośrodki (brak danych o lokalizacji) <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough	chorzy ≥ 18 r.ż.* z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenie jelita grubego <u>Horyzont czasowy:</u> 16 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> IFX 5 mg/kg,** n=79 AZA, n=80 IFX 5 mg/kg/AZA,** n=80 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja choroby przy odstawieniu GKS. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częściowa odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu; całkowita odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu; wygojenie śluzówki w 16 tygodniu; zmiana aktywności choroby ocenianej w skali Mayo w 8 i 16 tygodniu; jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariuszy IBDQ i SF-36 w 8 i 16 tygodniu; zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat (po rozpoczęciu badania wiek zmieniono na ≥ 21 lat); umiarkowane do ciężkiego WZJG wg skali Mayo (odpowiednio 6-8 pkt i 9-10 pkt);* WZJG potwierdzone w badaniu endoskopowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania; niewystarczająca odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami lub glikokortykosteroidami w skojarzeniu z mesalazyną w ciągu ostatnich 12 tygodni; u chorych leczonych glikokortykosteroidami: stosowanie stałych dawek (co najmniej 30 mg prednizolonu lub ekwiwalentu) przez co najmniej 2 tygodnie; brak wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF; brak stosowania azatiopryny przez co najmniej 3 miesiące. 		<ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu rozległego, ciężkiego WZJG; przeprowadzony ostatnio zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego, niedrożność jelit, zwężenie jelita grubego, wcześniejsza resekcja okrężnicy, udokumentowana dysplazja jelita grubego, przebyta gruźlica lub zakażenie ziarniakowe, zakażenie oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy; aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. human immunodeficiency virus); choroby demielinizacyjne w wywiadzie; toczeń rumieniowaty układowy; choroba nowotworowa; zastoinowa niewydolność serca; przeszczepiony narząd. 			
Komentarz					
* po rozpoczęciu badania wiek zmieniono na ≥ 21 lat; ** infliksymab 5 mg/kg podawano w tygodniach: 0, 2, 6 i 14.					

Archer 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab; • adalimumab; • golimumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie; • ocena aktywności choroby; • czas trwania odpowiedzi na leczenie, nawrotu i remisji choroby; • hospitalizacje; • interwencje chirurgiczne; • czas do interwencji chirurgicznej; • ZN; • jakość życia.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Library</i> , CINAHL, <i>Web of Science Citation Index</i> , <i>Conference Proceedings Citation Index</i> i <i>BIOSIS Previews</i> z datą odcięcia do grudnia 2013			10 badań RCT, w tym 5 badań dla IFX (ACT 1, ACT 2, Probert 2003, UC SUCCESS, Hyams 2012)	
komentarz				

Danese 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG nieleczeni lekami biologicznymi	<ul style="list-style-type: none"> • terapie biologiczne, w tym infliksymab 	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność lub bezpieczeństwo
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Library</i> z datą odcięcia do 31 grudnia 2013 roku			8 badań RCT, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	
komentarz				

Galvan-Banqueri 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą (porównanie pośrednie)	Badania RCT	chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG nieleczeni lekami biologicznymi	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab; • adalimumab; • golimumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • wygojenie śluzówki.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE (OVID), EMBASE, <i>the Cochrane Library</i> , <i>Center for Reviews and Dissemination (CRD)</i> i <i>Web of Science</i> z datą odcięcia od 2005 do października 2013			6 badań RCT, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	
komentarz				

Lopez 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT kontrolowane placebo	dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w tyg. 6-8 i 52-54; • remisja choroby w tyg. 6-8 i 52-54; • wygojenie śluzówki w tyg. 6-8 i 52-54; • kolektomia; • hospitalizacje związane z WZJG; • ZN, ciężkie ZN, zgony, nowotwory, ciężkie infekcje.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, <i>the Cochrane Library</i> i EMBASE z datą odcięcia do lutego 2013			5 badań, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	
komentarz				

Lv 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	Badania RCT opublikowane w języku angielskim, z okresem obserwacji min 12 tyg.	chorzy z WZJG niezależnie od wieku, oporni na leczenie standardowe kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi, lub oporni na leczenie kortykosteroidami dożylnymi	<ul style="list-style-type: none"> inhibitory TNF, w tym infliksymab, podane przynajmniej 2 razy 	<ul style="list-style-type: none"> remisja choroby; wygojenie śluzówki; remisja choroby przy odstawieniu glikokortykosteroidów; kolektomia; ciężkie ZN.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
Pubmed, Embase i Cochrane z datą odcięcia od 1991 do 20 lipca 2013			7 badań, w tym 6 dla IFX (badania ACT 1, ACT 2, Armuzzi 2004, Gavalas 2007 i 2 badania w populacji chorych z ciężkim rzutem, ang. <i>acute exacerbation</i>)	
komentarz				

Mei 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT kontrolowane placebo	chorzy z czynną postacią WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • terapie biologiczne, w tym infliksymab 	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność i bezpieczeństwo
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
PubMed, MEDLINE, EMBASE i <i>the Cochrane library</i> z datą odcięcia od stycznia 1996 do sierpnia 2014			6 badań, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	
komentarz				

Song 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • remisja choroby; • wygojenie śluzówki; • kolektomia; • ciężkie ZN.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
PubMed, <i>Web of Science</i> , Embase i <i>Cochrane Clinical Trials</i> z datą odcięcia od 1990 do maja 2013			9 badań, w tym 7 badań dla IFX (badania ACT 1, ACT 2, Armuzzi 2004, Probert 2003 i 3 badania w populacji chorych z ciężkim rzutem, ang. <i>acute exacerbation</i>)	
komentarz				

Stidham 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT opublikowane pełnotekstowo	dorośli chorzy z WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • remisja choroby.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
Pubmed i EMBASE z datą odcięcia 31 sierpnia 2013			6 badań w terapii indukcyjnej (w tym 3 badania dla IFX: ACT 1, ACT 2, Probert 2003) i 3 badania w leczeniu podtrzymującym (w tym 1 badanie dla IFX: ACT 1)	
komentarz				

Thorlund 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą (porównanie pośrednie)	Badania RCT	dorośli chorzy niehospitalizowani z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, nieleczeni inhibitorami TNF	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • infliksymab. 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • wygojenie śluzówki; • jakość życia oceniana przy pomocy Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ);* • kolektomia.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
Medline, Embase i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia 30 października 2013			4 badania RCT, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	
komentarz				

Thorlund 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, nieleczeni inhibitorami TNF	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • infliksymab; • golimumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • wygojenie śluzówki.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, Embase i <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia do marca 2014			5 badań RCT, w tym 2 badania dla IFX (ACT 1 i ACT 2)	
komentarz				

Williams 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	chorzy z chorobami zapalnymi jelit	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF, w tym infliksymab (więcej niż 1 podanie) 	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, EMBASE i <i>the Cochrane central register of controlled trials</i> z datą odcięcia do listopada 2013			22 badania RCT, w tym 4 badania dla IFX (ACT 1, ACT 2, Probert 2003, UC SUCCESS)	
komentarz				

Zhou 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT opublikowane pełnotekstowo	chorzy z WZJG	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab; • adalimumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • remisja choroby; • kolektomia.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
Medline, Pubmed, EMBASE, Google Scholar, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , <i>meta Register of Controlled Trials</i> and National Institutes of Health z datą odcięcia do 2012 roku			12 badań RCT, w tym 9 badań dla IFX (ACT 1, ACT 2, Sandborn 2009, Probert 2003, Armuzzi 2004 i 4 badania w populacji chorych z ciężkim rzutem, ang. <i>acute exacerbation</i>)	
komentarz				

12.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹¹

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	3.3	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	3.4	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4, 5	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	4.1 i 4.2	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	4.1 i 4.2	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	4.1 i 4.2	
	metodyki badań?	4.1 i 4.2	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	5.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	1, 5.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	3.4, 6, 7	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	12.2	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	4.4	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.5, 5.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	5.2, 6.3	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	5.2.1	
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	1.1.1	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	5.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	5.2.5	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	5.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	5.2.4	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	5.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	5.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	6.1, 6.2, 7.1, 7.2, 6.3	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6.2	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	1, 6, 7	Tak
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	24
Tab. 2. Liczba dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego infliksymabem.*.....	26
Tab. 3. Liczba chorych z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia infliksymabem.....	26
Tab. 4. Liczba chorych pediatrycznych (6-17 lat) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia infliksymabem.....	27
Tab. 5. Preparaty infliksymabu w ramach grupy limitowej 1050.3. ¹⁹	29
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 31.08.2015 r.	34
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 31.08.2015 r.	35
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 31.08.2015 r.	36
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 31.08.2015 r.	36
Tab. 10. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.....	41
Tab. 11. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.....	44
Tab. 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	56
Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	57
Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	58
Tab. 15. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.....	59
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	61
Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych.....	63
Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych – cd.	64
Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych – stosowane leki.....	65
Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym.....	67
Tab. 21. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym – cd.	68
Tab. 22. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym – stosowane leki.....	69
Tab. 23. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym – stosowane leki immunomodulujące.....	70
Tab. 24. Chorzy, którzy nie ukończyli badań, n (%).	72
Tab. 25. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badania ACT 1 i ACT 2, IFX vs PLA.....	73

Tab. 26. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	76
Tab. 27. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie Hyams 2012, IFX q8w vs IFX q12w.	77
Tab. 28. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie.*	81
Tab. 29. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – remisja choroby.*	82
Tab. 30. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – remisja choroby przy odstawieniu GKS i wygojenie śluzówki.*	83
Tab. 31. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – częściowa ocena aktywności choroby w skali Mayo.*.**	84
Tab. 32. Analiza skuteczności: IFX vs PLA – dawka glikokortykosteroidów.....	85
Tab. 33. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie.	86
Tab. 34. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych.....	89
Tab. 35. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby.....	91
Tab. 36. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby przy odstawieniu GKS.	94
Tab. 37. Analiza skuteczności IFX vs PLA – wygojenie śluzówki.	95
Tab. 38. Zmiana oceny jakości życia w 8 tyg. badania (dane łączne dla badań ACT 1 i ACT 2), średnia (SD).....	98
Tab. 39. Zmiana zagregowanej oceny jakości życia w podziale na sumaryczne komponenty w 8 tyg. badania, średnia (SD).	98
Tab. 40. Odsetki chorych, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę jakości życia w ciągu 8 tygodni (dane łącznie dla badań ACT 1 i ACT 2).	99
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.	103
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup.	104
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cd.	105
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu.....	106
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – infekcje i ciężkie infekcje.	107
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – ciężkie infekcje.....	108
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – ciężkie infekcje cd.....	109
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa: IFX vs PLA – pozostałe zdarzenia niepożądane i obecność przeciwciał.....	110
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie.....	111
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup.	113
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu.....	118
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – infekcje.....	120
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje.	122
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – pozostałe zdarzenia niepożądane.	127
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – obecność przeciwciał.....	128
Tab. 56. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania.	131

Tab. 57. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – cd.	131
Tab. 58. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu Probert 2003.	133
Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu Probert 2003 – IFX vs PLA.	134
Tab. 60. Kolektomia, hospitalizacje i procedury chirurgiczne w ciągu 54 tygodni obserwacji chorych z badania ACT 1 i ACT 2.	136
Tab. 61. Zdarzenia niepożądane i obecność przeciwciał w badaniach ACT 1 i ACT 2 oraz w przedłużonej fazie badania ACT 2 (54 tygodnie obserwacji).	137
Tab. 62. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania.	142
Tab. 63. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – cd.	142
Tab. 64. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu UC SUCCESS.	144
Tab. 65. Skuteczność w badaniu UC SUCCESS w 16 tygodniu (leczenie podtrzymujące).	146
Tab. 66. Zdarzenia niepożądane w badaniu UC SUCCESS do 8 tygodnia (indukcja remisji).	146
Tab. 67. Zdarzenia niepożądane w badaniu UC SUCCESS od 8 do 16 tygodnia (leczenie podtrzymujące).	147
Tab. 68. Analiza skuteczności w randomizowanej fazie badania Hyams 2012: IFX q8w vs IFX q12w.	150
Tab. 69. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby.	152
Tab. 70. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI przy odstawieniu GKS.	153
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hyams 2012: IFX q8w vs IFX q12w.	158
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hyams 2012: IFX q8w vs IFX q12w – cd.	158
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane.	159
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie zdarzenia niepożądane.	160
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.	161
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – infekcje.	162
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie infekcje.	163
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – reakcje poinfuzyjne.	164
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – kolektomia.	165
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – obecność przeciwciał.	166
Tab. 81. Arkusz oceny badania wg Jadad.	186
Tab. 82. Badania włączone do przeglądu systematycznego.	187
Tab. 83. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.	190
Tab. 84. Ocena aktywności choroby w skali Mayo. ³⁸	191
Tab. 85. Ocena zmian endoskopowych w skali Barona. ^{60,61}	192
Tab. 86. Kwestionariusz <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>	193
Tab. 87. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.	195

Spis ilustracji

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (diagram QUOROM/PRISMA).....	53
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali badania IFX vs PLA (RR).....	73
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali badania IFX vs PLA (RD).....	74
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie IFX vs PLA (RR).....	74
Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali leczenie IFX vs PLA (RD).	74
Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie IFX q8w vs IFX q12w (RR).....	77
Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie IFX q8w vs IFX q12w (RD).	77
Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali leczenie IFX q8w vs IFX q12w (RR).....	78
Ryc. 9. Chorzy, którzy przerwali leczenie IFX q8w vs IFX q12w (RD).....	78
Ryc. 10. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie (RR).....	87
Ryc. 11. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie (RD).....	88
Ryc. 12. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych (RR).....	89
Ryc. 13. Analiza skuteczności IFX vs PLA – odpowiedź na leczenie w subpopulacjach chorych (RD).....	90
Ryc. 14. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby (RR).....	92
Ryc. 15. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby (RD).....	93
Ryc. 16. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby przy odstawieniu GKS (RR).....	94
Ryc. 17. Analiza skuteczności IFX vs PLA – remisja choroby przy odstawieniu GKS (RD).....	94
Ryc. 18. Analiza skuteczności IFX vs PLA – wygojenie śluzówki (RR).....	96
Ryc. 19. Analiza skuteczności IFX vs PLA – wygojenie śluzówki (RD).....	96
Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	112
Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	112
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cz. 1 (RR).	114
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cz. 1 (RD).	115
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cz. 2 (RR).	116
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup cz. 2 (RD).	117
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (RR).....	119
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (RD).....	120
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – infekcje (RR).....	121
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – infekcje (RD).....	121
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje cz. 1 (RR).....	123
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje cz. 1 (RD).	124
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje cz. 2 (RR).....	125

Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – ciężkie infekcje cz. 2 (RD).	126
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – pozostałe zdarzenia niepożądane (RR).....	127
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).....	127
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – obecność przeciwciał (RR).	128
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa IFX vs PLA – obecność przeciwciał (RD).	129
Ryc. 38. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI (RR).....	152
Ryc. 39. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI (RD).....	152
Ryc. 40. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI przy odstawieniu GKS (RR).....	153
Ryc. 41. Analiza skuteczności IFX q8w vs IFX q12w – remisja choroby w skali PUCAI przy odstawieniu GKS (RD).....	154
Ryc. 42. Mediany częściowej ocena aktywności choroby w skali Mayo raportowanej w badaniu Hyams 2012.....	155
Ryc. 43. Mediany dawek glikokortykosteroidów raportowane w badaniu Hyams 2012.	156
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane (RR).	159
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane (RD).....	160
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie zdarzenia niepożądane (RR).	160
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).	161
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR).....	162
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	162
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – infekcje (RR).....	163
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – infekcje (RD).	163
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie infekcje (RR).	163
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – ciężkie infekcje (RD).	164
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – reakcje poinfuzyjne (RR).	164
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – reakcje poinfuzyjne (RD).....	164
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – kolektomia (RR).....	165
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – kolektomia (RD).	165
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – obecność przeciwciał (RR).....	166
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa IFX q8w vs IFX q12w – obecność przeciwciał (RD).....	166

Piśmiennictwo

- ¹ European Medicines Agency. Inflectra®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf [dostęp 19.08.2015 r.]
- ² Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, Bartnik W, Durlik M, Gonciarz M, Kłopotcka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Prz Gastroenterol* 2013; 8 (1): 1-20.
- ³ NICE technology appraisal guidance 329. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. February 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/resources/guidance-infliximab-adalimumab-and-golimumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-after-the-failure-of-conventional-therapy-including-a-review-of-ta140-and-ta262-pdf> [dostęp 21.08.2015 r.]
- ⁴ Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030.
- ⁵ PBAC. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. Infliximab. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/infliximab-psd-07-2014.pdf> [dostęp 31.08.2015 r.]
- ⁶ EMA. Assessment report. Inflectra. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000. 27 June 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf [dostęp 24.09.2015 r.]
- ⁷ Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1605-12.
- ⁸ Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1613-20.
- ⁹ EMA. Assessment report. Remsima. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. 27 June 2013.

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf [dostęp 24.09.2015 r.]
- ¹⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 03.06.2014 r.].
- ¹¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ¹² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- ¹³ Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42.
- ¹⁴ Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa). <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244,wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa> [dostęp 20.08.2015 r.]
- ¹⁵ Barylski M. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). http://jelita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG_poprawka.pdf [dostęp 20.08.2015 r.]
- ¹⁶ Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna; <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/>, [dostęp 21.08.2015 r.].
- ¹⁷ Muszyński J. Nieswoiste zapalenia jelit. *Przew Lek*, 2001;4;6:22-30
- ¹⁸ Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2005;54:566.
- ¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-sierpnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-wrzesnia-2015-r.> [dostęp 31.08.2015 r.]
- ²⁰ Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-maj 2015). <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html> [dostęp 28.09.2015 r.]
- ²¹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- ²² Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2012.

- ²³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ²⁴ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ²⁵ FDA. Briefing Document for Food and Drug Administration Gastrointestinal Drugs Advisory Committee 21 Jul 2011. REMICADE® (infliximab). Pediatric Ulcerative Colitis. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM263459.pdf> [dostęp 22.09.2015 r.]
- ²⁶ Archer R, Tappenden P, Ren S, Martyn-St James M, Harvey R, Basirir H, Stevens J, Carroll C, Cantrell A, Lobo A, Hoque S. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. *Technology Assessment Report: Final report to the National Institute for Health and Care Excellence*, 2014.
- ²⁷ Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 May 20;160(10):704-11.
- ²⁸ Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Castillo-Muñoz MA, Beltrán Calvo C, Molina López T. Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis. *Farm Hosp*. 2015 Mar 1;39(2):80-91.
- ²⁹ Lopez A, Ford AC, Colombel JF, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis*. 2015 May;47(5):356-64.
- ³⁰ Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, Zheng X. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jan 27;9(1):e86692.
- ³¹ Mei WQ, Hu HZ, Liu Y, Li ZC, Wang WG. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 May 21;21(19):6044-51.
- ³² Song YN, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Journal of Food and Drug Analysis* Volume 23, Issue 1, March 2015, Pages 1-10.
- ³³ Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor- α agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):660-71.
- ³⁴ Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul;8(7):571-81.
- ³⁵ Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis
-

accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;9(5):693-700.

³⁶ Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(5):447-58.

³⁷ Zhou Z, Dai C, Liu WX. Anti-TNF- α therapy about infliximab and adalimumab for the effectiveness in ulcerative colitis compared with conventional therapy: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2015 Mar-Apr;62(138):309-18.

³⁸ Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.

³⁹ Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003 Jul;52(7):998-1002.

⁴⁰ Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1250-60.

⁴¹ Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johanns J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):201-11.

⁴² Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):392-400.

⁴³ Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr;10(4):391-9.

⁴⁴ Hyde C, Bryan S, Juarez-Garcia A i wsp. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE. Infliximab for ulcerative colitis. University of Birmingham. 2007.

⁴⁵ Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johanns J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102(4):794-802.

⁴⁶ FDA Drug Safety Communication: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm>,

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm251443.htm>, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm> [dostęp 18.09.2015 r.].

⁴⁷ FDA. FDA Drug Safety Communication: UPDATE on Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers and risk for pediatric malignancy. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm> [dostęp 18.09.2015 r.]

⁴⁸ Safety Update on TNF- α Antagonists: Infliximab and Etanercept, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety%20revision2.pdf [dostęp 18.09.2015 r.].

⁴⁹ Postmarketing Reviews - Volume 1, Number 2, Winter 2008, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm119034.htm>, [dostęp 18.09.2015 r.].

⁵⁰ FDA. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM193310.pdf>, Remicade, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103772s5189lbl.pdf, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm>, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [dostęp 18.09.2015 r.].

⁵¹ EMA. Public statement on Remicade (infliximab) - Reports of tuberculosis infections. 20/12/2000. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [dostęp 18.09.2015 r.]

⁵² EMA. Public statement on infliximab (Remicade) on the increased incidence of mortality and hospitalisation for worsening congestive heart failure. 24/10/2001. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000975.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [dostęp 18.09.2015 r.]

⁵³ EMA. Public statement on infliximab (Remicade): Update on safety concerns. 01/02/2002. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [dostęp 18.09.2015 r.]

⁵⁴ URPL. <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 18.09.2015 r.]

⁵⁵ EMA Assessment report. Remicade (infliximab). Procedure No.: EMEA/H/C/000240/II/0150. 19 January 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000240/WC500124425.pdf [dostęp 23.09.2015 r.]

⁵⁶ European Medicines Agency. Remicade®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf [dostęp 28.09.2015 r.]

⁵⁷ Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar;105(3):501-23.

- ⁵⁸ Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035-1058.
- ⁵⁹ SMC. infliximab 100mg powder for concentrate for solution for infusion (Remicade®) SMC No. (854/13).
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_FINAL_FEBRUARY_2013_for_website.pdf [dostęp 22.09.2015 r.]
- ⁶⁰ Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J*. 1964 Jan 11;1(5375):89-92.
- ⁶¹ Cooney RM, Warren BF, Altman DG, Abreu MT, Travis SP. Outcome measurement in clinical trials for Ulcerative Colitis: towards standardisation. *Trials*. 2007 Jun 25;8:17.
- ⁶² Irvine EJ, Feagan BG, Wong CJ. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? *J Clin Epidemiol*. 1996 Oct;49(10):1177-85.
- ⁶³ Dudzińska M, Tarach JS, Nowakowski A. Pomiar jakości życia zależnej od zdrowia w cukrzycy. *Diabet. Prakt.* 2011; 12, 2: 56-64.
- ⁶⁴ EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208.
- ⁶⁵ Wilson D, Parsons J, Tucker G. The SF-36 summary scales: problems and solutions. *Soz Präventivmed*. 2000;45(6):239-46.
- ⁶⁶ Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):423-32.