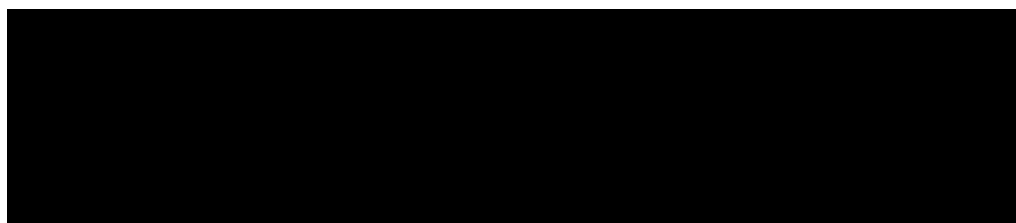


**Infliksymbab (Remicade®)  
w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci  
wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**

**Analiza kliniczna**



Warszawa  
grudzień 2011



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

**Wkład pracy:**

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
tel. (48 22) 549 51 00

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

MSD Polska Sp. z o.o.  
Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
tel. (48 22) 549 51 00

**Cytowanie:**

[REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2011.



## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu (Remicade®, MSD) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia, w porównaniu z cyklosporyną lub brakiem leczenia aktywnego infliksymabem (placebo).

### Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie Wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki porównania pośredniego (brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących te terapie) opisano na podstawie [REDACTED]

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 30 sierpnia 2011 r. (baza MEDLINE) lub 31 sierpnia 2011 r. (bazy EMBASE i Cochrane). W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania randomizowane dla infliksymabu (w sumie 3 publikacje) i 1 badanie z randomizacją dla cyklosporyny (1 publikacja) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Z powodu małej ilości odnalezionych badań dla cyklosporyny, wtórnie rozszerzono kryteria włączenia do analizy w odniesieniu do badań dotyczących stosowania cyklosporyny. Po zmianie kryteriów włączenia, do analizy włączono drugie randomizowane badanie dla cyklosporyny (1 publikacja). W ramach przeglądu badań klinicznych w toku odnaleziono doniesienia z nieopublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania infliksymabu z cyklosporyną).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w oparciu o randomizowane badania kliniczne wykazała:

---

- **ocena skuteczności:**

- w fazie właściwej badania Sands 2001 odpowiedź na leczenie raportowano częściej w grupie leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. niż w grupie przyjmujących placebo – wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD: RR=5,00 [95%CI: 0,34; 74,52], p=ns; RD=0,67 [95%CI: 0,09; 1,24], p=0,02, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 11];
- w fazie właściwej badania Sands 2001 zabieg kolektomii wykonywano rzadziej u chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. niż u chorych przyjmujących placebo, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD. Ryzyko kolektomii było o 86% mniejsze w grupie leczonych IFX niż grupie placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR=0,14 [95%CI: 0,01; 1,96], p=ns; RD=-1,00 [95%CI: -1,46; -0,54], p=0,00002, NNT<sub>14dni</sub>=1 [95%CI: 1; 2];
- w 3-miesięcznym okresie badania Jarnerot 2005 zabieg kolektomii wykonano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych infliksymabem niż w grupie otrzymujących placebo. Ryzyko kolektomii było o 66% mniejsze w grupie leczonych IFX niż grupie placebo: RR=0,44 [95%CI: 0,22; 0,87], p=0,02; RD=-0,37 [95%CI: -0,65; -0,10], p=0,007, NNT<sub>3m-ce</sub>=3 [95%CI: 2; 10]; czas do wykonania kolektomii wyniósł 8 dni (mediana, zakres: 2-22 dni) w grupie leczonych infliksymabem i 4 dni (mediana, zakres: 1-13 dni) w grupie przyjmujących placebo;
- w badaniu Jarnerot 2005 (zarówno w ciągu pierwszych 3 m-cy badania przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i w 3-letnim okresie obserwacji) i w badaniu Sands 2001 (w całym okresie trwania badania) nie raportowano zgonów u żadnego chorego;
- po 3 miesiącach leczenia u zbliżonego odsetka chorych leczonych infliksymabem i przyjmujących placebo, u których możliwe było ocenienie występowania obydwu typów remisji, wystąpiła całkowita remisja choroby (remisja kliniczna i remisja wg oceny endoskopowej) w badaniu Jarnerot 2005: RR=1,20 [95%CI: 0,33; 4,36], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,38; 0,52], p=ns, NNT<sub>3m-ce</sub>=na;

- **ocena bezpieczeństwa:**

- raportowane w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja) ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu występowały z mniejszą częstością w grupie leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. (n=0) niż placebo (n=2) – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (RR=0,20 [95%CI: 0,01; 2,98], p=ns; RD=-0,67 [95%CI: -1,24; -0,09], p=0,02, NNH<sub>12tyg</sub>=na);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały jedynie w grupie placebo (n=1; zaostrzenie objawów WZJG objawiające się biegunką i krwią w kale) w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja); wynik porównania w grupie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. z grupą placebo był nieistotny statystycznie;

RR=0,33 [95%CI: 0,02; 5,97], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -0,91; 0,24], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na;

- zdarzenia niepożądane występujące po infuzji leku w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja) raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. (n=1; ZN w postaci krótkotrwałych objawów dyspeptycznych, które nastąpiły 3h po infuzji leku) vs placebo (n=0): RR=3,00 [95%CI: 0,17; 53,71], p=ns; RD=0,33 [95%CI: -0,24; 0,91], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na;
- nie raportowano występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u żadnego z chorych w analizowanych grupach w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja);
- wysypka i ból stawów występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. i otrzymujących placebo w ciągu 3 miesięcy badania Jarnerot 2005, odpowiednio: RR=0,44 [95%CI: 0,04; 4,49], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,20; 0,10], p=ns, NNH<sub>3mies</sub>=na oraz RR=1,75 [95%CI: 0,17; 17,95], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,11; 0,18], p=ns, NNH<sub>3m-ce</sub>=na;

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny w dawce 4 mg/kg m.c. w oparciu o randomizowane badania kliniczne wykazała:

- **ocena skuteczności:**

- w fazie właściwej badania D'Haens 2001 odpowiedź na leczenie raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem i.v.: RR=1,21 [95%CI: 0,65; 2,23], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,25; 0,47], p=ns, NNT<sub>8dni</sub>=na; średni czas do odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem był zbliżony: MD=0,90 [95%CI: -1,34; 3,14], p=ns;
- w fazie właściwej badania Lichtiger 1994 odpowiedź na leczenie raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych cyklosporyną niż w grupie przyjmujących placebo: RR=15,83 [95%CI: 1,05; 239,68], p=0,046; RD=0,82 [95%CI: 0,55; 1,08], p<0,00001, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 2]; czas do odpowiedzi na leczenie wyniósł średnio 7 dni (zakres: 3-14 dni) w grupie chorych leczonych cyklosporyną (9 chorych uzyskało odpowiedź na leczenie w tej grupie); spośród leczonych placebo żaden chory nie uzyskał odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 2 tyg. badania (faza właściwa badania);
- zmniejszenie aktywności choroby w 8. dniu leczenia w badaniu D'Haens 2001 u wszystkich chorych oraz u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie było porównywalne w grupie leczonych cyklosporyną i w grupie leczonych metyloprednizolonem, odpowiednio: MD=1,00 [95%CI: -8,75; 10,75], p=ns oraz MD=1,60 [95%CI: -5,31; 8,51], p=ns;
- w fazie właściwej badania D'Haens 2001 zabieg kolektomii wykonano u porównywalnego odsetka chorych leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem i.v.: RR=1,07 [95%CI: 0,26; 4,45], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,28; 0,31], p=ns, NNT<sub>8dni</sub>=na;

- w fazie właściwej badania Lichtiger 1994 ryzyko kolektomii było o 39% mniejsze w grupie leczonych cyklosporyną niż w grupie przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR=0,61 [95%CI: 0,18; 2,06], p=ns; RD=-0,17 [95%CI: -0,59; 0,25], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- liczba zgonów w badaniu Lichtiger 1994 była porównywalna w grupie leczonych cyklosporyną i grupie przyjmujących placebo: RR=0,28 [95%CI: 0,01; 6,10], p=ns; RD=-0,11 [-0,36; 0,14], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- w badaniu D'Haens 2001 w dniu 8. wartości w grupie leczonych cyklosporyną i w grupie leczonych metyloprednizolonem były porównywalne w odniesieniu do oceny aktywności WZJG w badaniu endoskopowym: MD=-0,20 [95%CI: -2,01; 1,61], p=ns oraz oceny aktywności WZJG w badaniu histologicznym: MD=0,40 [95%CI: -2,00; 2,80], p=ns;

- **ocena bezpieczeństwa:**

- nie raportowano występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zmniejszenie dawki u żadnego z chorych w analizowanych grupach w badaniu D'Haens 2001 (wyniki dla całego okresu badania);
- nadciśnienie i wymioty występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem w fazie właściwej badania D'Haens (zarówno dla nadciśnienia, jak i wymiotów: RR=3,20 [95%CI: 0,14; 72,62], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,10; 0,25], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na);  
parestezje raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych cyklosporyną i w grupie leczonych metyloprednizolonem w fazie właściwej badania D'Haens 2001 (RR=0,36 [95%CI: 0,02; 8,07], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,24; 0,10], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na);  
w fazie właściwej badania D'Haens 2001 z porównywalną częstością w grupie leczonych cyklosporyną i w grupie leczonych metyloprednizolonem raportowano również: zakrzepowe zapalenie żył głębokich, ból głowy, ból mięśni, dyskomfort w nadbrzuszu, hipokaliemię, hipomagnezemię, wzrost stężenia kreatyniny o 10%, napady padaczkowe;
- nadciśnienie i wymioty występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych cyklosporyną i placebo w badaniu Lichtiger 1994 (wyniki dla całego, 28-dniowego, okresu badania; nadciśnienie: RR=3,27 [95%CI: 0,44; 24,34], p=ns; RD=0,25 [95%CI: -0,10; 0,60], p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na; wymioty i nudności: RR=0,82 [95%CI: 0,06; 11,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,29; 0,25], p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na), podczas gdy parestezje raportowano z istotnie większą częstością w grupie leczonych cyklosporyną niż w grupie przyjmujących placebo (RR=7,50 [95%CI: 0,46; 123,17], p=ns; RD=0,36 [95%CI: 0,06; 0,67], p=0,01, NNH<sub>28dni</sub>=3 [95%CI: 2; 18]);  
w badaniu Lichtiger 1994 (w całym okresie badania) napad padaczkowy duży i hipocholesterolemię raportowano jedynie u jednego chorego leczonego cyklosporyną i u żadnego chorego przyjmującego placebo - różnica nieistotna statystycznie (RR=2,50 [95%CI: 0,11; 54,87], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,14; 0,32],



p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na); nie raportowano występowania neurotoksyczności lub hepatotoksyczności u żadnego chorego.

Wyniki analizy typu *mixed treatment comparison* w oparciu o analizę weryfikacyjną raportu producenta leku zleconą przez NICE (wyniki na podstawie badań: Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994 i D'Haens 2001):

- o prawdopodobieństwo kolektomii w krótkim horyzoncie czasowym (0-3 miesiące) w grupie leczonych infliksymabem oszacowano na 0,23 [95%CI: 0,05; 0,56]; dla cyklosporyny i placebo/metyloprednizolonu prawdopodobieństwo wyniosło odpowiednio 0,58 [95%CI: 0,22; 0,88] i 0,67 [95%CI: 0,46; 0,85];
- o prawdopodobieństwo kolektomii w długim horyzoncie czasowym (3-12 miesiące) w grupie leczonych infliksymabem oszacowano na 0,27 [95%CI: 0,00; 0,92]; dla cyklosporyny i placebo/metyloprednizolonu prawdopodobieństwo wyniosło odpowiednio 0,18 [95%CI: 0,00; 0,70] i 0,14 [95%CI: 0,00; 0,47];

## Wnioski

Skuteczność infliksymabu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia, analizowano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych, łącznie u 27 chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. i 24 chorych przyjmujących placebo. Do przeglądu włączono również 1 randomizowane badanie kliniczne dla porównania cyklosporyny z placebo i 1 dla porównania cyklosporyny z metyloprednizolonem (w ramach rozszerzonych kryteriów włączenia; łącznie cyklosporynę analizowano u 25 chorych, placebo – u 9 chorych, a metyloprednizolon – u 15 chorych).

Ogólna jakość dowodów dla infliksymabu i cyklosporyny została uznana za wysoką wg Jadad. Zgodnie z wytycznymi GRADE (względem na inne ograniczenia badań), rekomendację stosowania infliksymabu w porównaniu z placebo w docelowej populacji należy uznać za co najwyżej umiarkowaną, a rekomendację stosowania cyklosporyny w porównaniu z placebo lub – za niską.

Zgodnie z wynikami włączonych do analizy badań dla infliksymabu, pojedyncze podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. było bardziej skuteczne od placebo w odniesieniu do odsetka odpowiedzi, a przede wszystkim związane było z rzadszym wykonywaniem zabiegów kolektomii. W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa, infliksymab w dawce 5 mg /kg m.c. i placebo charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, choć należy podkreślić, że pojedyncze dawki infliksymabu nie dają możliwości oceny udokumentowanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego i rozpoznanego w wieloletniej praktyce klinicznej profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami włączonych do analizy badań dla cyklosporyny, cyklosporyna w dawce 4 mg/kg m.c. była bardziej skuteczna od placebo w odniesieniu do odsetka odpowiedzi przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność i bezpieczeństwo cyklosporyny w porównaniu z metyloprednizolonem były porównywalne dla obu terapii.

Brak jest opublikowanych badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną infliksymabu z cyklosporyną w analizowanej populacji, co skutkuje koniecznością przeprowadzenia

[REDACTED]

---

wnioskowania pośredniego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych można wnioskować, że infliksymab w porównaniu z placebo oraz cyklosporyna w porównaniu z placebo/metyłoprednizolonem oferują dodatkowe korzyści klinicznych i są skutecznymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu chorym z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe i są dobrze tolerowane u tych chorych.

## **Słowa kluczowe**

infliksymab, ciężka aktywna postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przegląd systematyczny literatury

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>11</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>12</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>16</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>17</b>
<b>2 Problem decyzyjny</b> .....	<b>18</b>
<b>3 Metody</b> .....	<b>19</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	19
3.1.1 Kryteria włączenia.....	19
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	19
3.2 Źródła danych.....	20
3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych.....	20
3.4 Selekcja informacji.....	25
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	25
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.7 Analiza statystyczna.....	26
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>27</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	27
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	41
4.2.1 Metody badań.....	43
4.2.1.1 Ocena jakości badań pierwotnych.....	49
4.2.1.2 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych.....	50
4.2.1.3 Charakterystyka populacji.....	51
4.2.1.4 Zestawienie punktów końcowych.....	56
4.2.1.5 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	57
<b>5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności</b> .....	<b>58</b>
5.1 Infliksymab.....	66
5.1.1 Odpowiedź na leczenie.....	66
5.1.1.1 Składowe niepowodzenia leczenia – badanie Sands 2001.....	67

5.1.2	Zabieg kolektomii.....	71
5.1.2.1	Analiza regresji – wyniki dla populacji z badania Jarnerot 2005 skorygowane o czynniki zakłócające.....	73
5.1.2.2	Zabieg kolektomii w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005.....	74
5.1.2.3	Wyniki analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 na podstawie publikacji Gustavsson 2010.....	76
5.1.3	Zgony.....	77
5.1.4	Pozostałe wyniki.....	78
5.1.4.1	Badanie Jarnerot 2005.....	78
5.1.4.1.1	Wyniki analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 na podstawie publikacji Gustavsson 2010.....	79
5.1.4.2	Badanie Sands 2001.....	83
5.2	Cyklosporyna.....	83
5.2.1	Odpowiedź na leczenie.....	83
5.2.1.1	Czas do odpowiedzi na leczenie.....	85
5.2.1.2	Zmniejszenie aktywności choroby.....	86
5.2.1.2.1	Zmniejszenie aktywności choroby – wyniki obserwacji wykraczającej poza fazę właściwą badania Lichtiger 1994.....	87
5.2.2	Zabieg kolektomii.....	87
5.2.2.1	Wyniki obserwacji wykraczającej poza fazę właściwą badania D’Haens 2001.....	89
5.2.3	Zgony.....	90
5.2.4	Pozostałe punkty końcowe – badanie D’Haens 2001.....	91
5.2.4.1	Wyniki do dnia 8. badania (faza właściwa badania).....	91
5.2.4.2	Wyniki obserwacji wykraczającej poza fazę właściwą badania D’Haens 2001.....	92
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa.....</b>	<b>95</b>
6.1	Inflixymab.....	102
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie w całym okresie analizowanych badań.....	102
6.1.1.1	Badanie Sands 2001.....	102
6.1.1.2	Wyniki analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 na podstawie publikacji Gustavsson 2010.....	105
6.1.2	Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	106
6.1.2.1	Badanie Jarnerot 2005.....	106

---

6.1.2.2	Wyniki analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 na podstawie publikacji Gustavsson 2010 .....	108
6.1.2.3	Badanie Sands 2001.....	108
6.2	Cyklosporyna .....	108
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie w całym okresie analizowanych badań .....	109
6.2.2	Pozostałe zdarzenia niepożądane .....	109
6.2.2.1	Badanie D’Haens 2001.....	109
6.2.2.2	Zdarzenia raportowane po fazie właściwej badania D’Haens 2001.....	113
6.2.2.3	Badanie Lichtiger 1994 – obserwacja w całym okresie trwania badania .....	113
<b>7</b>	<b>Dodatkowe dowody naukowe.....</b>	<b>116</b>
7.1	CYSIF .....	116
7.2	CONSTRUCT .....	118
<b>8</b>	<b>Porównanie pośrednie .....</b>	<b>119</b>
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>124</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>128</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>134</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>142</b>
<b>13</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>152</b>
13.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	152
13.2	Kryteria oceny według GRADE.....	152
13.3	Skale diagnostyczne używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu .....	154
13.3.1	Wskaźnik Seo (w tym <i>fluminant colitis index</i> ; Jarnerot 2005).....	154
13.3.2	Skala Mayo (publikacja Gustavsson 2010) .....	154
13.3.3	Skala Truelove’a i Wittsa (Florholmen 2011) oraz jej zmodyfikowana wersja (skala Lichtiger’a; Sands 2001, D’Haens 2001, Lichtiger 1994).....	155
13.3.4	Skala UCDAI (Florholmen 2011).....	157
13.4	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	158
13.5	Spis badań włączonych do przeglądu .....	161
13.6	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	161
13.7	Krytyczna ocena badań randomizowanych .....	166

---

13.8	Florholmen 2011 .....	170
13.8.1	Metodyka badań, kryteria włączenia i wykluczenia oraz zestawienie punktów końcowych.....	170
13.8.2	Ocena jakości badania Florholmen 2011 wg skali Jadad.....	175
13.8.3	Charakterystyka populacji.....	175
13.8.4	Analiza kliniczna – ocena skuteczności.....	177
13.8.4.1	Odpowiedź na leczenie lub poprawa kliniczna.....	179
13.8.4.1.1	Wyniki ocenione po 7 dniach od randomizacji chorych w badaniu Florholmen 2011	180
13.8.4.2	Zabieg kolektomii .....	180
13.8.4.2.1	Wyniki ocenione po 7 dniach od randomizacji chorych w badaniu Florholmen 2011	181
13.8.5	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa.....	183
13.8.6	Krytyczna ocena badania Florholmen 2011.....	183
<b>14</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>185</b>
<b>15</b>	<b>Spis rycin .....</b>	<b>188</b>
<b>16</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>191</b>

---

## Skróty i akronimy

bd	brak danych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i> )
ESR	wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
GKS	glikokortykosteroidy
i.v.	podanie dożylne (łac. <i>intra vene/intravenosus</i> )
mc.	masa ciała
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MTC	metaanaliza sieciowa (ang. <i>mixed treatment comparison</i> )
n	liczba zdarzeń w grupie/badaniu
N	liczba chorych w grupie/badaniu
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
N <sub>i</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N <sub>k</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
p.o.	podanie doustne (łac. <i>per os</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane



## 1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu (Remicade®, MSD) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy (GKS), 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Ciężka, aktywna postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego została zdefiniowana jako zaostrzenie choroby (rzut choroby) wymagające hospitalizacji.

W kontekście bezpośredniego celu analizy HTA komparatorem dla analizowanego problemu decyzyjnego jest dotychczas istniejąca praktyka kliniczna, zdefiniowana jako brak stosowania infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci WZJG, co odpowiada stosowaniu placebo (PLA) przy kontynuacji leczenia podstawowego, w tym możliwość leczenia zabiegowego.

Zgodnie z wytycznymi polskimi, *European Crohn's and Colitis Organisation* z 2008 r.<sup>1</sup> i *American College of Gastroenterology* z 2010 r.<sup>2</sup> oraz w odniesieniu do opcji terapeutycznej analizowanej przez *National Institute for Health and Clinical Excellence*,<sup>3</sup> za podstawowy aktywny komparator dla infliksymabu należy uznać cyklosporynę, pomimo braku zarejestrowanego wskazania dla cyklosporyny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego [REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, listopad 2011).

## 2 Problem decyzyjny

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

[REDACTED] Infliksymab (Remicade®) leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2011.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu wg schematu PICO został przedstawiony w tabeli 1.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli pacjenci z ciężką aktywną postacią (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
interwencja (I)	infliksymab (Remicade®)
komparator podstawowy (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>• brak leczenia infliksymabem,</li><li>• cyklosporyna.</li></ul>
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• zgony;</li><li>• odpowiedź na leczenie, zmniejszenie aktywności choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;</li><li>• zabieg kolektomii, przeżycie wolne od kolektomii, czas do przebycia kolektomii;</li></ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li><li>• liczba hospitalizowanych chorych;</li><li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li><li>• zdarzenia niepożądane po infuzji;</li><li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li><li>• zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie dawki;</li><li>• pozostałe zdarzenia niepożądane.</li></ul>

\* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison*,

## 3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych włączonych do analizy.

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania inflixymabu lub cyklosporyny w porównaniu z jakimkolwiek komparatorem w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (tj. zaostrzeń wymagających hospitalizacji) u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym na glikokortykosteroidy podawane dożylnie (łac. *intra venae/intravenosus*, i.v.), lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z równoległą grupą kontrolną.

Włączono badania, w których oceniano chorych z ciężkim rzutem WZJG – chorzy hospitalizowani ze stwierdzoną ciężką postacią choroby lub po niepowodzeniu leczenia standardowego, w tym glikokortykosteroidów podawanych dożylnie, zakładając, że fakt podania GKS dożylnie wskazuje na ciężką postać choroby.<sup>†</sup>

Założono, że glikokortykosteroidy podawane doustnie stanowią podstawową terapię podtrzymującą, wynikającą ze specyfiki choroby, niekoniecznie związaną z zaostrzeniem choroby. Glikokortykosteroidy w podaniu dożylnym uznano za formę intensywnego leczenia, związaną z zaostrzeniem choroby.

#### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.

---

<sup>†</sup> W trakcie przeglądu badań pierwotnych kryteria dla badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny zostały zmodyfikowane (rozszerzone), włączono badania, w których analizowano chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu WZJG, ale nie podano informacji o stosowaniu wcześniej leczenia standardowego, w tym glikokortykosteroidów podawanych dożylnie (patrz rozdz. 4.2).

## 3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 30 sierpnia 2011 r.,
- EMBASE (Ovid) z datą odcięcia 31 sierpnia 2011 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 31 sierpnia 2011 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 2 września 2011 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*).<sup>4</sup> Przeszukano bazy badań wtórnych bezpośrednio 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,
- przeglądów systematycznych i metaanaliz,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov/>,
  - <http://www.controlled-trials.com/>,
  - <http://www.clinicalstudyresults.org/>,
- oraz witryn internetowych analizowanych produktów leczniczych i ich producentów.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 13.3.

## 3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 30 sierpnia 2011 r. (baza MEDLINE) lub 31 sierpnia 2011 r. (bazy EMBASE i Cochrane). Wyszukiwanie było prowadzone niezależnie przez dwie osoby (K.G., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid) oraz *the Co-*

*chrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Ze względu na dużą liczbę odnalezionych publikacji, strategię dla bazy MEDLINE (PubMed) przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania z wykorzystaniem dodatkowych filtrów nakierowanych na maksymalną czułość i swoistość wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych, zaproponowanych w podręczniku *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format)*.<sup>5</sup>

Strategię dla bazy EMBASE przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania z wykorzystaniem dodatkowych filtrów nakierowanych na maksymalną czułość i swoistość wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych.

W przypadku bazy Cochrane, z powodu małej liczby trafień, przegląd systematyczny literatury przeprowadzono z wykorzystaniem szerokiej strategii wyszukiwania bez ograniczeń dotyczących typów doniesień klinicznych.

Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukano używając następujących słów kluczowych: *'infliximab AND (ulcerative colitis OR inflammatory bowel disease'* oraz *'ciclosporine'*.

Strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania w poniższych tabelach.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

**Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności infliksymabu w leczeniu WZGJ w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.08.2011 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██████
■	██	██████
■	████████████████████	████
■	████████████████████	██████
■	████████████████	██████
■	████████████████	██████
■	████████████████████████████████	████
■	████████████████	██
■	████████████████	██████
■	████████████████████████████████	██████









Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba re- zultatów
■	████████████████████	■
■	████████████████	■
■	██████████████	■
■	██	■
■	████████████████████████████████	■
■	██	■
	██████████	■
■	██	■
■	██	■
	██	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████████████████████████	■
■	████████████████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■

\* Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████ ██████████. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem przedstawionych powyżej kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była przeprowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████████.).

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania randomizowanego badania klinicznego oceniono przy użyciu skali Jadad – tabela 9, opis skali – aneks 13.1.<sup>6</sup>

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania lub zostali z niego wyłączeni,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie metod randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia tabela 7 w rozdziale 4.2.1.

W aneksie 13.7 przedstawiono krytyczną ocenę randomizowanych badań pierwotnych włączonych do opracowania.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi oraz ciągłymi. 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). Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD).

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku istotnej heterogeniczności ( $I^2 > 75\%$ ) nie metaanalizowano wyników.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

02.09.2011 r. przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przy wykorzystaniu następujących słów kluczowych: *infliximab AND (ulcerative colitis OR inflammatory bowel disease)* – 26 wyników oraz: *ciclosporine* – 1 wynik (dotyczący innego wskazania niż analizowane). Z wyszukanych badań 2 przeglądy systematyczne odnosiły się do analizowanego problemu decyzyjnego – Bryan 2010 (dla IFX i CyA) i Shibolet 2005 (dla CyA).

W ramach przeglądu baz danych: MEDLINE (do dnia 30.08.2011 r.), EMBASE i *the Cochrane Library* (do dnia 31.08.2011 r.) nie zidentyfikowano, oprócz publikacji Shibolet 2005 dla CyA, innych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IFX i CyA w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Dodatkowo zidentyfikowano opracowania wtórne, w których autorzy odnieśli się do docelowej populacji chorych: 7 publikacji dla IFX (Ford 2011, Gisbert 2007, Huang 2011, Lawson 2006, Nikfar 2011, Panaccione 2008, Rahimi 2007), 3 dla CyA (García-López 2005, Pham 2006, Khan 2011<sup>‡</sup>) oraz 1 dla obydwu leków (Filippi 2011). W opracowaniach wtórnych analizowano IFX niezależnie od postaci choroby (włączano również chorych z postacią umiarkowaną WZJG i chorych leczonych ambulatoryjnie) oraz włączono badania dotyczące porównania różnych dawek CyA. Prezentacja wyników z powyższych opracowań umożliwia analizę wyników z badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994, D’Haens 2001, patrz rozdz. 4.2), dlatego postanowiono włączyć je do analizy.

W badaniu Gisbert 2007 dla IFX podano, że ocena jakości badań została dokonana przez dwie niezależne osoby, ale nie podano liczby osób dokonujących niezależnie selekcji badań, a w publikacji Panaccione 2008 dla IFX, badaniu Filippi 2011 dla IFX i CyA oraz w badaniach dla CyA: García-López 2005 i Pham 2006, brak jest danych o liczbie osób przeszukujących bazy. Pomimo ograniczeń przyjęto, że zidentyfikowane badania spełniają kryteria przeglądu systematycznego.

Wyselekcjonowane dane z wymienionych powyżej badań zebrano w tabeli 5 (charakterystyka opracowań wtórnych) i tabeli 6 (wyniki i wnioski z opracowań).

---

<sup>‡</sup> W badaniu tym nie włączono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, ale przedstawiono wyniki dla jednego z nich.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 0, a wykluczonych – w aneksie 13.6.

Bryan 2010 stanowi ocenę przez *the National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) dokumentacji złożonej przez producenta IFX dotyczącej stosowania IFX w leczeniu ostrych zaostrzeń WZJG wymagających hospitalizacji u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe i został opisany w rozdz. 8. W celu weryfikacji raportu dostarczonego przez producenta leku, NICE przeprowadził aktualizację przeglądu Lawson 2006 opisanego poniżej – przeszukano w tym celu następujące bazy (lata 2007-2008): *Cochrane Library* (CENTRAL) 2008 Issue 1, MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid) i *MEDLINE in Process & Other Non-Indexed Citations April 14 2008*, a także wyszukiwano badań w toku (patrz rozdz. 8).

## INFLIKSYMAB

Analizowane przeglądy systematyczne dotyczą stosowania inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, TNF; Ford 2011, Huang 2011, Lawson 2006, Filippi 2011 – w opracowaniu tym analizowano również populację dzieci) lub specyficznie IFX u chorych z WZJG (lub chorobą Crohna – opracowanie Ford 2011) w porównaniu z PLA lub bez zdefiniowanego komparatora. Do opracowania Nikfar 2006 włączono randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trial*, RCT) dotyczące skuteczności IFX w utrzymaniu remisji w porównaniu z kortykosteroidami i PLA u chorych z WZJG.

We wszystkich przeglądach (z wyjątkiem opracowania Filippi 2011) analizowano badania: Sands 2001, Probert 2003, Jarnerot 2005, Rutgeerts 2005 – ACT 1, Rutgeerts 2005 – ACT 2 (RCT dla porównania IFX vs PLA). Badanie Armuzzi 2005 i badanie Ochsenkuhn 2004, będące RCT dla porównania IFX ze sterydami, analizowano w opracowaniach: Gisbert 2007, Huang 2011, Lawson 2006, Panaccione 2008 oraz Nikfar 2011 (w przeglądzie tym analizowano także badanie Gavalas 2007 dotyczące porównania IFX z kortykosteroidami). W przeglądzie Huang 2011 analizowano również 3 inne RCT dla IFX: Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2011. Do przeglądu Filippi 2011 włączono 2 RCT dla IFX w ciężkiej postaci WZJG – Jarnerot 2005 i Sandborn 2009.

W opisywanych przeglądach systematycznych oceniano następujące punkty końcowe: remisję choroby, odpowiedź na leczenie, odsetek zabiegów kolektomii, gojenie śluzówkowe, nawrót choroby, poprawę w ocenie klinicznej, histologicznej lub endoskopowej, poprawę jakości życia oraz zdarzenia niepożądane (przeglądy: Ford 2011, Huang 2011, Lawson 2006, Nikfar 2011).

Wyniki poszczególnych badań wtórnych charakteryzują się umiarkowaną niespójnością, która może wynikać z różnych parametrów użytych do przedstawienia punktów końcowych, ich definicji oraz zastosowania modelu efektów losowych lub stałych, a także uwzględnienia danych nieopublikowanych. Głównym wnioskiem z opracowań, dotyczą-

cym całej populacji łącznie analizowanej w tych opracowaniach jest większa częstość remisji powodowanych przez IFX w porównaniu z PLA. Autorzy opracowań: Huang 2011 i Lawson 2006 wnioskuje, że IFX/anty-TNF mogą indukować odpowiedź krótkoterminową i pozwalać na utrzymanie odpowiedzi długoterminowej oraz zmniejszenie odsetka kolektomii. Zgodnie z wnioskami z przeglądu Huang 2011, anty-TNF nie powodują poprawy jakości życia i gojenia śluzówkowego, podczas gdy autorzy opracowania Lawson 2006 sugerują, iż IFX jest skuteczny w promowaniu gojenia śluzówkowego. Istotnie statystycznie wyniki przeglądów w docelowej populacji (hospitalizowanych chorych z ciężkim rzutem WZJG, niedostatecznie reagujących na leczenie standardowe) analizy dotyczyły: remisji choroby (publikacja Nikfar 2011), odsetka kolektomii (przegląd Huang 2011) i odpowiedzi na leczenie (opracowanie wtórne Gisbert 2007) – wyniki na korzyść infliksymbabu.

Poniżej zestawiono wyniki ze zidentyfikowanych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (badanie Jarnerot 2005 i badanie Sands 2001, patrz rozdz. 4.2), które zostały uzyskane w opacowaniach wtórnych.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – IFX vs PLA – z badania Jarnerot 2005 przyjęte w opracowaniach wtórnych:

- remisja (dane nieopublikowane): wynik istotny statystycznie na korzyść IFX w porównaniu z PLA w przeglądzie Nikfar 2011 – RR=2,13 [95%CI: 1,17; 4,28],  $p<0,05$ ; w pozostałych przeglądach wynik nieistotny statystycznie: Ford 2011 – RR w modelu efektów losowych=0,83 [95%CI: 0,63; 1,09],  $p=ns$ ; Rahimi 2007 – remisja kliniczna, OR w modelu efektów losowych=1,33 [95%CI: 0,13; 18,99],  $p=ns$ , w Panaccione 2008 również wynik nieistotny klinicznie dla remisji klinicznej i remisji w ocenie endoskopowej w okresie 90 dni (RR=2,63 [95%CI: 0,59; 11,64],  $p=ns$ ); Huang 2011 – całkowita remisja w okresie długofalowym, OR w modelu efektów stałych=1,33 [95%CI: 0,18; 9,72],  $p=ns$ ; Lawson 2006 – remisja kliniczna lub remisja w ocenie endoskopowej w ciągu 3 m-cy, RR w obydwu przypadkach wyniósł 2,63 [95%CI: 0,59; 11,64],  $p=ns$  (wyniki na korzyść IFX);
- kolektomia: w opracowaniu Huang 2011 różnica istotna statystycznie na korzyść IFX dla OR w modelu efektów stałych 0,21 [95%CI: 0,06; 0,73],  $p<0,05$ ; w pozostałych opracowaniach różnica istotna statystycznie na korzyść IFX: Filippi 2011 - OR=4,9 [95%CI: 1,4; 17],  $p=0,017$ ;§ Lawson 2006 i Panaccione 2008 – RR=0,44 [95%CI: 0,22; 0,87],  $p<0,05$  (wyniki na korzyść IFX);
- odpowiedź na leczenie: Gisbert 2007 – OR=4,36 [95%CI: 1,37; 13,93],  $p<0,05$  (w ocenie długofalowej) – wynik istotny statystycznie na korzyść IFX;

---

§ Odmienna metoda statystyczna.

- gojenie śluzówkowe (dane nieopublikowane): Huang 2011 – OR w modelu efektów losowych=1,33 [95%CI: 0,18; 9,72], p=ns – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść IFX);
- zdarzenia niepożądane: Huang 2011 – OR w modelu efektów losowych=0,97 [95%CI: 0,29; 3,26], p=ns; Nikfar 2011 – RR=0,98 [95%CI: 0,47; 2,10], p=ns – wyniki nieistotne statystycznie (na korzyść IFX);
- brak zgonów – opracowanie Panaccione 2008.

Wniki skuteczności i bezpieczeństwa – IFX vs PLA - z badania Sands 2001 przyjęte w opracowaniach wtórnych:

- remisja: Ford 2011 – RR w modelu efektów losowych=0,83 [95%CI: 0,48; 1,43], p=ns; Nikfar 2011 – RR=0,25 [95%CI: 0,03; 1,62], p=ns – wyniki nieistotne statystycznie (na korzyść IFX);
- kolektomia: Huang 2011 – OR w modelu efektów stałych=0,05 [95%CI: 0,00; 1,49], p=ns; Panaccione 2008 – RR=4,0 [95%CI: 0,28; 57,98], p=ns\*\* – wyniki nieistotne statystycznie (wynik na korzyść IFX);
- odpowiedź na leczenie: Gisbert 2007 – w okresie krótkoterminowym dla IFX w różnych dawkach vs PLA: OR=7,13 [95%CI: 0,51; 98,92], p=ns i dla IFX 5 mg/kg m.c. vs PLA: OR=12,18 [95%CI: 0,55; 270,15], p=ns, a odpowiedź na leczenie w okresie długoterminowym w grupie IFX wystąpiła u 4 na 8 chorych (50%); Huang 2011 – OR w modelu efektów losowych=7,00 [95%CI: 0,27; 178,47], p=ns (okres krótkiej obserwacji); Lawson 2006 – RR=4,00 [95%CI: 0,28; 57,98], p=ns; Rahimi 2007 – OR w modelu efektów losowych=7,00 [95%CI: 0,45; -], p=ns – wyniki nieistotne statystycznie (na korzyść IFX);
- zdarzenia niepożądane: Huang 2011 – OR w modelu efektów losowych=28,33 [95%CI: 0,86; 935,92], p=ns – wynik nieistotny statystycznie (na korzyść PLA);
- ciężkie zdarzenia niepożądane: Huang 2011 – OR w modelu efektów stałych=0,17 [95%CI: 0,01; 2,98], p=ns; Nikfar 2011 - RR=0,67 [95%CI: 0,60; 10,53], p=ns – wyniki nieistotne statystycznie (na korzyść IFX).

## CYKLOSPORYNA

Do przeglądu Shibolet 2005 włączono RCT dotyczące porównania CyA z PLA lub brakiem interwencji w odniesieniu do utrzymania remisji u dorosłych chorych z ciężkim WZJG. CyA w leczeniu chorych z ciężką postacią WZJG dotyczyły również opracowania: Pahm 2006 i García-López 2005. Przegląd Filippi 2011 dotyczył potrzeby kolektomii przed wprowadzeniem terapii anty-TNF (IFX, adalimumab) i po u chorych dorosłych i dzieci z WZJG (włączono badania dla CyA i IFX), a Khan 2011 – leczenia immunosupre-

---

\*\* brak szczegółowych danych.

syjnego w porównaniu z PLA u dorosłych chorych z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub WZJG).

Do ocenianych punktów końcowych w przeglądach dla CyA należały: liczba chorych z poprawą kliniczną lub remisją, odpowiedź na leczenie i czas do jej uzyskania, potrzeba kolektomii, nawrót choroby oraz zgony i zdarzenia niepożądane (ZN oceniono w opracowaniach: Shibolet 2005 i Pham 2006).

W przeglądzie Shibolet 2005 włączono 2 RCT dla cyklosporyny: Lichtiger 1994 i D'Haens 2001 (niemetaanalizowane z powodu różnic w populacji i metodyce); do opracowań: García-López 2005 i Pham 2006 włączono 4 kontrolowane RCT: Lichtiger 1994, D'Haens 2001, Svanoni 1998 i Van Assche 2003; a do przeglądu Filippi 2011 włączono 2 RCT dla CyA w ciężkiej postaci WZJG – Lichtiger 1994 i Van Assche 2003. W przeglądzie Khan 2011 porównanie CyA z PLA w WZJG opisano na podstawie wyników badania Lichtiger 1994, pomimo że badanie Lichtiger 1994 zostało wykluczone z tego opracowania, ponieważ oceniano w nim głównie poprawę objawów i uniknięcie kolektomii, a nie remisję choroby (wyniki włączono do analizy, ponieważ terapia wydaje się mieć duży wpływ na chorych z ciężką postacią choroby).

Autorzy przeglądu systematycznego Shibolet 2005 dotyczącego docelowej populacji wnioskuje o ograniczonej liczbie dowodów świadczących o większej skuteczności CyA od standardowego leczenia bez CyA w ciężkim WZJG i potrzebie kolejnych badań. W 2 włączonych do przeglądu badaniach leczenie CyA związane jest ze zmniejszeniem aktywności choroby oraz z korzystnym krótkim czasem do uzyskania odpowiedzi na leczenie, a ZN dla CyA miały nasilenie łagodne i ustępowały po zaprzestaniu leczenia. Autorzy wskazują krótkoterminowe leczenie CyA jako opcję w przypadkach ciężkiego WZJG, gdzie zabieg chirurgiczny jest jedyną opcją oraz zwracają uwagę na nefrotoksyczność CyA, szczególnie przy dłuższym okresie stosowania leku. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Shibolet 2005, brak jest dowodów na wyższą skuteczność CyA w odniesieniu do standardowego leczenia w przypadku odsetka kolektomii, ale może to być spowodowane małą liczbą analizowanych chorych i rzadkim występowaniem tego zdarzenia. Również w innych opracowaniach stwierdzono, że CyA może być użyteczna w niektórych przypadkach w leczeniu ciężkiego rzutu WZJG (García-López 2005 i Pham 2006; autorzy tych badań zwracają również uwagę na lepszy profil bezpieczeństwa mniejszej dawki CyA – 2 mg/kg masy ciała (m.c.) na dzień – niż dawki dwukrotnie większej) oraz że brak jest danych wystarczających na poparcie stosowania długoterminowego monoterapii CyA w celu uniknięcia zabiegu lub utrzymania remisji (Pham 2006). Wyniki poszczególnych badań wtórnych są spójne. Istotność statystyczną wykazano dla braku odpowiedzi na leczenie – wyniki na korzyść cyklosporyny w porównaniu z placebo.

Poniżej zestawiono wyniki ze zidentyfikowanych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (badanie D'Haens 2001 i badanie Lichtiger 1994, patrz rozdz. 4.2), które zostały uzyskane w opracowaniach wtórnych. Wyniki po-

chodzą głównie z przeglądu systematycznego Shibolet 2005 (w przypadku wyników z innego przeglądu podano nazwę opracowania).

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – CyA vs metyloprednizolon (MPRED) – z badania D’Haens 2001 przyjęte w opracowaniach wtórnych:

- brak indukcji remisji (OR=0,71 [95%CI: 0,29; 1,75], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść CyA);
- potrzeba kolektomii (OR=1,00 [95%CI: 0,24; 4,18], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie;
- 9 (64%) z 14 chorych w grupie CyA i 8 z 15 chorych w grupie MPRED uzyskało odpowiedź na leczenie; średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 5,2 dnia w grupie CyA i 4,3 dnia w grupie MPRED – przeglądy: García-López 2005 i Pham 2006; wyniki po 12 m-cach obserwacji – 7 (78%) z 9 chorych z odpowiedzią na leczenie CyA pozostało w fazie remisji choroby, podczas gdy w grupie MPRED było to 3 (37%) z 8 chorych – opracowanie Pham 2006;
- parestezje (OR=0,33 [95%CI: 0,01; 7,58], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść CyA);
- nadciśnienie (OR=3,00 [95%CI: 0,13; 68,26], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść MPRED);
- wymioty (OR=3,00 [95%CI: 0,13; 68,26], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie.

Wniki skuteczności i bezpieczeństwa – CyA vs PLA – z badania Lichtiger 1994 przyjęte w opracowaniach wtórnych:

- potrzeba kolektomii (OR=0,61 [95%CI: 0,18; 2,06]) – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść CyA);
- brak indukcji remisji (brak odpowiedzi na leczenie; OR=0,22 [95%CI: 0,07; 0,67], p<0,05; również w opracowaniu Khan 2011; w opracowaniu Filippi 2011 przedstawiono wyniki dla parametru RR: RR=0,18 [95%CI: 0,05; 0,64] p=ns, p<0,05) – wynik istotny statystycznie na korzyść CyA; średni czas do odpowiedzi w grupie CyA wyniósł 7 dni – przeglądy: García-López 2005 i Pham 2006; wyniki długofalowe (6 m-cy obserwacji) wskazują, że spośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie i kontynuowali leczenie CyA p.o., 5 (45%) z 11 leczonych CyA utrzymało odpowiedź kliniczną na leczenie – opracowanie Pham 2006;
- zgony (OR=0,33 [95%CI: 0,01; 7,58], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść CyA);
- parestezje (OR=7,50 [95%CI: 0,46; 123,17], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść PLA);
- nadciśnienie (OR=3,27 [95%CI: 0,44; 24,34], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść PLA);
- wymioty (OR=0,82 [95%CI: 0,06; 11,33], p=ns) – różnica nieistotna statystycznie (na korzyść CyA).



**Tab. 5. Charakterystyka opracowań wtórnych.**

Badanie	Oceniane punkty końcowe	Interwencja/komparator Populacja/Kryteria włączenia	Data odcięcia, bazy danych	Liczba zakwalifikowanych publikacji
<b>INFLIKSYMAB</b>				
Ford 2011 (prze- gląd systematyczny i metaanaliza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>remisja choroby, nawrót choroby, zdarzenia niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT dotyczące porównania terapii biologicznych (anty-TNF, natalizumab) z placebo u dorosłych chorych z chorobą Crohna lub WZJG</li> </ul>	grudzień 2010: <ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE (od 1966),</li> <li>EMBASE (od 1984),</li> <li><i>the Cochrane Central Register of controlled trials</i> (Issue 4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>27 RCT, z tego: 5 RCT dla WZJG: Sands 2001, Probert 2003, Jarnerot 2005, Rutgeerts 2005 – ACT 1, Rutgeerts 2005 –ACT 2</li> </ul>
Gisbert 2007 (prze- gląd systematyczny* i metaanaliza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek odpowiedzi na leczenie i remisji choroby w okresie krótko- i długofalowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania dotyczące porównania skuteczności IFX z PLA lub sterydami w WZJG;</li> <li>do metaanalizy: RCT z informacją o liczbie chorych w każdym ramieniu i ocenianymi punktami końcowymi</li> </ul>	styczeń 2006: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Cochrane Library</i> (Issue 4, 2005),</li> <li>MEDLINE,</li> <li>EMBASE,</li> <li>CINAHL,</li> <li><i>ISI Web of Knowledge</i>;</li> </ul> abstrakty z lat 2000-2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>34 badania (896 chorych);</li> <li>metaanaliza – 5 badań RCT dla IFX vs PLA: Jarnerot 2005, Probert 2003, Rutgeerts 2005 (ACT 1), Rutgeerts 2005 (ACT 2), Sands 2001</li> <li>oraz 2 badania RCT dla IFX vs sterydy: Armuzzi 2005, Ochsenkuhn 2004</li> </ul>
Huang 2011 (prze- gląd systematyczny i metaanaliza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>m.in.: odpowiedź na leczenie (w okresie krótko- i długofalowym), zabiegi kolektomii, gojenie śluzówkowe, zdarzenia niepożądane, ciężkie ZN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT dotyczące skuteczności anty-TNF w WZJG i ich bezpieczeństwa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Cochrane Library</i> (Issue 3, 2010),</li> <li>PubMed (01.1992-03.2010),</li> <li><i>OVID Evidence-Based Medicine Database</i> (01.1994-03.2010),</li> <li>EMBASE,</li> <li>pełnotekstowa baza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>9 RCT: Sands 2001, Probert 2003, Armuzzi 2004, Ochsenkuhn 2004, Rutgeerts 2005 (ACT 1, ACT 2), Jarnerot 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2010</li> </ul>

Badanie	Oceniane punkty końcowe	Interwencja/komparator Populacja/Kryteria włączenia	Data odcięcia, bazy danych	Liczba zakwalifikowanych publikacji
Lawson 2006 (prze- gląd systematyczny <i>the Cochrane Colla- boration</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie remisji,</li> <li>poprawa w ocenie klinicznej, histologicznej lub endoskopowej, poprawa jakości życia, zdarzenia niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT dotyczące indukcji remisji WZJG przy użyciu anti-TNF oraz bezpieczeństwa tych terapii w porównaniu z PLA lub innym leczeniem</li> </ul>	<p>danych czasopism chińskich (01.1994-03.2010),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>VIP database</i> (01.1994-03.2010),</li> <li><i>Wanfang database</i> (01.1994-03.2010)</li> <li>MEDLINE (1966-2005),</li> <li>EMBASE (1984-2005),</li> <li><i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (Issue 3, 2004),</li> <li><i>the IBD/FBD Review Group Specialized Trials Register</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7 RCT, w tym 5 dla IFX vs PLA: Rutgeerts 2005 ACT1; Rutgeerts 2005 ACT2; Jarnerot 2005; Probert 2003; Sands 2001 oraz 2 dla IFX vs kortykosteroidy: Armuzzi 2004; Ochsenuhn 2004</li> </ul>
Nikfar 2011 (prze- gląd systematyczny i metaanaliza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>m.in. utrzymanie remisji choroby, zdarzenia niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT dotyczące skuteczności IFX w utrzymaniu remisji;</li> <li>IFX w porównaniu z kortykosteroidami i PLA u chorych z WZJG</li> </ul>	<p>1996-09.2010</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed,</li> <li>Scopus,</li> <li><i>Web of Science</i>,</li> <li><i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 RCT, w tym 5 dla IFX vs PLA: Rutgeerts 2005 ACT1; Rutgeerts 2005 ACT2; Jarnerot 2005; Probert 2003; Sands 2001 oraz 3 dla IFX vs kortykosteroidy: Armuzzi 2004; Ochsenuhn 2004, Gavalas 2007</li> </ul>
Panaccione 2008 (prze- gląd systema- tyczny**)	<ul style="list-style-type: none"> <li>m.in. liczba zabiegów kolektomii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IFX w leczeniu WZJG – badania RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed,</li> <li>EMBASE,</li> <li><i>Cochrane Library</i>,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7 RCT (6 publikacji): Sands 2001, Probert 2003, Armuzzi 2004, Ochsenuhn 2004, Jarnerot</li> </ul>

Badanie	Oceniane punkty końcowe	Interwencja/komparator Populacja/Kryteria włączenia	Data odcięcia, bazy danych	Liczba zakwalifikowanych publikacji
Rahimi 2007 (prze- gląd systematyczny i metaanaliza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT dla IFX vs PLA u chorych z WZJG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BIOSIS Previews</li> <li>1966-09.2006</li> <li>PubMed,</li> <li>EMBASE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2005, Rutgeerts 2005 (ACT 1, ACT 2)</li> <li>5 RCT (827 chorych): Probert 2003, Rutgeerts 2005 – ACT 1, Rutgeerts 2005 –ACT 2, Sands 2001, Jarnerot 2005</li> </ul>
<b>INFLIKSYMAB i CYKLOSPORYNA</b>				
Filippi 2011 (prze- gląd systematyczny**)	<ul style="list-style-type: none"> <li>potrzeba kolektomii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>potrzeba kolektomii przed wprowadzeniem terapii anty-TNF (IFX, ADA) i po u chorych dorosłych i dzieci z WZJG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE (1966-09.2010),</li> <li>EMBASE (1980-2010)</li> </ul> <p>abstrakty konferencyjne z ostatnich lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie tabel: 40 różnych badań, z tego:</li> <li>2 RCT w ciężkiej postaci WZJG dla CyA (Lichtiger 1994, Van Assche 2003) oraz 2 RCT w ciężkiej postaci WZJG dla IFX (Sandborn 2009, Jarnerot 2005)</li> </ul>
<b>CYKLOSPORYNA</b>				
<b>Shibolet 2005</b> (prze- gląd systema- tyczny <i>the Cochrane Collaboration</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba chorych z poprawą kliniczną lub remisją/liczba chorych bez remisji lub objawów WZJG;</li> <li>zgony, potrzeba zabiegu chirurgicznego i zdarzenia niepożądane (ZN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT dotyczące porównania CyA z PLA lub brakiem interwencji w odniesieniu do utrzymania remisji u chorych <math>\geq 18</math>. r.ż. z <b>ciężkim WZJG</b></li> </ul>	<p>lipiec 2008:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>the Cochrane Library (Issue 2, 2008),</li> <li>EMBASE (1980-2008),</li> <li>MEDLINE (1966-2008)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 RCT: Lichtiger 1994 i D'Haens 2001 (nieme-taanlizowane z powodu różnic w popu-lacji i metodyce)</li> </ul>
Pham 2006 (prze- gląd systematyczny**)	<ul style="list-style-type: none"> <li>m.in. odpowiedź na leczenie i konkretne ZN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CyA w <b>ciężkiej postaci WZJG</b></li> </ul>	<p>1966-listopad 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE,</li> <li>EMBASE,</li> <li>Cochrane Database,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 RCT dla CyA i.v.: Lichtiger 1994, D'Haens 2001, Svanoni 1998, Van As-sche 2003</li> <li>badania obserwacyjne (n=bd)</li> </ul>

Badanie	Oceniane punkty końcowe	Interwencja/komparator Populacja/Kryteria włączenia	Data odcięcia, bazy danych	Liczba zakwalifikowanych publikacji
García-López 2005 (przegląd systematyczny**)	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie, czas do odpowiedzi na leczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CyA (i.v. lub p.o.) w leczeniu <b>ciężkiego rzutu WZJG</b> (nie u dzieci ani drogą p.r.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ISI Web of Knowledge</li> </ul> <p>lipiec 2004:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE,</li> <li><i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>31 badań, z tego 22 (18 niekontrolowanych i 4 kontrolowane) dla CyA i.v. i 9 dla CyA p.o.;</li> <li>4 kontrolowane badania dla CyA i.v.: D'Haens 2001, Lichtiger 1994, Van Assche 2003, Svanoni 1998</li> </ul>
Khan 2011 (przegląd systematyczny i metaanaliza)	m.in. remisja choroby lub jej nawrót	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT dotyczące leczenia immunosupresyjnego (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, CyA, takrolimus) w porównaniu z PLA u dorosłych chorych z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub WZJG)</li> </ul>	<p>grudzień 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE (od 1966),</li> <li>EMBASE (od 1984),</li> <li><i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>,</li> <li><i>Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group Specialized Trials Register</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie tabel 19 RCT, z tego 6 dla WZJG, ale badanie <b>Lichtiger 1994 zostało wykluczone</b>, ponieważ oceniano w nim głównie poprawę objawów i uniknięcie kolektomii niż remisję choroby, ale wyniki włączono do analizy, ponieważ terapia wydaje się mieć duży wpływ na chorych z ciężką postacią choroby</li> </ul>

\* podano jedynie, że ocena jakości badań (w skali Jadad) została dokonana przez dwie niezależne osoby;

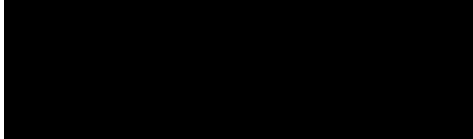
\*\* brak danych o liczbie osób przeszukujących bazy.

**Tab. 6. Charakterystyka opracowań wtórnych.\***

Badanie	Wnioski/wybrane wyniki w populacji docelowej
<b>INFLIKSYMAB</b>	
Ford 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie Jarnerot 2005 – remisja: RR w modelu efektów losowych=0,83 [95%CI: 0,63; 1,09], p=ns;</li> <li>• badanie Sands 2001 – remisja: RR w modelu efektów losowych=0,83 [95%CI: 0,48; 1,43], p=ns;</li> <li>• IFX był skuteczniejszy od PLA w indukowaniu remisji u chorych hospitalizowanych i ambulatoryjnych łącznie z postacią WZJG od umiarkowanej do ciężkiej (RR=0,72 [95%CI: 0,57; 0,91], p=0,009) – wynik metaanalizy różnych badań</li> </ul>
Gisbert 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie Jarnerot 2005: PK w ocenie długofalowej – odpowiedź na leczenie (OR=4,36 [95%CI: 1,37; 13,93], p&lt;0,05)</li> <li>• badanie Sands 2001: PK w ocenie krótkofalowej – odpowiedź na leczenie (IFX w różnych dawkach vs PLA: OR=7,13 [95%CI: 0,51; 98,92], p=ns; IFX 5 mg/kg m.c. vs PLA: OR=12,18 [95%CI: 0,55; 270,15], p=ns) oraz w ocenie długofalowej – odpowiedź na leczenie w grupie IFX u 4 na 8 chorych (50%);</li> <li>• ocena bezpieczeństwa: liczba chorych z ZN (badanie Jarnerot 2005: 8 (33%) chorych w grupie IFX i 8 (38%) chorych w grupie PLA; badanie Sands 2001: 8 (100%) chorych w grupie IFX i 1 (33%) w grupie PLA), oceniano także inne: ZN o nasileniu od łagodnego po umiarkowane, ciężkie ZN, reakcje związane z infuzją leku, opóźnione reakcje nadwrażliwości</li> </ul>
Huang 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia anty-TNF charakteryzuje się lepszym działaniem w postaci WZJG umiarkowanej lub ciężkiej; anty-TNF mogą indukować odpowiedź krótkofalową i pozwalać na utrzymanie odpowiedzi długofalowej oraz zmniejszenie odsetka kolektomii i ZN, ale nie powodują poprawy jakości życia i gojenia śluzówkowego;</li> <li>• badanie Jarnerot 2005: całkowita remisja (okres długofalowy; OR w modelu efektów stałych =1,33 [95%CI: 0,18; 9,72], p=ns), kolektomia (OR w modelu efektów stałych=0,21 [95%CI: 0,06; 0,73], p&lt;0,05), gojenie śluzówkowe (OR w modelu efektów losowych=1,33 [95%CI: 0,18; 9,72], p=ns), ZN (OR w modelu efektów losowych=0,97 [95%CI: 0,29; 3,26], p=ns);</li> <li>• badanie Sands 2001: odpowiedź na leczenie (krótka obserwacja; OR w modelu efektów losowych=7,00 [95%CI: 0,27; 178,47], p=ns), kolektomia (OR w modelu efektów stałych=0,05 [95%CI: 0,00; 1,49], p=ns), działania niepożądane (ang. <i>adverse reactions</i>, OR w modelu efektów losowych=28,33 [95%CI: 0,86; 935,92], p=ns), ciężkie działania niepożądane (OR w modelu efektów stałych=0,17 [95%CI: 0,01; 2,98], p=ns)</li> </ul>
Lawson 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie Jarnerot 2005: remisja kliniczna lub remisja w ocenie endoskopowej w ciągu 3 m-cy (dla obu: RR=2,63 [95%CI: 0,59; 11,64], p=ns), zabieg kolektomii (RR=0,44 [95%CI: 0,22; 0,87], p&lt;0,05);</li> <li>• badanie Sands 2001: odpowiedź na leczenie (RR=4,00 [95%CI: 0,28; 57,98], p=ns);</li> <li>• wnioski dla chorych z WZJG od postaci umiarkowanej po ciężką, oporną na leczenie kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi: IFX jest bardziej skuteczny w indukcji remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej i promowaniu gojenia śluzówkowego oraz zmniejszaniu po-</li> </ul>

Badanie	Wnioski/wybrane wyniki w populacji docelowej
Nikfar 2011	<p>trzeby kolektomii co najmniej w ocenie krótkofalowej; ciężkie ZN związane z IFX nie były powszechne we włączonych badaniach, ale lekarze powinni o nich pamiętać</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie Jarnerot 2005: remisja choroby (RR=2,13 [95%CI: 1,17; 4,28], p&lt;0,05); występowanie ZN (RR=0,98 [95%CI: 0,47; 2,10], p=ns);</li> <li>• badanie Sands 2001: remisja choroby (RR=0,25 [95%CI: 0,03; 1,62], p=ns); ciężkie ZN (RR=0,67 [95%CI: 0,60; 10,53], p=ns);</li> <li>• wyniki metaanalizy dla włączonych do tego przeglądu badań sugerują większą częstość remisji u chorych leczonych IFX niż PLA (RR=1,93 [95%CI: 1,62; 2,30], p&lt;0,05), przy niewiele większym ryzyku wystąpienia ZN w grupie IFX (RR=1,07 [95%CI: 0,99; 1,14], p=ns)</li> </ul>
Panaccione 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie Sands 2001 – brak istotnej różnicy w poprawie stanu choroby (IFX w 3 różnych dawkach vs PLA); kolektomię wykonano u 3 chorych w grupie PLA i 4 z 8 w grupie IFX (RR=4,0 [95%CI: 0,28; 57,98], p=ns);</li> <li>• badanie Jarnerot 2005 – terapia IFX istotnie zmniejsza odsetek zabiegów kolektomii (RR=0,44 [95%CI: 0,22; 0,87], p=0,017); brak innych istotnych różnic pomiędzy IFX a PLA; brak zgonów; ani odsetek remisji klinicznej (6/24 chorych w grupie IFX i 2/21 w grupie PLA), ani odsetek remisji w ocenie endoskopowej (6/15 w grupie IFX i 2/6 w grupie PLA) nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami w okresie 90 dni (RR=2,63 [95%CI: 0,59; 11,64], p=ns);</li> <li>• u chorych z ciężką postacią WZJG, wymagających hospitalizacji, z brakiem odpowiedzi lub częściową odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami i.v. od 3 do 7 dni nieliczne dowody sugerują, że leczenie IFX może powodować odpowiedź na leczenie i remisję;</li> <li>• postaci WZJG brak jest opublikowanych badań dotyczących bezpośredniego porównania IFX z CyA</li> </ul>
Rahimi 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anty-TNF indukują odpowiedź kliniczną i remisję u chorych z WZJG, jeżeli są podawane w skojarzeniu z kortykosteroidami; potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić skuteczność anty-TNF w monoterapii (bez skojarzenia z kortykosteroidami);</li> <li>• badanie Jarnerot 2005: remisja kliniczna – OR w modelu efektów losowych=1,33 [95%CI: 0,13; 18,99], p=ns;</li> <li>• badanie Sands 2001: odpowiedź kliniczna na leczenie – OR w modelu efektów losowych=7,00 [95%CI: 0,45; -], p=ns</li> </ul>
<b>INFLIKSYMAB I CYKLOSPORYNA</b>	
Filippi 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jarnerot 2005 (umiarkowana i ciężka postaci WZJG): odsetek kolektomii w grupie IFX wyniósł 29%, a czas do zabiegu kolektomii – 3 miesiące – zabieg kolektomii wykonano u 7/24 w grupie IFX i 14/21 (67%) w grupie PLA (p=0,017; OR=4,9 [95%CI: 1,4; 17]);</li> <li>• Lichtiger 1994: odsetek kolektomii w grupie CyA wyniósł 27% (krótki czas do zabiegu) – zabieg kolektomii wykonano u 3/11 pacjentów w grupie CyA i 4/9 w grupie PLA; 9/11 leczonych CyA uzyskało poprawę, a 9/9 z grupy PLA nie uzyskało poprawy (RR=0,18 [95%CI: 0,05; 0,64]);</li> <li>• większość wyników z badań przed wprowadzeniem leków biologicznych dotyczy ciężkiej postaci WZJG; leczenie IFX związane jest z mniejszym ryzykiem kolektomii w ciągu roku (Sandborn 2009)</li> </ul>

Badanie	Wnioski/wybrane wyniki w populacji docelowej
<b>CYKLOSPORYNA</b>	
Shibolet 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• autorzy wnioskuje o ograniczonej liczbie dowodów na to, że CyA jest bardziej skuteczna od standardowego leczenia bez CyA w ciężkim WZJG i potrzebie kolejnych badań w tym temacie;</li> <li>• w 2 włączonych badaniach leczenie CyA związane jest ze zmniejszeniem aktywności choroby; leczenie CyA związane jest również z korzystnym krótkim czasem do uzyskania odpowiedzi na leczenie; ZN dla CyA miały nasilenie łagodne i zniknęły po zaprzestaniu leczenia; autorzy wskazują opcję dla krótkoterminowego leczenia CyA w przypadkach ciężkiego WZJG, gdzie zabieg chirurgiczny jest jedyną opcją; nefrotoksyczność powinna być wzięta pod uwagę, szczególnie przy dłuższym okresie stosowania CyA; brak dowodów wyższej skuteczności CyA nad standardowym leczeniem w przypadku odsetka kolektomii, ale może to być spowodowane małą liczbą analizowanych chorych i rzadkim występowaniem tego zdarzenia;</li> <li>• badanie D'Haens 2001: brak remisji (OR=0,71 [95%CI: 0,29; 1,75], p=ns), potrzeba kolektomii (OR=1,00 [95%CI: 0,24; 4,18], p=ns), parestezje (OR=0,33 [95%CI: 0,01; 7,58], p=ns), nadciśnienie (OR=3,00 [95%CI: 0,13; 68,26], p=ns), wymioty (OR=3,00 [95%CI: 0,13; 68,26], p=ns);</li> <li>• badanie Lichtiger 1994: brak remisji (OR=0,22 [95%CI: 0,07; 0,67], p&lt;0,05), potrzeba kolektomii (OR=0,61 [95%CI: 0,18; 2,06], p=ns), zgony (OR=0,33 [95%CI: 0,01; 7,58], p=ns), parestezje (OR=7,50 [95%CI: 0,46; 123,17], p=ns), nadciśnienie (OR=3,27 [95%CI: 0,44; 24,34], p=ns), wymioty (OR=0,82 [95%CI: 0,06; 11,33], p=ns)</li> </ul>
Pham 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>• istnieją dowody na poparcie stosowania CyA i.v. u chorych z ciężkim WZJG, opornym na kortykosteroidoterapię; ponieważ większość ZN dla CyA zależna jest od jej dawki, leczenie powinno być rozpoczynane w dawce 2 mg/kg m.c.; CyA powinna być stosowana jedynie w celu uzyskania remisji jako terapia pomostowa (po niej azatiopryna lub 6-merkaptopuryna); brak jest danych wystarczających na poparcie użycia długoterminowego dla monoterapii CyA w celu uniknięcia zabiegu lub utrzymania remisji;</li> <li>• badanie Lichtiger 1994 – istotnie większy odsetek chorych leczonych CyA uzyskał odpowiedź na leczenie w porównaniu z grupą PLA, w której żaden chory nie uzyskał odpowiedzi (p&lt;0,001; średni czas do odpowiedzi w grupie CyA wyniósł 7 dni, zakres: 3-14 dni); ocena aktywności choroby zmniejszyła się średnio z 13 do 6 pkt. w grupie CyA i z 14 do 13 pkt. w grupie PLA; wyniki długofalowe (6 m-cy obserwacji) wskazują, że spośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie i kontynuowali leczenie CyA p.o., 5 (45%) z 11 leczonych CyA utrzymało odpowiedź kliniczną na leczenie;</li> <li>• w badaniu D'Haens 2001 9 z 14 chorych w grupie CyA i u 8 z 15 chorych w grupie MPRED uzyskało odpowiedź na leczenie; średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 5,2 dnia w grupie CyA i 4,3 dnia w grupie MPRED; wyniki po 12 m-cach obserwacji – 7 (78%) z 9 chorych z odpowiedzią na leczenie CyA pozostało w fazie remisji choroby, podczas gdy w grupie MPRED było to 3 (37%) z 8 chorych</li> </ul>
García-López 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CyA (2 mg/kg m.c. i.v.) jest skuteczną i względnie bezpieczną alternatywą w leczeniu ciężkiego rzutu WZJG, opornego na leczenie sterydami;</li> <li>• wyniki dla CyA w dawce 4 mg/kg m.c. i.v. – badanie D'Haens 2001: odpowiedź na leczenie u 9 (64%) chorych, czas do odpowiedzi na leczenie</li> </ul>



Badanie	Wnioski/wybrane wyniki w populacji docelowej
Khan 2011	<p>nie – 5,2 dnia; badanie Lichtiger 1994: odpowiedź na leczenie u 9 (81%) chorych, czas do odpowiedzi na leczenie – 7dni;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• CyA może być użyteczna w niektórych przypadkach w leczeniu ciężkiego rzutu WZJG</li><li>• badanie Lichtiger 1994: remisja choroby RR w modelu efektów losowych=0,22 [95%CI: 0,07; 0,67], p&lt;0,05</li></ul>

\* Ze szczególnym uwzględnieniem wyników z badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994, D’Haens 2001, patrz rozdz. 4.2).



## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do dnia 31.08.2011 r. zidentyfikowano 31 prac (dodatkowo 2 prace w wyniku przeglądu piśmiennictwa z ocenianych publikacji oraz 18 opracowań wtórnych, z czego 2 opisano w rozdz. 4.1), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Diagram wg QUOROM, ilustrujący kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku 1.<sup>9</sup>

W trakcie przeglądu badań pierwotnych kryteria dla badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny zostały wtórnie zmodyfikowane (rozszerzone) z powodu małej ilości odnalezionych badań i krótkiego okresu obserwacji (1 badanie, w którym faza właściwa trwała 14 dni, a faza przedłużonej obserwacji trwała kolejne 14 dni). Postanowiono włączyć badania, w których analizowano chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu WZJG, ale brak jest informacji o stosowaniu wcześniejszego leczenia standardowego, w tym glikokortykosteroidów podawanych dożylnie (1 badanie).

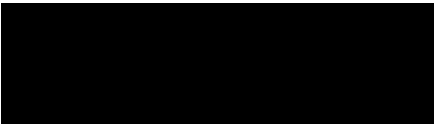
Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań klinicznych zakwalifikowano 2 badania randomizowane dla infliksymabu (3 publikacje, w tym jedna dotycząca retrospektywnej analizy chorych z jednego z włączonych badań) i 2 badania z randomizacją dla cyklosporyny (2 publikacje).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab z cyklosporyną w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy (GKS), 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, poza opublikowanymi badaniami pełno tekstowymi, odnaleziono 1 badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, bezpośrednio porównujące stosowanie infliksymabu i cyklosporyny u chorych z ciężką postacią WZJG – badanie CYSIF (badanie ukończone, dostępny abstrakt konferencyjny).<sup>††</sup> W wyniku przeglądu badań klinicznych w toku odnaleziono również inne badanie bezpośrednio porównujące stosowanie infliksymabu i cyklosporyny u chorych z ciężką postacią WZJG – badanie CONSTRUCT. Badanie CYSIF i CONSTRUCT, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, opisano na podstawie abs-

---

<sup>††</sup> odnaleziono również jedno badanie (badanie ukończone, dostępny abstrakt konferencyjny), które nie może być ocenione pod kątem zgodności z kryteriami włączenia ze względu na ograniczone informacje dostępne w abstrakcie (patrz rozdz. 13.4).



---

traktów konferencyjnych i rejestrów badań klinicznych w toku jako dodatkowe dowody w rozdz. 7.

Odnalezione po dacie odcięcia badanie kliniczne Florholmen 2011 dla IFX,<sup>52</sup> spełniające kryteria włączenia do analizy, opisano w aneksie – patrz rozdz. 13.8.

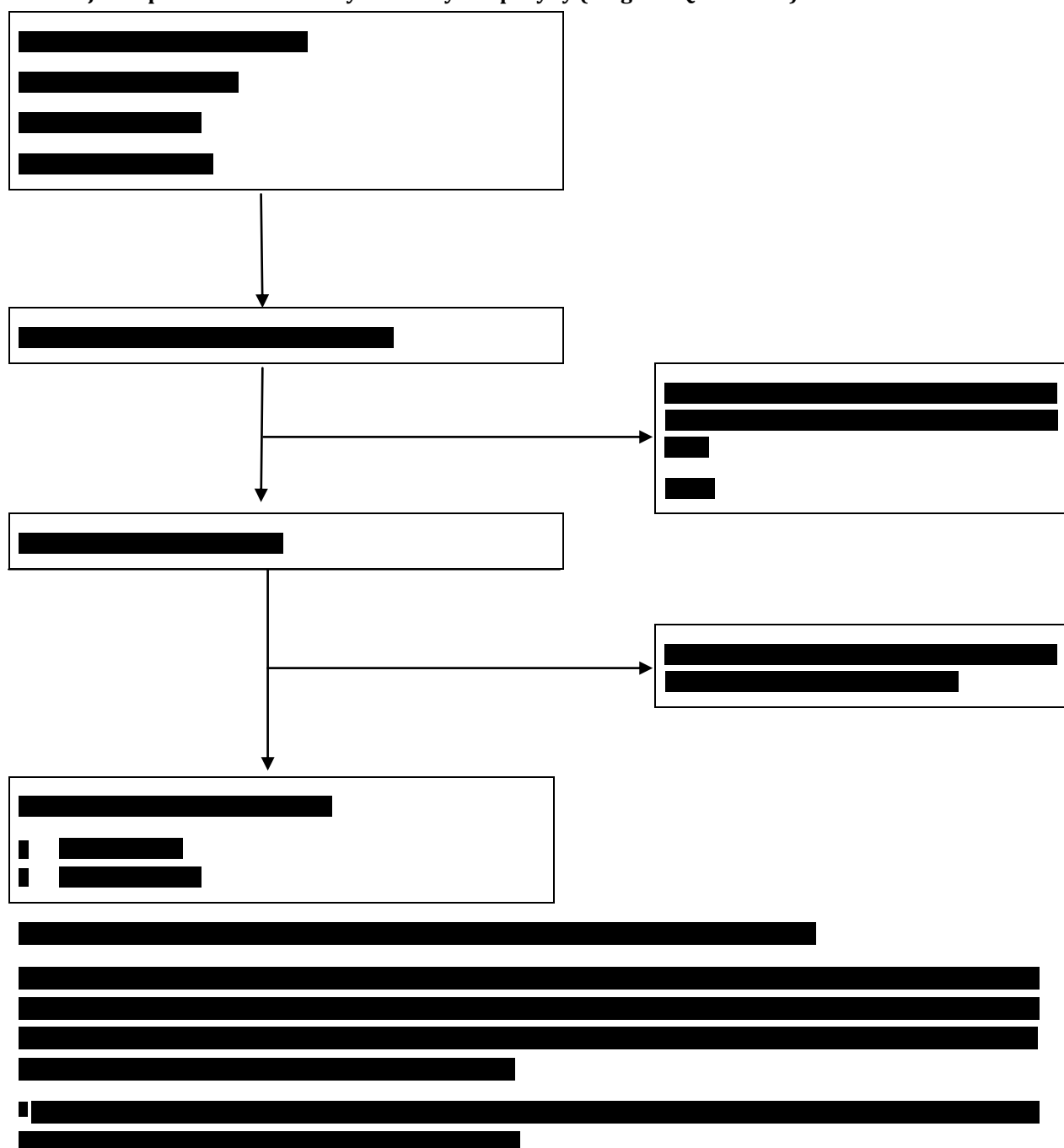
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 0.

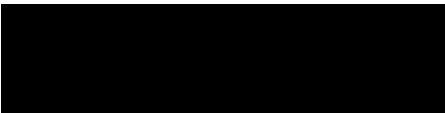
Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 13.6.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu i cyklosporyny (diagram QUOROM9).



#### 4.2.1 Metody badań

Do przeglądu włączono 2 randomizowane badanie kliniczne (3 publikacje), w których oceniano skuteczność infliksymabu w ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (odnalezione po dacie odcięcia badanie kliniczne Florholmen 2011<sup>52</sup> dla IFX opisano w aneksie – patrz rozdz. 13.8) oraz 2 randomizowane badania kliniczne (2 publikacje), w których oceniano skuteczność cyklosporyny u chorych z ciężką postacią WZJG.



---

Badania: Jarneot 2005 i Sands 2001 dla infliksymabu oraz Lichtiger 1994 dla cyklosporyny były wieloośrodkowymi, randomizowanymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, a badanie D'Haens 2001 (CyA) – jednoośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie Lichtiger 1994 przeprowadzono w USA (2 ośrodki), badanie D'Haens 2011 – w Belgii, badanie Jarnerot 2005 – w Szwecji i Danii (10 ośrodków), a badanie Sands 2001 – w USA i Belgii (łącznie 6 ośrodków).

W obydwu badaniach włączonych do analizy, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IFX, chorzy otrzymywali pojedyncze podanie IFX. W badaniu Jarnerot 2005 IFX podawano w dawce 5 mg/kg m.c., a w badaniu Sands 2001 oprócz dawki infliksymabu wynoszącej 5 mg/kg m.c. oceniano również dawkę w wysokości 10 mg/kg i 20 mg/kg m.c.<sup>##</sup> Komparatorem dla IFX we włączonych do analizy badaniach było placebo.

Cyklosporynę i.v. w dawce 4 mg/kg m.c. porównywano z metyloprednizolonem podawanym dożylnie (MPRED i.v., badanie D'Haens 2001) lub placebo (Lichtiger 1994).<sup>§§</sup>

W badaniach Jarnerot 2005 i Sands 2001 wszyscy chorzy leczeni byli kortykosteroidami (brak jest szczegółowych informacji w badaniach). W badaniu D'Haens 2001 glikokortykosteroidy podawane doustnie były dozwolone jako leczenie skojarzone do 14. dnia badania, chyba że powodowały poprawę objawów choroby (chorzy byli wykluczeni z badania w takim przypadku). W badaniu Lichtiger 1994 wszyscy chorzy otrzymywali hydrokortyzon w podaniu dożylnym (100 mg) co 8h i wlew hydrokortyzonu co noc (100 mg w 60 ml), jeżeli było to możliwe.

IFX oceniano łącznie u 45 chorych (w tym IFX w dawce 5 mg/kg m.c. u 40 chorych), a cyklosporynę w dawce 4 mg/kg m.c. u 26 chorych w populacji docelowej.

W badaniu Jarnerot 2005 analizowano 45 chorych z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG niereagujących na standardowe leczenie, w tym GKS podawane i.v. Badania: Sands 2011 i Lichtiger 1994 obejmowały odpowiednio: 11 i 20 chorych z ciężką aktywną postacią WZJG opornych na leczenie GKS podawanymi dożylnie. Populację badania D'Haens 2001 stanowiło 30 chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu

---

<sup>##</sup> Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego,<sup>15</sup> w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej aktywnej postaci WZJG stosuje się IFX w dawce 5 mg/kg m.c., podawany w infuzji dożylniej, następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. (a potem co 8 tygodni).

<sup>§§</sup> Zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia WZJG, w ciężkim rzucie choroby zalecana jest cyklosporyna dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę.<sup>41</sup>

WZJG. Brak jest informacji o wcześniejszym leczeniu w badaniu D'Haens 2001 w przeciwieństwie do pozostałych badań, ale zakwalifikowano je do analizy w wyniku wtórnie zmienionych (rozszerzonych) kryteriów włączenia dla badań dotyczących CyA. Z powodu małej ilości odnalezionych badań i krótkiego okresu obserwacji postanowiono włączyć badania, w których analizowano chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu WZJG, ale nie podano informacji o stosowaniu wcześniej leczenia standardowego, w tym glikokortykosteroidów podawanych dożylnie.

Obserwacja w fazie właściwej przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, w której porównywano chorych randomizowanych do poszczególnych grup, trwała od 2 tygodni do 3 miesięcy dla infliksymabu i od 8 dni do 2 tygodni dla cyklosporyny.<sup>\*\*\*</sup>

W badaniu Sands 2001 faza właściwa, przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby trwała 2 tygodni, a faza przedłużonej obserwacji kolejne 10 tygodni. Po 2 tygodniach od podania leku oceniano wystąpienie niepowodzenia leczenia. Chorzy ci byli dalej monitorowani w celu oceny bezpieczeństwa.

Badanie Jarnerot 2005 dotyczy 3-miesięcznego okresu obserwacji (faza właściwa badania, przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby). Po min. 3 latach od randomizacji poproszono chorych o udział w badaniu retrospektywnym dotyczącym długofalowej obserwacji chorych z badania Jarnerot 2005 – publikacja Gustavsson 2010 (mediana czasu obserwacji wyniosła 55 miesięcy, zakres: 36-79 miesięcy). Wyniki dla okresu po 3 miesiącach od randomizacji pochodziły z obserwacji chorych przez ich lekarzy prowadzących. Chorych po 3 latach od randomizacji poproszono również o wypełnienie kwestionariusza oceny jakości życia.

W badaniu Lichtiger 1994 przydzielono losowo 11 chorych do grupy leczonych cyklosporyną i 9 do grupy leczonych placebo.<sup>†††</sup> U chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie w ciągu 14 dni badania (faza właściwa, przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby),<sup>‡‡‡</sup> w zależności od ciężkości choroby, wykonywano zabieg kolektomii lub proponowano im terapię cyklosporyną podawaną dożylnie w dawce 4 mg/kg m.c./d przez maksimum 14 dni (faza przedłużonej obserwacji, przeprowadzona bez zaślepienia). Z chorych przydzielonych do CyA 2 nie odpowiedziało na leczenie CyA (chorzy ci zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu), a z 9 chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie,<sup>§§§</sup>

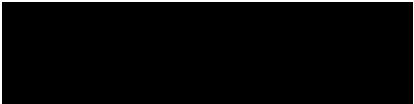
---

<sup>\*\*\*</sup> Dla okresu po fazie właściwej badań stosowane jest w raporcie określenie „okres przedłużonej obserwacji”.

<sup>†††</sup> Chorzy przyjęci do szpitala Mt. Sinai w Nowym Jorku lub szpitala uniwersyteckiego w Chicago.

<sup>‡‡‡</sup> Za chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie uznawano chorych, u których ocena aktywności choroby nie obniżyła się do <10 pkt. w dwóch kolejnych dniach po 14 dniach leczenia lub których stan pogorszył się.

<sup>§§§</sup> Za pozytywną odpowiedź na leczenie przyjęto wynik <10 pkt. w ocenie aktywności choroby w dwóch kolejnych dniach.



---

8 przeszło na podanie doustne CyA, a u 1 wykonano planową kolektomię. Z chorych przydzielonych do grupy placebo wszyscy chorzy nie odpowiedzieli na leczenie – 4 podano zabiegowi chirurgicznemu, a 5 podano bez zaślepienia cyklosporynę i.v. (*crossover*), a po uzyskaniu przez nich odpowiedzi, cyklosporynę p.o.

W badaniu D’Haens 2001 po 8 dniach badania (faza właściwa badania, przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby) oceniano odpowiedź u chorych randomizowanych do obydwu grup i w przypadku braku odpowiedzi po tym czasie proponowano im leczenie skojarzeniem CyA i.v. z glikokortykosteroidami i.v. przez kolejne 5-8 dni (faza badania przeprowadzona bez zaślepienia). Zabieg kolektomii proponowano w przypadku wskazań klinicznych lub braku powodzenia leczenia terapią skojarzoną CyA z glikokortykosteroidami (część chorych w przypadku braku odpowiedzi na to leczenie była leczona CyA p.o. lub glikokortykosteroidami p.o.). Z 5 chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie CyA i.v. po 8 dniach, terapią skojarzoną CyA z MPRED leczonych było 3 chorych, z czego 2 nie uzyskało odpowiedzi na leczenie i 1 z nich leczony był następnie CyA p.o., a drugi glikokortykosteroidami p.o. Z 7 chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie CyA i.v. po 8 dniach, terapią skojarzoną CyA z MPRED leczonych było 4 chorych – żaden z nich nie uzyskał odpowiedzi na leczenie skojarzone, a glikokortykosteroidy p.o. podano następnie 1 choremu (później uzyskano u niego poprawę). Faza przedłużonej obserwacji (przeprowadzona bez zaślepienia) trwała od 8. dnia do 1. roku od randomizacji chorych.

W badaniach dotyczących oceny skuteczności IFX i CyA w docelowej populacji chorych dokonano oceny punktów końcowych zgodnie z analizą ITT (analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention-to-treat*). W publikacjach z badań włączonych do analizy nie uzasadniono liczebności próby i nie postawiono formalnej hipotezy badawczej.

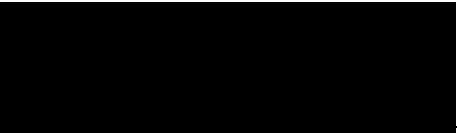
Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 7. Charakterystyka randomizowanych badań pierwotnych włączonych do analizy.**

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji (tyg.)	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>INFLIKSYMAB</b>							
Jarnerot 2005	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	10 ośrodków w Szwecji i Danii	45	faza właściwa: 3 miesiące (oraz analiza retrospektywna dla okresu od 3. m-ca do końca 3. roku)	hospitalizowani chorzy >18. r.ż. z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG niereagujący na standardowe leczenie, w tym GKS podawane i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX 5 mg/kg,* N=24</li> <li>• placebo, N=21</li> </ul>
Sands 2001	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	5 ośrodków w USA i 1 w Belgii	11	faza właściwa: 2 tyg., faza przedłużonej obserwacji: 10 tyg.	chorzy >18. r.ż. z ciężką aktywną postacią WZJG hospitalizowani z powodu leczenia WZJG, oporni na leczenie GKS podawane i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX 5 mg/kg,* N=3</li> <li>• IFX 10 mg/kg,* N=3</li> <li>• IFX 20 mg/kg,* N=2</li> <li>• placebo, N=3</li> </ul>
<b>CYKLOSPORYNA</b>							
D'Haens 2001	jednoośrodkowe randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	1 ośrodek w Belgii	30	faza właściwa: 8 dni, faza przedłużonej obserwacji: od 8. dnia do końca 12. m-ca	chorzy >18. r.ż. hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu WZJG**	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CyA 4 mg/kg/d, N=15</li> <li>• MPRED i.v. 40 mg/d, N=15</li> </ul>
Lichtiger 1994	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	2 ośrodki w USA	20	faza właściwa: 14 dni, faza przedłużonej obserwacji: następujące 14 dni	chorzy >18. r.ż. z ciężką aktywną postacią WZJG niereagujący na leczenie GKS podawane i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CyA 4 mg/kg/d, N=11</li> <li>• placebo, N=9</li> </ul>

\* pojedyncze podanie leku;

\*\* badanie włączone do analizy w wyniku zmiany (rozszerzenia) kryteriów włączenia dla badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CyA.



**Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań pierwotnych włączonych do analizy c.d.**

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Jarnerot 2005	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Swedish Federation of County Councils, County Research Foundation, Schering-Plough AB, Clinical Research Centre, Örebro University Hospital, the Medical Research Council of Southeast Sweden, Foundation of Medical Science Region 3 oraz biorące udział w badaniu szpitale	tak	H: brak formalnej hipotezy	nie*
Sands 2001	tak	nieopisane**	badanie sponsorowane częściowo przez National Institutes of Health Mentored Patient-Oriented Research Career Development Award oraz przez grant naukowy Centocor Inc.	tak	H: brak formalnej hipotezy	nie
D'Haens 2001	tak	opisane	brak danych	tak	H: brak formalnej hipotezy	nie
Lichtiger 1994	tak	opisane	brak danych	tak	H: brak formalnej hipotezy	nie

\* uzasadniono wymaganą liczebność próby, ale nie włączono tylu chorych do analizy – zdecydowano wykonać analizę etapową (ang. *interim analysis*) wcześniej niż założono w protokole z powodu wolnego tempa włączania chorych do badania;

\*\*nie wykonano formalnej analizy statystycznej z powodu zbyt małej liczby chorych włączonych do badania (11 z 60 planowanych pacjentów – wcześniejsze przerwanie włączania chorych do badania z powodu wolnego tempa).



#### 4.2.1.1 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.6 Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej inflixymabu lub cyklosporyny w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia, charakteryzowały się wysoką jakością. Ocena jakości dowodów wyniosła średnio 4,25 pkt. (najwięcej pkt. uzyskało badanie Jarnerot 2005 – 5 pkt., pozostałe badania oceniono każde na 4 pkt.).

Krytyczna ocena badań wynika z braku szczegółowego opisu metody randomizacji (z wyjątkiem badania Jarnerot 2005).

Zestawienie oceny jakości włączonych do analizy badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 9. Ocena jakości randomizowanych badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Jarnerot 2005	2	2	1*	5	IIA
Sands 2001	1				
	- brak opisu metod randomizacji	2**	1*	4	IIA
D'Haens 2001	1				
	- brak opisu metod randomizacji	2	1#	4	IIA
Lichtiger 1994	1				
	- brak opisu metod randomizacji	2	1*	4	IIA

\* na podstawie opisu wyników można założyć, że wszyscy chorzy ukończyli badanie;

\*\* IFX i PLA były dostarczane w postaci identycznych 20-mililitrowych fiolek odpowiednich roztworów, przygotowywanych w każdym ośrodku badawczym;

# na podstawie opisu wyników można założyć, że jedynie jeden chory nie ukończył badania.

#### 4.2.1.2 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych we włączonych do analizy badaniach.

Ważniejsze skale diagnostyczne użyte w badaniach klinicznych opisano w aneksie – patrz rozdz. 13.3.

**Tab. 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów – badania pierwotne.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jarnerot 2005	<ul style="list-style-type: none"><li>rozpoznane WZJG na podstawie obrazu klinicznego choroby, badania endoskopowego oraz przy wykluczeniu chorób zakaźnych;</li><li>wiek 18-75 lat;</li><li>przy przyjęciu do szpitala umiarkowany lub ciężki rzut choroby oceniony wg indeksu Seo;</li><li>indeks postaci piorunującej <math>\geq 8</math> w 3. dniu leczenia GKS i.v. lub indeks Seo w 5., 6. lub 7. dniu odpowiadający umiarkowanemu lub ciężkiemu rzutowi WZJG, które nie reaguje na leczenie GSK.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna;</li><li>rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego;</li><li>choroba infekcyjna, w tym zakażenie układu moczowego, układu nerwowego;</li><li>czynna postać gruźlicy lub kontakt z osobą chorą na gruźlicę;</li><li>stosowanie infliksymabu lub innych antagonistów TNF;</li><li>stwardnienie rozsiane, choroba nowotworowa, niewydolność serca oraz inne schorzenia wpływające negatywnie na możliwość ukończenia badania.</li></ul>
Sands 2001	<ul style="list-style-type: none"><li>rozpoznane WZJG na podstawie obrazu klinicznego choroby, badania endoskopowego i histopatologicznego;</li><li>wiek 18-75 lat;</li><li>aktywna ciężka postać choroby oceniona na <math>&gt;10</math> wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa;</li><li>umiarkowania lub ciężka postać choroby wg skali Blackstone;*;</li><li>stosowanie GSK przez co najmniej 7 dni (40-60 mg/d ekwiwalentu prednizonu), z czego 5 dni w postaci dożylniej;</li><li>ustalone dawki aspiryny, antybiotyków, 6-merkaptopuryny, azatiopryny lub leków przeciwbiegunkowych.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>stosowanie cyklosporyny <math>&lt;3</math> m-ce od kwalifikacji do badania;</li><li>przeciwwskazania do endoskopii, <i>toxic megacolon</i>, perforacja jelita grubego;</li><li>choroba ograniczona do odbytu;</li><li>zakażenie <i>Clostridium difficile</i>.</li></ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
D'Haens 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku 18-70 lat;</li> <li>• hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu WZJG;</li> <li>• rozpoznane endoskopowe WZJG, z zajęciem jelita co najmniej do lewego zgięcia okrężnicy;</li> <li>• dopuszczalne było leczenie glikokortykosteroidami p.o. do 14 dni, chyba że następowała poprawa w wyniku ich stosowania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność w próbkach kału pasożytów lub toksyn <i>Clostridium difficile</i>, lub szczepów eneteropatogennych;</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy &gt;2 mg/dl), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (&gt;2-krotna górna granica normy), aktywne zakażenia, ciąża;</li> <li>• stosowanie azatiopryny przez &lt;3 m-ce lub jeżeli zmieniono jej dawkę w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania.</li> </ul>
Lichtiger 1994	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy przyjęci do szpitala Mt. Sinai w Nowym Jorku lub szpitala uniwersyteckiego w Chicago (w wieku 18-65 lat), którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie (równoważność 300 mg hydrokortyzonu na dzień) stosowane ≥7 dni (również przeniesieni do innej placówki);</li> <li>• chorzy z nawrotem aktywnej choroby po ostatniej hospitalizacji, podczas której odpowiadali na i.v. i potem p.o. kortykosteroidoterapię również mogli być włączeni do badania, jeżeli nie reagowali na leczenie kortykosteroidami i.v. przez dodatkowe 60h;</li> <li>• ocena ≥10 wg skali aktywności choroby użytej we wcześniejszym otwartym badaniu dla cyklosporyny.<sup>10,11</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność w stolcu bakterii lub pasożytów, dodatni wynik testu na obecność toksyn <i>Clostridium difficile</i>, posocznica, perforacja jelita, megacolon, czynne zakażenie grzybicze lub infekcja wirusowa, niekontrolowane nadciśnienie, stosowania azatiopryny, merkaptopuryny lub innego leku doświadczonego w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>• podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (&gt;3-krotnie ponad normę), hiperbilirubinemia (stężenie &gt;2x niż norma), zaburzenia nerek (stężenie kreatyniny w surowicy większe o &gt;33% w odniesieniu do górnej granicy normy), stężenie cholesterolu &lt;120 mg/dl (3,1 mmol/l).</li> </ul>

\* aktywność choroby w badaniu Sands 2001 została oceniona jako spoczynkowa, łagodna, umiarkowana lub ciężka zgodnie z klasyfikacją wg Blackstone'a (ocena endoskopowa).<sup>12</sup>

#### 4.2.1.3 Charakterystyka populacji

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych dla chorych z ciężką postacią WZJG, hospitalizowanych lub opornych na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Charakterystyka chorych w badaniu Jarnerot 2005 (N=45) była zbliżona w obydwu analizowanych grupach m.in. pod względem: wieku (średnia wyniosła 36,2 roku w grupie PLA i 37,5 roku w grupie IFX), zlokalizowania choroby, oceny w skali Seo w dniu 0. (30% w obydwu grupach) oraz w skali dotyczącej piorunującej postaci choroby (ang. *fulminant colitis index*), a także ocenie endoskopowej (ciężki stan zapalny występował u 38%

---

chorych w grupie IFX o 29% chorych w grupie PLA). Różnice pomiędzy grupami występowały w płci chorych – w grupie IFX było 67% mężczyzn, a w grupie PLA – jedynie 38% (RR=1,75 [95%CI: 0,95; 3,23], p=ns; RD=0,29 [95%CI: 0,01; 0,57], p=0,046). Istotna statystycznie różnica dotyczyła odsetka chorych z wcześniej rozpoznany WZJG – 88% chorych w grupie leczonych IFX i 57% w grupie leczonych PLA (RR=1,53 [95%CI: 1,03; 2,28], p=0,04; RD=0,30 [95%CI: 0,05; 0,55], p=0,017).

W badaniu Sands 2001 (N=11) 10 osób z włączonej populacji (90,9%) było rasy kaukaskiej i większość chorych stanowili mężczyźni – 8 (72,7%). WZJG trwało od 0,9 do 36,2 roku (mediana: 2,3 roku), a mediana oceny w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa wyniosła 12 (zakres: 11-19). Zgodnie z oceną endoskopową, 5 chorych (45,5%) miało umiarkowanie aktywną postać choroby, a 6 (54,5%) – ciężką. Charakterystyka wyjściowa chorych była odpowiednio zbalansowana pomiędzy grupami, z wyjątkiem trochę wyższej oceny w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa u chorych leczonych placebo. Wszyscy chorzy otrzymywali kortykosteroidoterapię (i.v. i p.o.) w momencie włączenia do badania. Całkowity czas trwania tej terapii przed podaniem infuzji analizowanych terapii mieścił się w zakresie 11-51 dni (mediana: 22 dni; dla podania dożylnego mediana wyniosła 10 dni, a zakres: 5-17 dni). W momencie włączenia badania jeden chory w grupie IFX 10 mg/kg m.c. otrzymywał 6-merkaptopurynę, a w grupie placebo 1 chory otrzymywał azatioprynę. 5 chorych (jeden w grupie placebo, jeden w grupie IFX 5 mg/kg i trzech w grupie IFX 10 mg/kg) otrzymało doustne aminosalicylany,<sup>\*\*\*\*</sup> a dwóch chorych (jeden w grupie placebo i jeden w grupie IFX 10 mg/kg) otrzymało aminosalicylany doodbytniczo (p.r.). Żaden chory nie był leczony cyklosporyną w momencie włączenia do badania.

Charakterystyka chorych w badaniu D'Haens 2001 (N=30) była zbliżona w obydwu analizowanych grupach pod względem wieku (mediana w grupie CyA wyniosła 36,7 roku, a w grupie MPRED – 37,3 roku), płci męskiej i żeńskiej (53% mężczyzn w grupie IFX i 3% w grupie MPRED), lokalizacji choroby oraz klasyfikacji endoskopowej. Różnice pomiędzy grupami dotyczyły czasu trwania choroby (MD=1,30 [95%CI: 0,40; 2,20] roku, p=0,004) oraz oceny aktywności choroby (MD=0,70 [95%CI: 0,15; 1,25] pkt., p=0,01). Więcej chorych w trakcie trwania badania było leczonych sulfasalazyną lub mesalaminą w grupie przyjmujących cyklosporynę niż w grupie przyjmujących metyloprednizolon (RR= 1,56 [95%CI: 1,01; 2,40], p=0,046; RD=0,33 [95%CI: 0,06; 0,61], p=0,02).

Proces randomizacji w badaniu Lichtiger 1994 (N=20) był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu grupach pod względem demograficznym była zbliżona w odniesieniu do: płci męskiej, czasu trwania choroby i jej lokalizacji oraz aktywności choroby. Zakres wieku populacji włączonej do badania Lichtiger 1994 mieścił się od 18

---

<sup>\*\*\*\*</sup> Różnica istotna statystycznie jedynie w odniesieniu parametru RD w przypadku porównania IFX 10 mg/kg m.c. z: PLA (RR=2,33 (0,62; 8,72) p=ns; RD=0,67 (0,09; 1,24) p=0,02), IFX 5 mg/kg m.c. (RR=0,43 (0,11; 1,60) p=ns; RD=-0,67 (-1,24; -0,09) p=0,02), IFX 20 mg/kg m.c. (RR=5,25 (0,41; 67,73) p=ns); RD=1,00 (0,47; 1,53) p=0,0002).

do 65. r.ż. - średnia wieku dla grupy leczonych CyA wyniosła 34 lata, a dla grupy leczonych PLA – 43 lata. Również liczba chorych stosujących GKS lub mesalaminę, sulfasalazynę lub antybiotyki – przed włączeniem do badania i w trakcie badania Lichtiger 1994 była porównywalna w obydwu grupach, a średni czas trwania leczenia kortykosteroidami podawanymi pozajelitowo przed rozpoczęciem badania wynosił 16 dni (zakres: 3-30 dni) dla grupy leczonych CyA oraz 17 dni (zakres: 3-36 dni) dla grupy placebo.

Podsumowując, średnia wieku dla IFX i PLA wyniosła 37,5 roku dla IFX w badaniu Jarnerot 2005 oraz 43,7 roku dla IFX 5 mg/kg m.c. i 35,0 roku dla IFX 10 mg/kg m.c. w badaniu Sands 2001, a dla PLA od 36,2 roku (badanie Jarnerot 2005) do 40,3 roku (badanie Sands 2001), podczas gdy w badaniach dla CyA średnia wieku leczonych CyA wyniosła 34 lata – 36,7 roku, a dla PLA 37,3 roku – 43 lata (badania D’Haens 2001 i Lichtiger 1994). Płeć męska stanowiła ok. 70% w przypadku leczonych IFX, od 36% do 53% w przypadku leczonych CyA, od 38% do 67% w przypadku PLA i 67% dla MPRED. Średni czas trwania choroby do momentu włączenia do badania w przypadku chorych przydzielonych do leczenia CyA wyniósł 6 lat – 6,7 roku, a w przypadku PLA – 2-4 lata; dla IFX 5 mg/kg m.c. podano medianę i średnią czasu trwania choroby w badaniu Sands 2001, odpowiednio: 5,7 roku i 14,6 roku. W badaniu Jarnerot 2005 rozległe zlokalizowanie choroby występowało u 38% chorych leczonych IFX i PLA, a lewostronne – u 20% chorych (w badaniu Sands 2001 brak jest informacji o lokalizacji WZJG). W badaniach dotyczących skuteczności cyklosporyny lewostronna lokalizacja choroby występowała u od 13% (badanie D’Haens 2001) do 27% (badanie Lichtiger 1994) chorych leczonych CyA, u 13% leczonych MPRED (badanie D’Haens 2001) i 11% leczonych PLA (badanie Lichtiger 1994). Aktywność choroby u chorych randomizowanych do grupy IFX oceniono na średnio 212 wg skali Seo w badaniu Jarnerot 2005 i 12 punktów wg skali True-love’a i Wittsa w badaniu Sands 2001 (w grupie IFX i IFX 10; brak danych dla IFX 20). U chorych randomizowanych do grupy CyA aktywność choroby oceniono na średnio 13-13,9. Ciężka postać choroby wg klasyfikacji endoskopowej występowała u mniejszego odsetka chorych leczonych IFX w badaniu Jarnerot 2005 (38% chorych) niż w badaniu Sands 2001 (67% chorych).

Główne skale diagnostyczne użyte w badaniach klinicznych opisano w aneksie – patrz rozdz. 13.3.

**Tab. 11. Charakterystyka populacji.**

Badanie	Wiek, lata, średnia (zakres)	Płeć męska, n (%)	Palenie papierosów, n (%)	Czas trwania choroby, lata, mediana (zakres)	Lokalizacja choroby, n (%)			Ocena aktywności choroby, pkt., średnia (SD)**
<b>Jarnerot 2005</b>				wcześniej rozpoznane WZJG, n (%)	lewostronna	rozległa	inna	wg skali Seo, dzień 0.#
IFX, N=24	37,5 (20-60)	16 (67)	0 (0)	21 (88)	9/5	9 (38)	9 (38)	212 (30)
PLA, N=21		8 (38)	2 (10)	12 (57)	6 (25)	8 (38)	10 (48)	218 (30)
<b>Sands 2001</b>				średnia (SD)**				ciężkość WZJG wg skali Truelove'a i Wittsa**
IFX*, N=3	43,7 (17,0)	2 (67)	bd	14,6 (18,8)	bd	bd	bd	13 (1)
IFX 10, N=3	35,0 (3,5)	2 (67)	bd	3,8 (3,6)	bd	bd	bd	11 (0)
IFX 20, N=2	bd	2 (100)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
IFX łącznie, N=8	bd	6 (75)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA, N=3	40,3 (16,0)	2 (67)	bd	4,0 (4,9)	bd	bd	bd	16 (3)
<b>D'Haens 2001</b>				śr. (zakres), SD	lewostronna	inna		średnia (zakres)
CyA, N=15	36,7 (20-67), 2,8	8 (53)	bd	6,7 (<1-16), 1,2	2 (13)	13 (87)		13,9 (10-17), 0,6
MPRED, N=15	37,3 (19-63), 3,9	10 (67)	bd	5,4 (<1-20), 1,3	2 (13)	13 (87)		13,2 (10-20), 0,9
<b>Lichtiger 1994</b>				średnia	lewostronna	inna		średnia (zakres)
CyA, N=11	34 (18-60)	4 (36)	bd	6 (<1-22)	3 (27)	8 (73)		13 (10-16)
PLA, N=9	43 (20-65)	5 (56)	bd	2 (<1-8)	1 (11)	8 (89)		14 (12-17)

\* IFX w dawce 5 mg/kg m.c.;

\*\* ang. *clinical activity index*;

# 15 chorych w grupie IFX i 13 chorych w grupie PLA włączono na podstawie obecności piorunującej postaci choroby, a odpowiednio 9 i 8 chorych na podstawie oceny wg skali Seo; ocena w skali *fluminant colitis index* dla IFX i PLA, średnia (zakres): 12,7 (8,1-22,5) oraz 13,1 (8,1-25,3);

## wiek (lata) – mediana (zakres): 37,0 (31-63) – IFX, 37,0 (31-37) – IFX 10, bd (20-41) – IFX 20, bd – IFX łącznie, 39,0 (25-57) – PLA; czas trwania choroby (lata) – mediana (zakres): 5,7 (2-36,2) – IFX, 2,3 (1,3-7,9) – IFX 10, bd (0,9-4,1) – IFX 20, bd – IFX łącznie, 1,3 (1-9,7) – PLA; ciężkość WZJG wg skali Truelove'a i Wittsa – mediana (zakres): 13 (12-14) – IFX, 11 (11-11) – IFX 10, bd (11-11) – IFX 20, bd – IFX łącznie, 16 (14-19) – PLA.

**Tab. 12. Charakterystyka populacji c.d.**

Badanie	Leczenie w momencie włączenia do badania*, n (%)			Klasyfikacja endoskopowa, n (%)	
<b>Jarnerot 2005</b>					
IFX, N=24	bd	bd	bd	ciężki stan zapalny 9 (38)	umiarkowanie ciężki stan zapalny
PLA, N=21	bd	bd	bd	6 (29)	15 (63) 15 (71)
<b>Sands 2001</b>					
IFX, N=3	kortykosteroidy (p.o. lub i.v.) u wszystkich chorych	doustne aminosalicylany 1 (33)	azatiopryna u 1 chorego dla IFX 10, 6-merkaptopuryna u 1 chorego dla PLA	ciężka (st. 4) 2 (67)	umiarkowanie aktywna (st. 3)
IFX 10, N=3		3 (100; +1 p.r.)		2 (67)	1 (33)
IFX 20, N=2		0 (0)		1 (50)	1 (33)
IFX łącznie, N=8		4 (50)		5 (63)	1 (50)
PLA, N=3		1 (33; +1 p.r.)		1 (33)	3 (38) 2 (67)
<b>D'Haens 2001</b>					
CyA, N=15	kortykosteroidy p.o. (<2 tyg.) 2 (13)	sulfasalazyna/mesalamina 14 (93)	azatiopryna 1 (7)	ocena, średnia (SEM/SD) 2,3 (0,2/0,8)	
MPRED, N=15	4 (27)	9 (60)	2 (13)	2,5 (0,2/0,8)	
<b>Lichtiger 1994</b>					
CyA, N=11	GKS lub mesalamina 4 (36)	sulfasalazyna lub analog 5 (45)	antybiotyki 8 (73)	bd	bd
PLA, N=9	5 (56)	4 (44)	6 (67)	bd	bd

Inne parametry: w badaniu Jarnerot 2005 stężenie trombocytów, 10<sup>9</sup> komórek/l, mediana (zakres): dla IFX – 381 (154-763), dla PLA – 444 (252-1131);

\* w badaniu Jarnerot 2005 brak danych; w badaniu D'Haens 2001 leczenie skojarzone w trakcie badania; w badaniu Lichtiger 1994 leczenie skojarzone przed włączeniem do badania i w trakcie badania.

#### 4.2.1.4 Zestawienie punktów końcowych

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

Występowanie zabiegów kolektomii oceniane było jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Jarnerot 2005 (do 90 dni od infuzji leku), a ocena odpowiedzi na leczenie – w pozostałych badaniach: Sands 2001 (w ciągu 14 dni), D’Haens 2001 (w ciągu 8 dni), Lichtiger 1994 (w ciągu 14 dni).

W publikacji Gustavsson 2010, przedstawiającej wyniki 3-letniej obserwacji chorych z badania Jarnerot 2005, pierwszorzędowym punktem końcowym było określenie liczby chorych, którzy uniknęli kolektomii w tym okresie, a do drugorzędowych punktów końcowych należały: określenie liczby chorych z remisją (remisja kliniczna zdefiniowana jako ocena  $\leq 1$  w skali Mayo, a remisja na podstawie badania endoskopowego zdefiniowana jako ocena podskali endoskopowej w skali Mayo równa 0)<sup>13</sup> i oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem.

Ważniejsze skale diagnostyczne użyte w badaniach klinicznych opisano w aneksie – patrz rozdz. 13.3.

**Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Jarnerot 2005	kolektomia lub zgon w ciągu 90 dni od infuzji;	<ul style="list-style-type: none"><li>remisja choroby wg skali Seo* i remisja wg oceny endoskopowej miesiąc lub 3 miesiące po infuzji IFX/PLA,</li><li>pozostałe punkty końcowe: ZN.</li></ul>
Sands 2001	niepowodzenie leczenia po 2 tyg. od infuzji leku,**	<ul style="list-style-type: none"><li>mierzone w 2. tyg.: poszczególne składowe niepowodzenia leczenia,** zmiana oceny w zmodyfikowanej skali Truelove’a i Wittsa w odniesieniu do wartości początkowej, ocena odpowiedzi wg lekarza i pacjenta (ang. <i>global response evaluation</i>), wartość ESR, stężenie CRP, ocena na podstawie sigmoidoskopii, wskaźnik aktywności choroby na podstawie badania histologicznego,</li><li>ZN.</li></ul>
D’Haens 2001	ocena aktywności choroby (8 dni);#	pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"><li>odpowiedź na leczenie, liczba chorych wypisanych ze szpitala, remisja choroby w okresie do 12 miesięcy od podania terapii dożylniej,</li><li>czas do uzyskania odpowiedzi, zmiana oceny WZJG na podstawie badania endoskopowego i histologicznego oraz na podstawie scyntygrafii, odsetek zabiegów kolektomii, ocena niewydolności nerek,</li><li>zdarzenia niepożądane.</li></ul>
Lichtiger 1994	ocena aktywności choroby (14 dni);##	pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"><li>stężenie cyklosporyny we krwi,</li><li>zdarzenia niepożądane.</li></ul>



\* wskaźnik Seo obliczano zgodnie z następującą formułą:  $60 \cdot \text{liczba stolców z krwią [0-brak; 1-obecne]} + 13 \cdot \text{liczba wypróżnień [ocena 0 dla 0-3 wypróżnień; 1 dla 4; 2 dla 5-7; 3 dla  $\geq 8$ ]} + 0,5 \cdot \text{wskaźnik sedymentacji erytrocytów} - 0,4 \cdot \text{stężenie hemoglobiny (g/l)} - 1,5 \cdot \text{stężenie albumin (g/l)} + 200$ . Remisję lub chorobę łagodną definiowano w przypadku oceny  $< 150$  pkt., umiarkowaną – dla przedziału od 150 do 220 pkt., a ciężką dla  $> 220$  pkt. *The fluminant colitis index*<sup>14</sup> obliczano przy wykorzystaniu następującej formuły: liczba wypróżnień na dzień  $+ (0,14 \cdot \text{stężenie białka C-reaktywnego} > 8 \text{ mg/l})$ ;

\*\* niepowodzenie leczenia definiowano w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: 1) w ciągu 2 tyg. chory nie osiągnął odpowiedzi klinicznej zdefiniowanej w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa jako ocena  $< 10$  i zmniejszenie oceny o 5-punktów w porównaniu do wartości początkowej; 2) jeżeli chory otrzymywał kortykosteroidy w dawce  $> 60$  mg/d, był leczony cyklosporyną lub innymi lekami modulującymi procesy immunologiczne z powodu braku poprawy lub pogorszenia stanu klinicznego; 3) jeżeli pacjent przebył nieplanowy zabieg kolektomii; 4) jeżeli chory zmarł z powodu WZJG; dodatkowo niepowodzenie leczenia definiowano u chorych, którzy przebyli planowy zabieg kolektomii;

# odpowiedź zdefiniowana jako ocena  $< 10$  pkt. w dniach 7. i 8. ze zmniejszeniem oceny od dnia 1. do 8. o co najmniej 3 pkt. oraz możliwością wypisu ze szpitala;

## odpowiedź zdefiniowana jako ocena aktywności choroby  $< 10$  pkt. w dwóch kolejnych dniach (ocena w drugim z tych dni traktowana była jako wynik końcowy); brak odpowiedzi na leczenie stwierdzano u chorych z brakiem oceny  $< 10$  pkt. w dwóch kolejnych dniach po 14 dniach leczenia lub u których nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego.

#### 4.2.1.5 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

W badaniach Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994<sup>+++</sup> nie ma jednoznacznej informacji o liczbie chorych, którzy przerwali leczenie lub zostali wykluczeni z badania, ale na podstawie opisu wyników założono, że wszyscy chorzy ukończyli te badania.

W badaniu D'Haens 2001 również nie ma jednoznacznej informacji o liczbie chorych, którzy przerwali leczenie lub zostali wykluczeni z badania, ale na podstawie opisu wyników można założyć, że jedynie jeden chory nie ukończył badania (chory w grupie leczonych cyklosporyną z powodu wykrycia w kale toksyn *Clostridium difficile*). Przy uwzględnieniu tego założenia w sumie badanie D'Haens 2001 ukończyło 93% chorych (14 z 15 chorych) w grupie leczonych CyA i 100% (15 chorych) w grupie przyjmujących PLA.

---

<sup>+++</sup> Jeden chory w grupie leczonych CyA w badaniu Lichtiger 1994 z dużym napadem padaczkowym po 12h od rozpoczęcia terapii i hipercholesterolemią powinien być wykluczony z badania, ale został uznany za chorego bez odpowiedzi na leczenie zgodnie z analizą ITT. Chory ten nie miał więcej napadów padaczkowych po przerwaniu leczenia cyklosporyną.

---

## 5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie 4 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (oraz dodatkowej publikacji dotyczącej wyników z 3-letniej obserwacji chorych z badania Jarnerot 2005 – Gustavsson 2010), w których porównywano stosowanie infliksymabu z placebo (Jarnerot 2005 i Sands 2001) oraz stosowanie cyklosporyny w porównaniu z metyloprednizolonem (badanie D’Haens 2001) lub placebo (badanie Lichtiger 1994).

Ocenę wyników przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- zgony;
- odpowiedź na leczenie, zmniejszenie aktywności choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- zabieg kolektomii, przeżycie wolne od kolektomii, czas do przebycia kolektomii;
- liczba wypisów ze szpitala;
- pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności terapii, m.in.: remisja choroby, leczenie podtrzymujące, aktywność choroby wg oceny endoskopowej.

Wyniki oceniano w fazie właściwej badań (faza przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby) oraz podczas przedłużonego okresu obserwacji (po odśledzeniu badania i często z modyfikacją dotychczasowego schematu leczenia), co zaznaczono przy opisywaniu wyników dla określonych punktów końcowych.

Ocenianym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Jarnerot 2005 dotyczącym skuteczności IFX w porównaniu z PLA była kolektomia lub zgon w ciągu 90 dni od infuzji.

W badaniu Sands 2001 pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było niepowodzenie leczenia po 2 tyg. od infuzji leku, definiowane w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- 1) jeżeli w ciągu 2 tyg. chory nie osiągnął odpowiedzi klinicznej zdefiniowanej w zmodyfikowanej skali Truelove’a i Wittsa jako ocena  $<10$  i zmniejszenie oceny o 5-punktów w porównaniu do wartości początkowej;
- 2) jeżeli chory otrzymywał kortykosteroidy w dawce  $>60$  mg/d, był leczony cyklosporyną lub innymi lekami modulującymi procesy immunologiczne z powodu braku poprawy lub pogorszenia stanu klinicznego;
- 3) jeżeli pacjent przebył nieplanowy zabieg kolektomii;
- 4) jeżeli chory zmarł z powodu WZJG.

Dodatkowo niepowodzenie leczenia definiowano u chorych, którzy przebyli planowy zabieg kolektomii.

W badaniach dotyczących oceny skuteczności CyA pierwszorzędowymi punktami oceny skuteczności były: poprawa w ocenie aktywności choroby w badaniu D’Haens 2001

(okres obserwacji 8 dni) oraz ocena aktywności choroby w badaniu Lichtiger 1994 (okres obserwacji 14 dni).

W badaniu D'Haens 2001 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako ocenę wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa <10 pkt. w dniach 7. i 8. ze zmniejszeniem oceny od dnia 1. do 8. o co najmniej 3 pkt. oraz możliwością wypisu ze szpitala, a w badaniu Lichtiger 1994 odpowiedź zdefiniowano jako ocenę aktywności choroby wg skali opisanej w badaniu <10 pkt. w dwóch kolejnych dniach (ocena w drugim z tych dni traktowana była jako wynik końcowy), a brak odpowiedzi na leczenie w badaniu Lichtiger 1994 stwierdzano u chorych z brakiem oceny <10 pkt. w dwóch kolejnych dniach po 14 dniach leczenia lub u których nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego.

W badaniach Jarnerot 2005 i Sands 2001 nie raportowano żadnego zgonu wśród analizowanej populacji, a w badaniu Lichtiger 1994 raportowano jedynie jeden zgon (w grupie leczonych PLA). W badaniu D'Haens 2001 brak jest informacji o zgonach w analizowanej populacji.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności z włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

W badaniu D'Haens 2001 założono, że wyniki przedstawiono dla 14 chorych w grupie leczonych CyA (randomizowano 15 chorych do tej grupy), ponieważ jeden chory w tej grupie został wykluczony z badania w 2. dniu z powodu wykrycia w kale toksyn *Clostridium difficile*.

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie infliksymabu z cyklosporyną w ciężkim rzucie WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego, wyniki przedstawiono oddzielnie dla porównania infliksymabu z placebo (rozd. 5.1) i cyklosporyny w porównaniu z placebo lub metyloprednizolonem (rozd. 5.2).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot* w kolejnych podrozdziałach. Nie wykonano metaanalizy wyników z powodu dużej heterogeniczności wyników. Heterogeniczność może wynikać z różnych okresów obserwacji, liczebności próby i charakterystyki populacji wyjściowej (patrz rozdz. 5.1.2).

Dodatkowo w osobnym rozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego infliksymabu z cyklosporyną przygotowanego przez producenta leku w 2007 roku dla NICE (patrz rozdz. 8).

Wyniki w poniższych tabelach dotyczą różnych horyzontów czasowych. Okres, w którym analizowano dane punkty końcowe wskazany jest w kolejnych podrozdziałach dotyczących wyników analizy oceny skuteczności.

**Tab. 14. Ocena skuteczności infliksymabu i cyklosporyny.**

Badanie	N	Zgon z jakiej- kolwiek przy- czyny, n (%)	Odpowiedź na leczenie, n (%)	Zabieg kolektomii, n (%)	Przeżycie wolne od kolektomii, m-ce, średnia [95%CI]	Zmniejszenie aktywności choroby, pkt., średnia (zakres)	Czas do odpowiedzi na leczenie, dni, średnia (zakres)
<b>Jarnerot 2005</b>		*		w ciągu 90 dni**/3 lat	czas do kolektomii, dni, mediana (zakres)		
IFX	24	0 (0)	bd	7 (29)/12 (50)	bd	bd	bd
PLA	21	0 (0)	bd	14 (67)/16 (76)	8 (2-22) 4 (1-13)	bd	bd
<b>Sands 2001</b>			14 dni <sup>#</sup>	14 dni			
IFX	3	0 (0)	2 (67)	0 (0)	bd	bd	bd
IFX 10	3	0 (0)	1 (33)	1 (33)	bd	bd	bd
IFX 20	2	0 (0)	1 (50)	0 (0)	bd	bd	bd
IFX łącznie	8	0 (0)	4 (50)	1 (13)	bd	bd	bd
PLA	3	0 (0)	0 (0)	3 (100)	bd	bd	bd
<b>D'Haens 2001</b>			p=0,4, 8 dni	w ciągu 8 dni/1 roku		^	p=0,2, SEM
CyA	14	bd	9 (64) <sup>##</sup>	3 (20)/5 (36)	bd	5,4 (-1; 14)	5,2 (2-8), 0,9, N=9 <sup>^^</sup>
MPRED	15	bd	8 (53)	3 (20)/6 (40)	bd	4,4 (-1; 9)	4,3 (2-8), 0,7, N=8 <sup>^^</sup>
<b>Lichtiger 1994</b>		†	p<0,001			p<0,001 <sup>††</sup>	14. dzień
CyA	11	0 (0)	9 (82)	3 (27)	bd	7	7 (3-14), N=9
PLA	9	1 (11)	0 (0)	4 (44)	bd	1	-‡

\* brak zgonów ciągu 3 pierwszych m-cy badania i w ciągu obserwacji chorych od 3-go m-ca do 3 lat;

\*\* p=0,017 (dokładny test Fishera, dwustronny), OR=4,9 [95%CI: 1,4; 17]; wszystkie operacje wykonano w ciągu pierwszego miesiąca; po 3 latach p=0,012, wskazania do kolejnych przypadków kolektomii w grupie IFX stanowiły: ciężki rzut WZJG (n=3), postać choroby zależna od sterydów (n=2), a w grupie PLA: postać choroby zależna od sterydów (n=2), nie raportowano nowych przypadków kolektomii u chorych obserwowanych dłużej niż 3 lata;

w przypadku piorunującej postaci WZJG (wg *fluminant colitis index*) kolektomię miało 7 (47%) z 15 chorych leczonych IFX i 9 (69%) z 13 chorych otrzymujących PLA (p=ns), a u chorych z mniej nasiloną postacią WZJG zgodnie ze skalą Seo zabieg kolektomii przeżyło odpowiednio: 0 (0%) na 9 chorych i 5 (62%) na 8 chorych (p=0,009); w przypadku ciężkiego stanu zapalnego kolektomię wykonano u 2 (22%) z 9 chorych leczonych IFX i u 4 (67%) z 6 chorych leczonych PLA (p=ns),

a w przypadku umiarkowanie ciężkiego stanu zapalnego kolektomię wykonano odpowiednio u: 5 (33%) z 15 chorych i 10 (67%) z 15 chorych;

# z 4 chorych leczonych IFX, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, 2 (po 1 w grupach: IFX 10 i IFX 20) nie spełniło kryteriów odpowiedzi klinicznej wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa, 1 leczony IFX w dawce 5 mg/kg m.c. był leczony zwiększoną dawką kortykosteroidów (>60 mg/d), a następnie cyklosporyną, a chory z grupy IFX 10 przeszedł planowy zabieg kolektomii;

## stężenie cyklosporyny we krwi nie różniło się istotnie u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie i u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (p=0,6);

^ wyniki przedstawiono dla chorych, którzy ukończyli badanie; w przypadku oceny punktu końcowego u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wartości te wynosiły średnio: 7,7 pkt. (zakres: 3-14 pkt.), N=9 dla CyA i 6,1 pkt. (zakres: 4-9 pkt.), N=8 dla MPRED;

^^ nie podano N, założono liczbę chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie;

† informację o zgonie podano jedynie dla chorego z grupy PLA z brakiem odpowiedzi na leczenie, który przeżył zabieg kolektomii z powodu pogorszenia stanu klinicznego i zmarł z powodu posocznicy wywołanej bakteriami gram-ujemnymi z zakażeniem wirusem cytomegalii;

†† średnia aktywność choroby zmniejszyła się: w grupie CyA z 13 pkt. (zakres 10-16 pkt.) do 6 pkt. (zakres 2-8 pkt.), a w grupie PLA z 14 pkt. (zakres 12-17 pkt.) do 13 pkt. (zakres 11-18 pkt.); u 5 chorych leczonych PLA, a następnie CyA nastąpiło zmniejszenie średniej aktywności choroby z 11 pkt. (zakres 11-13 pkt.) do 7 pkt. (zakres 2-9 pkt.);

‡ czas do uzyskania odpowiedzi w podgrupie 5 chorych leczonych PLA, a następnie CyA wyniósł 7 dni (zakres 4-8 dni).

**Tab. 15. Ocena skuteczności infliksymabu. Badanie Jarnerot 2005. Zabieg kolektomii ze względu na początkową charakterystykę chorych – wyniki w podgrupach oraz wyniki analizy regresji.**

Badanie	N	Piorunująca postać WZJG, n (%)	Mniej nasilona postać WZJG zgodnie ze skalą Seo, n (%)	Ciężki stan zapalny, n (%)	Umiarkowanie ciężki stan zapalny, n (%)	Analiza regresji – wyniki skorygowane o czynniki zakłócające,*		
						wcześniej rozpoznane WZJG lub pierwszy rzut WZJG	płeć	stopień ciężkości zapalenia
<b>Jarnerot 2005</b>		p=ns	p=0,009	p=ns	p=ns	3,6 [1,0; 13,7]	5,7 [1,4; 22]	4,8 [1,3; 17]
IFX	24	7 (47), N=15	0 (0), N=9	2 (22), N=9	5 (33), N=15			
PLA	21	9 (69), N=13	5 (62), N=8	4 (67), N=6	10 (67), N=15			

\* wynik dla całej populacji przed skorygowaniem o czynniki zakłócające OR=4,9 [95%CI: 1,4; 17], p=0,017.

**Tab. 16. Ocena skuteczności infliksymabu. Badanie Jarnerot 2005. Całkowita remisja po 3 miesiącach i wyniki podane łącznie dla obydwu grup.**

Badanie	N	Całkowita remisja (kliniczna i endoskopowa) po 3 miesiącach u chorych, u których możliwe było ocenienie danego PK, n (%), grupa	Wyniki podane łącznie dla IFX i PLA				
			Ocena wg skali Seo u chorych, którzy nie mieli zabiegu kolektomii w ciągu 3 miesięcy od randomizacji, pkt., średnia (SD)		Ocena endoskopowa po miesiącu od infuzji u chorych z ciężkim (N=9) i umiarkowanie ciężkim (N=13) stanem zapalnym w momencie włączenia do badania, n (%)**		
				N	remisja	łagodny stan zapalny	umiarkowanie ciężki stan zapalny
<b>Jarnerot 2005</b>			p<0,001 w odniesieniu do dnia 0.*	22**			
IFX	24	6 (40), N=15	dzień 30.: 108 (20), N=24	9	3 (33)	4 (44)	2 (22)
PLA	21	2 (33), N=6	dzień 90.: 108 (36), N=24	13	5 (38)	5 (38)	3 (23)

PK – punkt końcowy;

\* średnia ocena w dniu 0. wyniosła 215 pkt., SD=30 pkt.

\*\* endoskopię wykonano u 22 z 24 chorych, którzy nie mieli zabiegu kolektomii w ciągu 3 mies.

**Tab. 17. Ocena skuteczności infliksymabu na podstawie analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 (publikacja Gustavsson 2010).**

Badanie	N	Remisja kliniczna, n (%)*	Remisja wg oceny endoskopowej, n (%)*	Czas do nawrotu choroby po okresie remisji, m-ce, mediana (zakres)*	Leki modulujące procesy immunologiczne, n (%)**	5-ASA, n (%)**	Pojedyncze podanie IFX w okresie obserwacji, n (%)	Planowe leczenie podtrzymujące w okresie obserwacji, n (%)	Leukocytofereza w okresie obserwacji, n (%)
<b>Jarnerot 2005</b>		11 (73), N=15#	12 (80), N=15	p=ns	##				
IFX	24			7 (1-60)	12 (75), N=16	4 (25), N=16	2 (13), N=16	3 (19), N=16	3 (19), N=16
PLA	21			8 (5-48)	4 (57), N=7	3 (43), N=7	2 (29), N=7	0 (0)	0 (0)

Pozostałe punkty oceny skuteczności: HRQoL – jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*; oceniana u 41 chorych) – nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w ocenie wg kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form-36 Health Status Survey*) i SHS (ang. *Short Health Scale*); zabieg kolektomii w okresie od 3 m-ca do 3. Roku łącznie ze względu na wcześniejszą remisję lub jej brak: u 7 (50%) z 14 chorych bez remisji w ocenie endoskopowej w 3. m-cu i u 0 (0%) z 8 chorych z remisją w 3. m-cu (p=0,02).

Wartość wskaźnika sedymentacji erytrocytów oraz stężenie białka C-reaktywnego, hemoglobiny i albumin nie różniły się pomiędzy analizowanymi grupami.

\* ocena u chorych nieoperowanych w trakcie okresu obserwacji; remisja kliniczna zdefiniowana została jako łączna ocena w skali Mayo  $\leq 1$ , a remisja wg oceny endoskopowej jako ocena w skali Mayo w domenie dotyczącej oceny endoskopowej równa 0;

\*\* leczenie podtrzymujące w ciągu okresu obserwacji (od 3-go m-ca do 3. Roku włącznie) u chorych, którzy nie byli operowani;

# 4 chorych w grupie IFX nie miało remisji klinicznej;

## dodatkowo u 1 chorego w grupie IFX i 1 chorego w grupie PLA, którzy przerwali przedwcześnie leczenie ze względu na skutki uboczne leczenia.

**Tab. 18. Ocena skuteczności infliksymabu. Badanie Sands 2001 – pozostałe wyniki.**

Badanie	N	Brak odpowiedzi klinicznej, n (%) <sup>*</sup>	Leczeni cyklosporyną A, kortykosteroidami w dawce >60 mg/d lub innymi lekami immunosupresyjnymi, n (%) <sup>*</sup>	Nieplanowy zabieg kolektomii, n (%) <sup>*</sup>	Planowy zabieg kolektomii, n (%) <sup>*</sup>	Zabieg kolektomii w okresie obserwacji, n (%)
<b>Sands 2001</b>						
IFX	3	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	2 (67)
IFX 10	3	1 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	1 (33)
IFX 20	2	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IFX łącznie	8	2 (25)	1 (13)	0(0)	1 (13)	3 (38)
PLA	3	0 (0)	0 (0)	2 (67)	1 (33)	bd

okres obserwacji trwał 10 tyg. po 2 tyg. fazy właściwej badania;

\*składowe niepowodzenia leczenia (w ciągu 2 tyg.).

**Tab. 19. Zmiana oceny wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa, pkt., średnia – wartości na podstawie wykresu. Badanie Sands 2001.**

Badanie, grupa	N	0 tydz.	<1 tydz.	1 tydz.	2 tydz.	4 tydz.	6 tydz.	12 tydz.
<b>Sands 2001</b>								
IFX	3	13	10	7	4, N=2	2, N=1	2, N=1	5, N=1
IFX 10	3	11	10	11	9, N=2	6, N=1	9, N=1	8, N=1
IFX 20	2	11	10	4	6	4	3	2
IFX łącznie	8	12	10	8	6, N=6	4, N=4	4, N=4	4, N=4
PLA	3	16	17	15, N=1	bd	bd	bd	bd

U 5 z 8 chorych leczonych IFX nastąpiło zmniejszenie oceny w skali Truelove'a i Wittsa o >5 pkt. w odniesieniu do wartości początkowej na >1 wizycie kontrolnej; 1 chory leczony IFX 20 miał ocenę w skali Truelove'a i Wittsa ≤4 (chory ten spełniał kryteria remisji w całym okresie badania); chory z grupy IFX 20 nie spełnił kryteriów odpowiedzi klinicznej w ciągu 2 tyg. oceny, ale spełnił kryteria remisji w 6. tyg.; poprawę zaobserwowano u 6 chorych leczonych IFX, którzy przebyli ocenę na podstawie sigmoidoskopii poza okresem włączenia do badania.

**Tab. 20. Ocena skuteczności cyklosporyny – pozostałe punkty oceny skuteczności – badanie D'Haens 2001.\***

Badanie	N	Utrzymana remisja, n (%), N**		Ocena w badaniu endoskopowym, pkt., średnia (SEM), p <sup>#</sup>		Ocena w badaniu histologicznym, pkt., średnia (SEM) <sup>#</sup>		Ocena scyntygraficzna stanu zapalnego okrężnicy, pkt., średnia (zakres), SEM; p <sup>##</sup>	
<b>D'Haens 2001</b>									3 mies.
		6 m-cy	12 m-cy	tydz. 1	tydz.4	tydz. 1	tydz. 4	dzień 8./tydz.1	4,0 (0-7), 1,7; 0,01, N≤11
CyA	14	8 (89), N=9	7 (78), N=9	1,8 (0,2), 0,06	0,6 (0,1), <0,001	9,7 (0,7), 0,3	7,0 (1,4), 0,03	9,4 (3-13), 1,1; 0,2	
MPRED	15	4 (50), N=8	3 (37), N=8	2,0 (0,9), 0,07	0,6 (0,2), <0,001	9,3 (1,0), 0,3	5,0 (0,9), 0,002	8,9 (4-15), 0,9; 0,09	4,5 (1-12), 1,3; 0,01, N≤12

\* pozostałe punkty końcowe w badaniu Lichtiger 1994 – wypisy ze szpitala: w badaniu Lichtiger 1994 wszystkich 14 chorych z odpowiedzią na leczenie (9 leczonych CyA i 5 leczonych PLA, a następnie CyA) z wyjątkiem jednego, który wybrał zabieg kolektomii, było leczonych cyklosporyną podawaną doustnie i chorzy Ci zostali wypisani ze szpitala po 48h;

\*\* z tego chorzy randomizowani pierwotnie do grupy CyA leczeni byli azatiopryną, natomiast w drugiej grupie jedynie 3 z 8 chorych leczonych było azatiopryną;

# nieznaną jest liczebność populacji, w której oceniano dane punkty końcowe; p podano w odniesieniu do wartości początkowych (średnie), które wynosiły dla oceny w badaniu endoskopowym: 2,3 pkt. (SEM=0,2 pkt.) – CyA i 2,5 pkt. (SEM=0,2 pkt.) – MPRED, a dla oceny w badaniu histologicznym: 10,7 pkt. (SEM=0,6 pkt.) – CyA, 10,8 pkt. (SEM=1,2 pkt.) – MPRED;



## nieznana jest liczebność populacji, w której oceniano dane punkty końcowe (chorzy, którzy przebyli zabieg kolektomii wcześniej nie byli poddani temu badaniu w mies. 3.); p podano w odniesieniu do wartości początkowych, które wynosiły średnio – dla CyA: 8,0 pkt. (zakres: 5-13 pkt.), SEM=0,9 pkt., a dla MPRED: 10,1 pkt. (zakres: 6-15), SEM=0,9 pkt.; w obydwu grupach nastąpiła zbliżona poprawa stanu zapalnego wg oceny scyntygraficznej.

## 5.1 Infliksymab

Ocenę skuteczności infliksymabu w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: Jarnerot 2005 (oraz publikacji Gustavsson 2010; porównanie IFX z PLA) i Sands 2001 (IFX vs PLA).

Przeprowadzenie metaanalizy wyników dotyczących skuteczności infliksymabu było niemożliwe z powodu różnych punktów końcowych ocenianych w badaniu Jarnerot 2005 i badaniu Sands 2001, z wyjątkiem liczby zgonów (w obydwu badaniach nie wystąpił żaden zgon w analizowanych grupach) i liczby zabiegów kolektomii wykonanych w tych badaniach.

Wyniki związane z prawdopodobieństwem kolektomii przedstawiono osobno dla każdego z badań oraz łącznie dla infliksymabu i cyklosporyny w rozdziale 8.

Ocenę skuteczności analizowano:

- w fazie właściwej badania Sands 2001 (2 tyg. od randomizacji);
- w fazie właściwej badania Jarnerot 2005 (3 miesiące od randomizacji)
- oraz w całym okresie analizowanych badań, tj.:
  - w okresie 12 tyg. w badaniu Sands 2001;
  - w okresie do 3 lat od randomizacji w przypadku analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 (publikacja Gustavsson 2010).

### 5.1.1 Odpowiedź na leczenie

W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 3 miesiące) brak jest informacji o odpowiedzi na leczenie.

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni – faza właściwa badania) z 4 chorych leczonych IFX, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, 2 (po 1 w grupach: IFX 10 i IFX 20) nie spełniło kryteriów odpowiedzi klinicznej wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa, 1 leczony IFX w dawce 5 mg/kg m.c. był leczony zwiększoną dawką kortykosteroidów (>60 mg/d), a następnie cyklosporyną, a chory z grupy IFX 10 przeszedł planowy zabieg kolektomii.

Odpowiedź na leczenie raportowano częściej w grupie leczonych IFX w dawce 5 mg/kg m.c. niż w grupie przyjmujących PLA – wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD: RR=5,00 [95%CI: 0,34; 74,52], p=ns; RD=0,67 [95%CI: 0,09; 1,24], p=0,02, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 11].

Dla innych dawek IFX raportowanych w badaniu Sands 2001 odpowiedź na leczenie raportowano częściej w grupie aktywnie leczonej, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej:

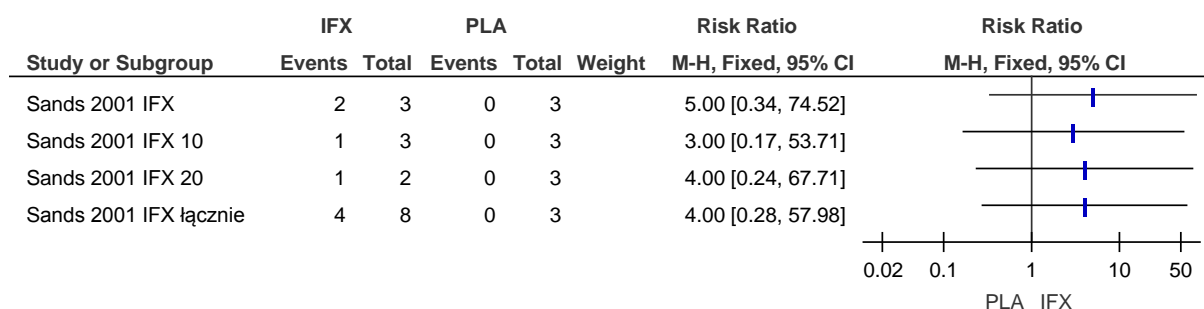
- IFX 10 vs PLA – RR=3,00 [95%CI: 0,17; 53,71], p=ns; RD=0,33 [95%CI: -0,24; 0,91], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na,
- oraz IFX 20 vs PLA – RR=4,00 [95%CI: 0,24; 67,71], p=ns; RD=0,50 [95%CI: -0,15; 1,15], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na.

Dla IFX łącznie we wszystkich analizowanych dawkach (5, 10 i 20 mg/kg m.c.) vs PLA, odpowiedź na leczenie występowała rzadziej w grupie przyjmujących PLA – wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD (RR=4,00 [95%CI: 0,28; 57,98], p=ns; RD=0,50 [95%CI: 0,04; 0,96], p=0,03, NNT<sub>14dni</sub>=3 [95%CI: 2; 26]).

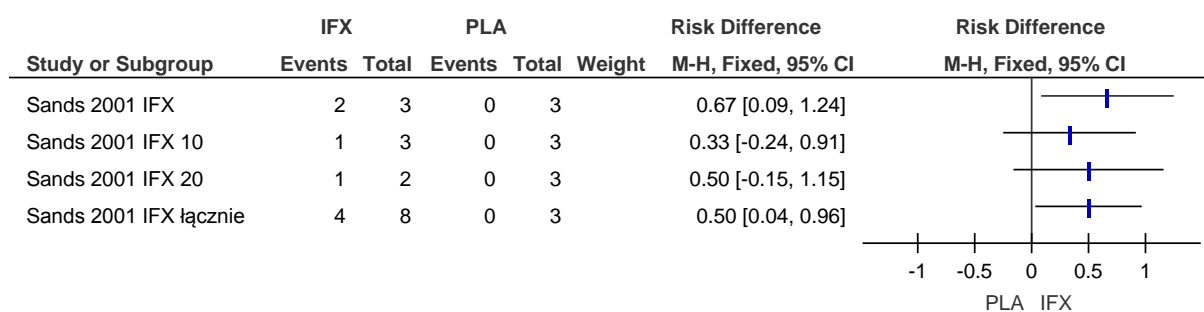
**Tab. 21. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Odpowiedź na leczenie. Badanie Sands 2001 (14-dniowa obserwacja).**

Grupa	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IFX	3/3	5,00 [0,34; 74,52]	ns	0,67 [0,09; 1,24]	0,02	2 [1; 11]
IFX 10	3/3	3,00 [0,17; 53,71]	ns	0,33 [-0,24; 0,91]	ns	na
IFX 20	2/3	4,00 [0,24; 67,71]	ns	0,50 [-0,15; 1,15]	ns	na
IFX łącznie	8/3	4,00 [0,28; 57,98]	ns	0,50 [0,04; 0,96]	0,03	3 [2; 26]

**Ryc. 2. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Odpowiedź na leczenie (RR).**



**Ryc. 3. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Odpowiedź na leczenie (RD).**



### 5.1.1.1 Składowe niepowodzenia leczenia – badanie Sands 2001

W badaniu Sands 2001 oceniano składowe niepowodzenia leczenia (brak odpowiedzi klinicznej, leczenie cyklosporyną A, kortykosteroidami w dawce >60 mg/d lub innymi

lekami immunosupresyjnymi, nieplanowe i planowe zabiegi kolektomii) w ciągu 2 pierwszych tyg. badania.

Brak odpowiedzi klinicznej wchodzący w skład niepowodzenia leczenia w badaniu Sands 2001 raportowano z porównywalną częstością w grupach leczonych IFX w różnych dawkach i w grupie otrzymujących PLA, odpowiednio:

- dla IFX w dawce 5 mg/kg m.c. i PLA nie raportowano braku odpowiedzi u żadnego chorego;
- dla IFX w dawce 10 mg/kg m.c. vs PLA – RR=3,00 [95%CI: 0,17; 53,71], p=ns; RD=0,33 [95%CI: -0,24; 0,91], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- dla IFX w dawce 20 mg/kg m.c. vs PLA – RR=4,00 [95%CI: 0,24; 67,71], p=ns; RD=0,50 [95%CI: -0,15; 0,15], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- dla IFX łącznie vs PLA: RR=2,22 [95%CI: 0,14; 36,49], p=ns; RD=0,25 [95%CI: -0,19; 0,69], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na.

Leczenie cyklosporyną A, kortykosteroidami w dawce >60 mg/d lub innymi lekami immunosupresyjnymi, będący składową niepowodzenia leczenia w badaniu Sands 2001, raportowano z porównywalną częstością w grupach leczonych IFX w różnych dawkach i w grupie otrzymujących PLA, odpowiednio:

- dla IFX w dawce 10 mg/kg m.c., IFX w dawce 20 mg/kg m.c. i PLA nie raportowano analizowanego punktu końcowego u żadnego chorego;
- dla IFX w dawce 5 mg/kg m.c. – RR=3,00 [95%CI: 0,17; 53,71], p=ns; RD=0,33 [95%CI: -0,24; 0,91], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- dla IFX w dawce 20 mg/kg m.c. – RR=4,00 [95%CI: 0,24; 67,71], p=ns; RD=0,50 [95%CI: -0,15; 0,15], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na oraz RD=0,00 [95%CI: -0,53; 0,53], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- dla IFX łącznie vs PLA: RR=1,33 [95%CI: 0,07; 26,15], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,28; 0,53], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na.

Nieplanowy zabieg kolektomii wchodzący w skład niepowodzenia leczenia w badaniu Sands 2001 raportowano z mniejszą częstością w grupach leczonych IFX niż w grupie chorych przyjmujących PLA – wyniki były istotne statystycznie w odniesieniu do parametru RD:

- dla IFX w dawce 5 mg/kg m.c. – RR=0,20 [95%CI: 0,01; 2,98], p=ns; RD=-0,67 [95%CI: -1,24; -0,09], p=0,02, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 11];
- dla IFX w dawce 10 mg/kg m.c. – RR=0,20 [95%CI: 0,01; 2,98], p=ns; RD=-0,67 [95%CI: -1,24; -0,09], p=0,02, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 11];
- dla IFX w dawce 20 mg/kg m.c. – RR=0,27 [95%CI: 0,02; 3,74], p=ns; RD=-0,67 [95%CI: -1,30; -0,03], p=0,04, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 32];
- dla IFX łącznie vs PLA – RR=0,09 [95%CI: 0,01; 1,46], p=0,09; RD=-0,67 [95%CI: -1,16; -0,17], p=0,009, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 6].

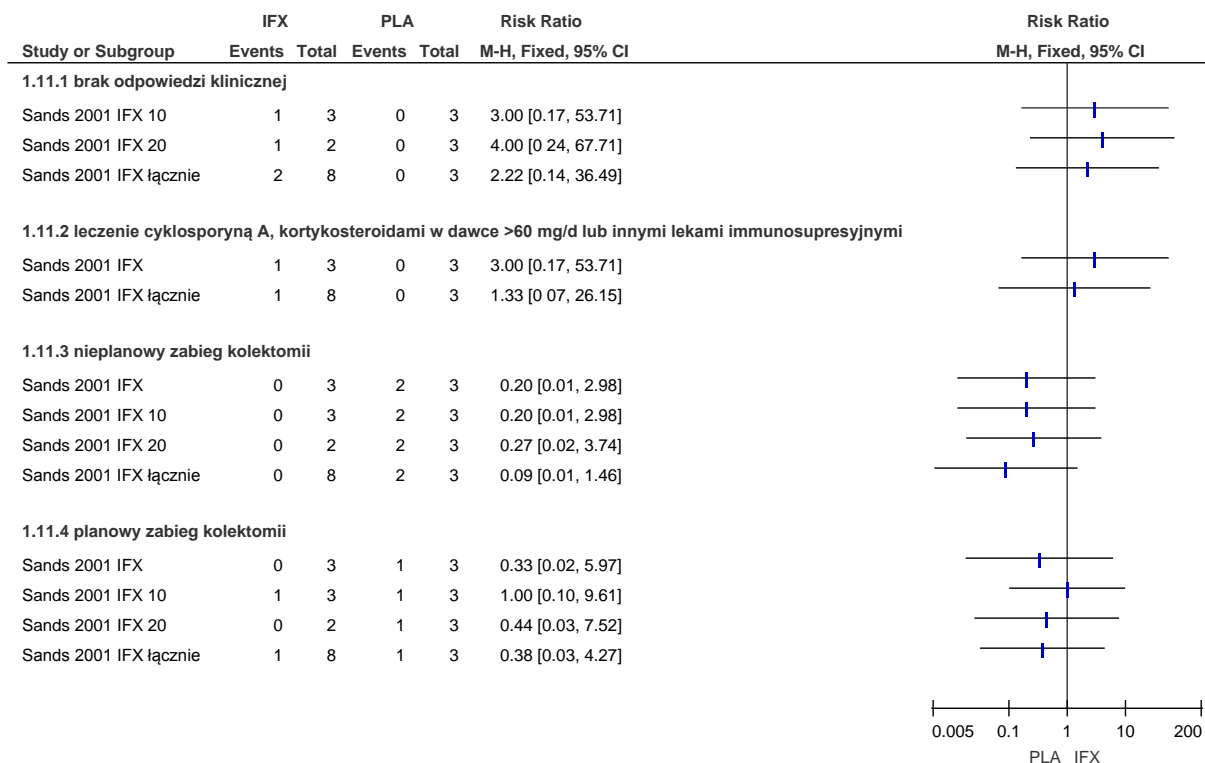
Planowy zabieg kolektomii będący składową niepowodzenia leczenia w badaniu Sands 2001 wykonywano ze zbliżoną częstością w grupach leczonych IFX w różnych dawkach i w grupie otrzymujących PLA:

- dla IFX w dawce 5 mg/kg m.c. – RR=0,33 [95%CI: 0,02; 5,97], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -0,91; 0,24], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- dla IFX w dawce 10 mg/kg m.c. – RR=1,00 [95%CI: 0,10; 9,61], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,75; 0,75], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- dla IFX w dawce 20 mg/kg m.c. – RR=0,44 [95%CI: 0,03; 7,52], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -0,97; 0,30], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- dla IFX łącznie vs PLA: RR=0,38 [95%CI: 0,03; 4,27], p=ns; RD=-0,21 [95%CI: -0,79; 0,37], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na.

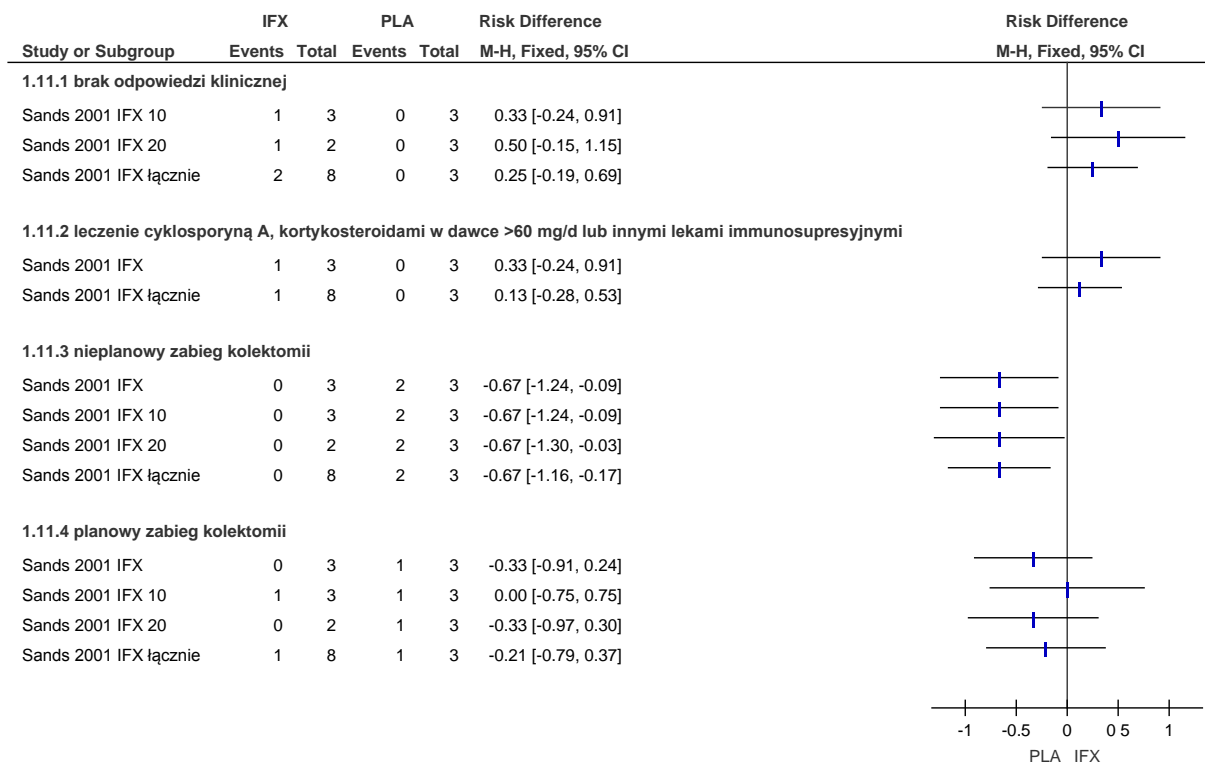
**Tab. 22. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Składowe niepowodzenia leczenia. Badanie Sands 2001 (14-dniowa obserwacja).**

Grupa	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>brak odpowiedzi klinicznej</b>						
IFX	3/3	-	ns	0,00 [-0,46; 0,46]	ns	na
IFX 10	3/3	3,00 [0,17; 53,71]	ns	0,33 [-0,24; 0,91]	ns	na
IFX 20	2/3	4,00 [0,24; 67,71]	ns	0,50 [-0,15; 0,15]	ns	na
IFX łącznie	8/3	2,22 [0,14; 36,49]	ns	0,25 [-0,19; 0,69]	ns	na
<b>leczenie cyklosporyną A, kortykosteroidami w dawce &gt;60 mg/d lub innymi lekami immunosupresyjnymi</b>						
IFX	3/3	3,00 [0,17; 53,71]	ns	0,33 [-0,24; 0,91]	ns	na
IFX 10	3/3	-	ns	0,00 [-0,46; 0,46]	ns	na
IFX 20	2/3	-	ns	0,00 [-0,53; 0,53]	ns	na
IFX łącznie	8/3	1,33 [0,07; 26,15]	ns	0,13 [-0,28; 0,53]	ns	na
<b>nieplanowy zabieg kolektomii</b>						
IFX	3/3	0,20 [0,01; 2,98]	ns	-0,67 [-1,24; -0,09]	0,02	2 [1; 11]
IFX 10	3/3	0,20 [0,01; 2,98]	ns	-0,67 [-1,24; -0,09]	0,02	2 [1; 11]
IFX 20	2/3	0,27 [0,02; 3,74]	ns	-0,67 [-1,30; -0,03]	0,04	2 [1; 32]
IFX łącznie	8/3	0,09 [0,01; 1,46]	0,09	-0,67 [-1,16; -0,17]	0,009	2 [1; 6]
<b>planowy zabieg kolektomii</b>						
IFX	3/3	0,33 [0,02; 5,97]	ns	-0,33 [-0,91; 0,24]	ns	na
IFX 10	3/3	1,00 [0,10; 9,61]	ns	0,00 [-0,75; 0,75]	ns	na
IFX 20	2/3	0,44 [0,03; 7,52]	ns	-0,33 [-0,97; 0,30]	ns	na
IFX łącznie	8/3	0,38 [0,03; 4,27]	ns	-0,21 [-0,79; 0,37]	ns	na

**Ryc. 4. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Składowe niepowodzenia leczenia. Badanie Sands 2001 (RR).**



**Ryc. 5. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Składowe niepowodzenia leczenia. Badanie Sands 2001 (RD).**



### 5.1.2 Zabieg kolektomii

W badaniu Jarnerot 2005 raportowano zabiegi kolektomii podczas fazy właściwej badania przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (w ciągu pierwszych 90 dni; wszystkie operacje wykonano w ciągu pierwszego miesiąca), jak również w przedłużonym okresie badania (3 lata; nie raportowano nowych przypadków kolektomii u chorych obserwowanych dłużej niż 3 lata; patrz rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła dwołania.**).

W badaniu Sands 2001 raportowano wykonanie zabiegu kolektomii w okresie 14 dni trwania badania (faza właściwa badania).

W przypadku metaanalizy wyników badań z okresu fazy zaślepionej wykazano istotną heterogeniczność wyników ( $I^2 > 75\%$  dla parametru RD). Heterogeniczność może wynikać ze znacznie dłuższego, 90-dniowego, okresu obserwacji w fazie właściwej badania Jarnerot 2005 w porównaniu z badaniem Sands 2001, w którym faza właściwa wynosiła 14 dni. Liczebność populacji była ponad 4-krotnie większa w badaniu Jarnerot 2005 ( $N=45$ ) niż w badaniu Sands 2001 ( $N=11$ ). Badania te różniły się również charakterystyką chorych. W badaniu Jarnerot 2005 w porównaniu z badaniem Sands 2001 występował mniejszy odsetek mężczyzn w grupach kontrolnych (odpowiednio: 38% i 67%). Chorzy włączeni do tych badań różnili się ciężkością choroby w momencie randomizacji – chorzy w badaniu Jarnerot 2005 mieli mniej nasiloną postaci choroby w porównaniu z chorymi w badaniu Sands 2001 (38% chorych leczonych IFX i 29% chorych otrzymujących PLA w badaniu Jarnerot 2005 oraz 63% chorych leczonych IFX i 33% chorych otrzymujących PLA w badaniu Sands 2001 miało ciężką postać choroby; pozostali chorzy byli w umiarkowanie ciężkim stanie). Z powodu istotnej heterogeniczności, interpretacja wyników metaanalizy jest ograniczona. Stąd wyniki badań Jarnerot 2005 i Sands 2001 przedstawiono osobno.

W badaniu Jarnerot 2005 zabieg kolektomii wykonano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych IFX niż w grupie otrzymujących PLA. Ryzyko kolektomii było o 66% mniejsze w grupie leczonych IFX niż grupie placebo:  $RR=0,44$  [95%CI: 0,22; 0,87],  $p=0,02$ ;  $RD=-0,37$  [95%CI: -0,65; -0,10],  $p=0,007$ ,  $NNT_{3m-ce}=3$  [95%CI: 2; 10].

Czas do wykonania kolektomii w badaniu Jarnerot 2005 wyniósł 8 dni (mediana, zakres: 2-22 dni) w grupie leczonych IFX i 4 dni (mediana, zakres: 1-13 dni) w grupie przyjmujących PLA.

W badaniu Sands 2001 zabieg kolektomii wykonywano rzadziej u chorych leczonych IFX w dawce 5 mg/kg m.c. niż u chorych przyjmujących PLA, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD. Ryzyko kolektomii było o 86% mniejsze w grupie leczonych IFX niż grupie placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej:  $RR=0,14$  [95%CI: 0,01; 1,96],  $p=ns$ ;  $RD=-1,00$  [95%CI: -1,46; -0,54],  $p=0,00002$ ,  $NNT_{14dni}=1$  [95%CI: 1; 2].

Dla grup leczonych IFX 10 i IFX 20 vs PLA w badaniu Sands 2001 liczba zabiegów kolektomii była istotnie statystycznie mniejsza w odniesieniu do parametru RD (a porówny-

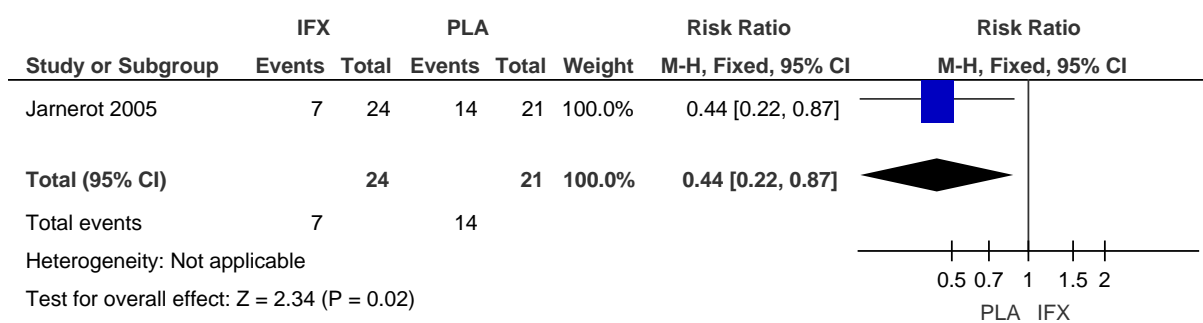
walna w odniesieniu do parametru RR), odpowiednio: RR=0,43 [95%CI: 0,11; 1,60], p=ns; RD=-0,67 [95%CI: -1,24; -0,09], p=0,02, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 11] oraz RR=0,19 [95%CI: 0,01; 2,46], p=ns; RD=-1,00 [95%CI: -1,53; -0,47], p=0,0002, NNT<sub>14dni</sub>=1 [95%CI: 1; 3].

W przypadku porównania IFX łącznie (we wszystkich analizowanych dawkach – 5, 10 i 20 mg/kg m.c.) vs PLA, istotnie statystycznie więcej zabiegów kolektomii wykonano w grupie leczonych PLA. Ryzyko kolektomii było o 81% mniejsze w grupie leczonych IFX niż grupie placebo: RR=0,19 [95%CI: 0,04; 0,86], p=0,03; RD=-0,88 [95%CI: -1,28; -0,47], p=0,00002, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 3].

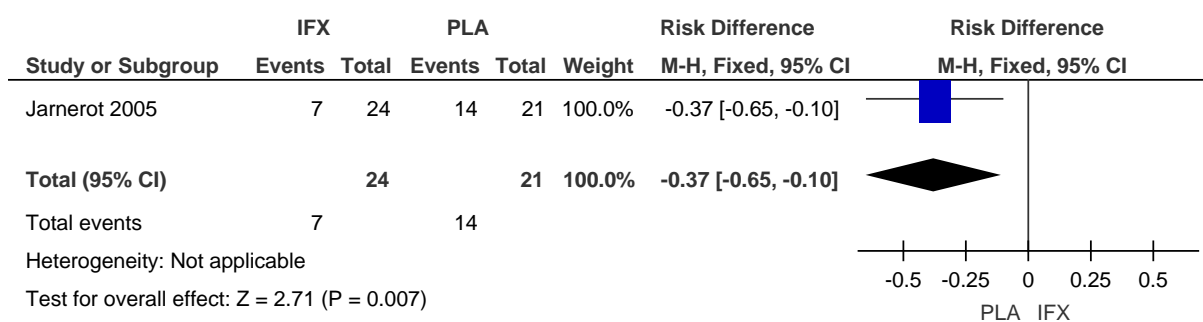
**Tab. 23. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Jarnerot 2005 (w okresie 90 dni).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Jarnerot 2005	24/21	0,44 [0,22; 0,87]	0,02	-0,37 [-0,65; -0,10]	0,007	3 [2; 10]

**Ryc. 6. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Jarnerot 2005 (RR).**



**Ryc. 7. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Jarnerot 2005 (RD).**

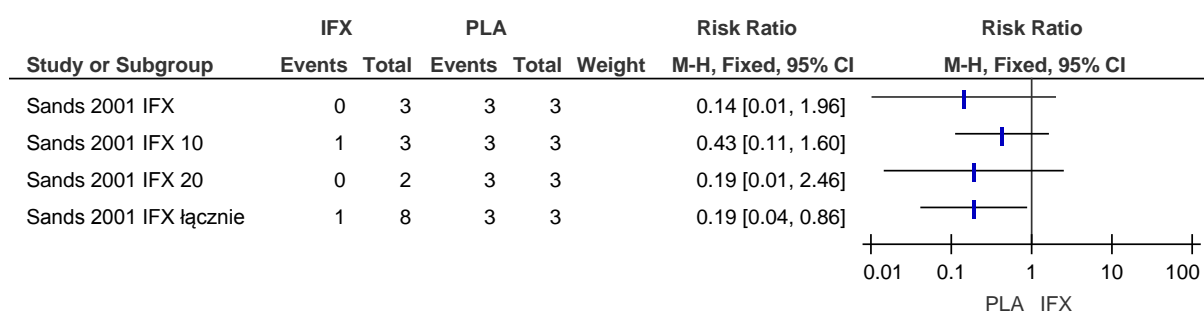




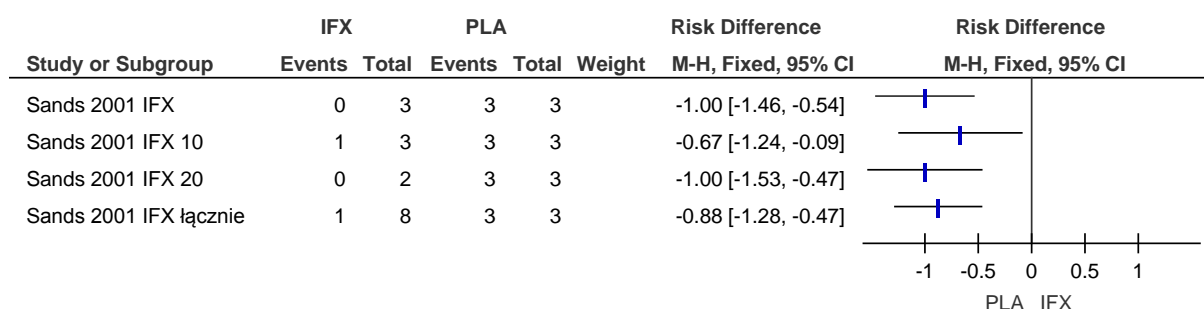
**Tab. 24. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Sands 2001 (14-dniowa obserwacja).**

Grupa	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IFX	3/3	0,14 [0,01; 1,96]	ns	-1,00 [-1,46; -0,54]	0,00002	1 [1; 2]
IFX 10	3/3	0,43 [0,11; 1,60]	ns	-0,67 [-1,24; -0,09]	0,02	2 [1; 11]
IFX 20	2/3	0,19 [0,01; 2,46]	ns	-1,00 [-1,53; -0,47]	0,0002	1 [1; 3]
IFX łącznie	8/3	0,19 [0,04; 0,86]	0,03	-0,88 [-1,28; -0,47]	0,00002	2 [1; 3]

**Ryc. 8. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Sands 2001 (RR).**



**Ryc. 9. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Sands 2001 (RD).**



### 5.1.2.1 Analiza regresji – wyniki dla populacji z badania Jarnerot 2005 skorygowane o czynniki zakłócające

W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 3 miesiące) zabieg kolektomii wykonano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych otrzymujących PLA niż w grupie leczonych IFX: OR=4,9 [95%CI: 1,4; 17], p=0,017.

Autorzy badania przedstawili wyniki analizy regresji skorygowanej o czynniki zakłócające – w przypadku wcześniej rozpoznanego WZJG lub pierwszego rzutu WZJG: OR=3,6 [95%CI: 1,0; 13,7], w przypadku płci chorych OR=5,7 [95%CI: 1,4; 22], w przypadku stopnia ciężkości zapalenia ocenionego podczas kolonoskopii w momencie rozpoczęcia badania: OR=4,8 [95%CI: 1,3; 17] (wyniki na korzyść IFX).

### 5.1.2.2 Zabieg kolektomii w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005

W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 3 miesiące) częstość przeprowadzania zabiegów kolektomii w przypadku chorych z ciężkim stanem zapalnym i umiarkowanie ciężkim stanem zapalnym przy włączeniu do badania była mniejsza w grupie leczonych IFX niż przyjmujących PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=0,33 [95%CI: 0,09; 1,28], p=ns, RD=-0,44 [95%CI: -0,91; 0,02], p=0,06, NNT<sub>3m-ce</sub>=na oraz RR=0,50 [95%CI: 0,22; 1,11], p=ns, RD=-0,33 [95%CI: -0,67; 0,0004], p=ns, NNT<sub>3m-ce</sub>=na).

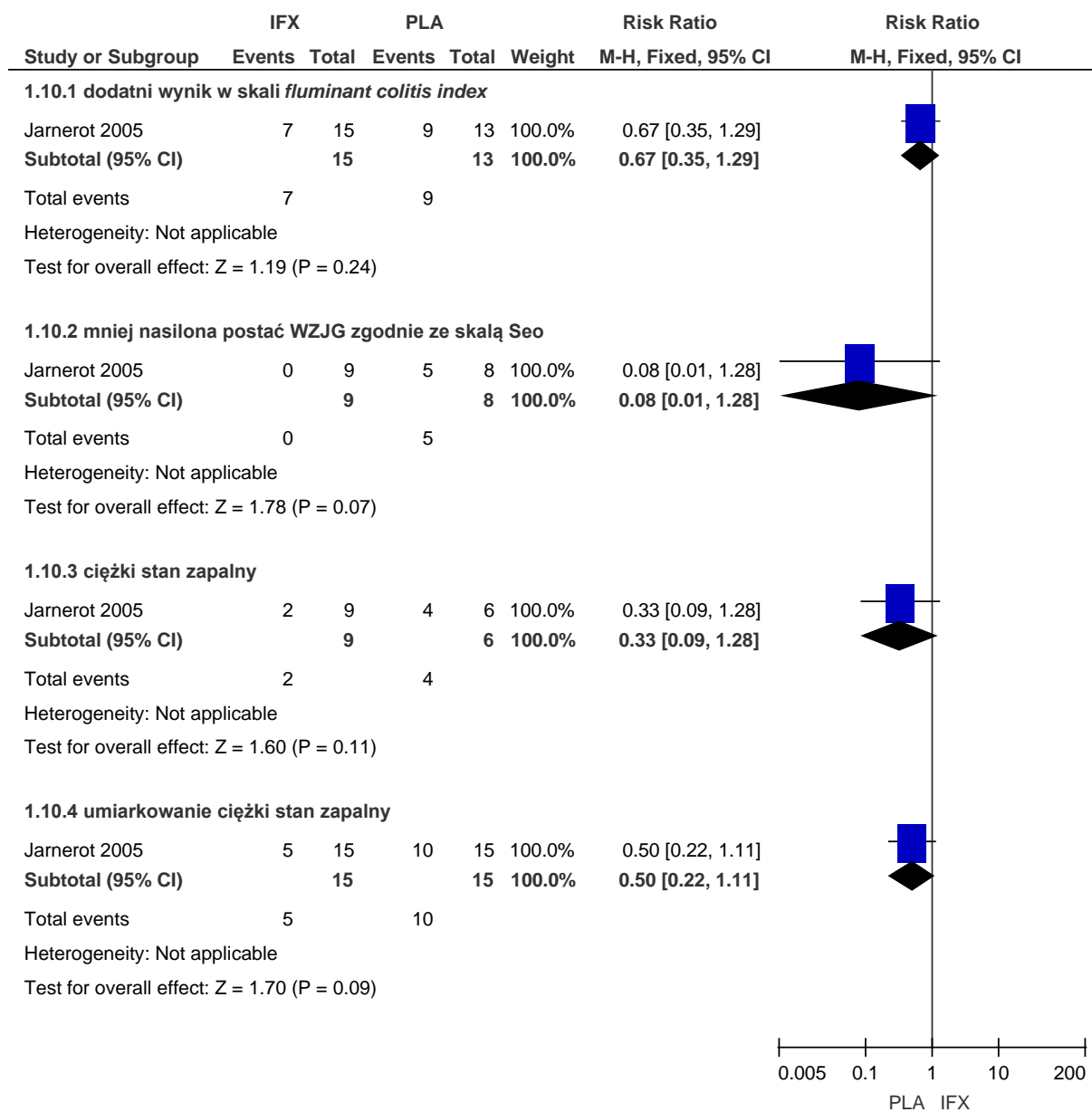
U chorych z mniej nasiloną postacią WZJG zgodnie ze skalą Seo przy włączeniu do badania odsetek wykonanych zabiegów kolektomii był mniejszy w grupie leczonych IFX niż PLA – wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD (RR=0,08 [95%CI: 0,01; 1,28], p=ns, RD=-0,63 [95%CI: -0,97; -0,28], p=0,0004, NNT<sub>3m-ce</sub>=2 [95%CI: 2; 4]).

W grupie chorych z dodatnim wynikiem w skali *fulminant colitis index* w momencie włączenia do badania częstość przeprowadzania zabiegów kolektomii była zbliżona w grupie leczonych IFX i otrzymujących PLA, odpowiednio: RR=0,67 [95%CI: 0,35; 1,29], p=ns, RD=-0,23 [95%CI: -0,58; 0,13], p=ns, NNT<sub>3m-ce</sub>=na.

**Tab. 25. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005 (3 miesiące).**

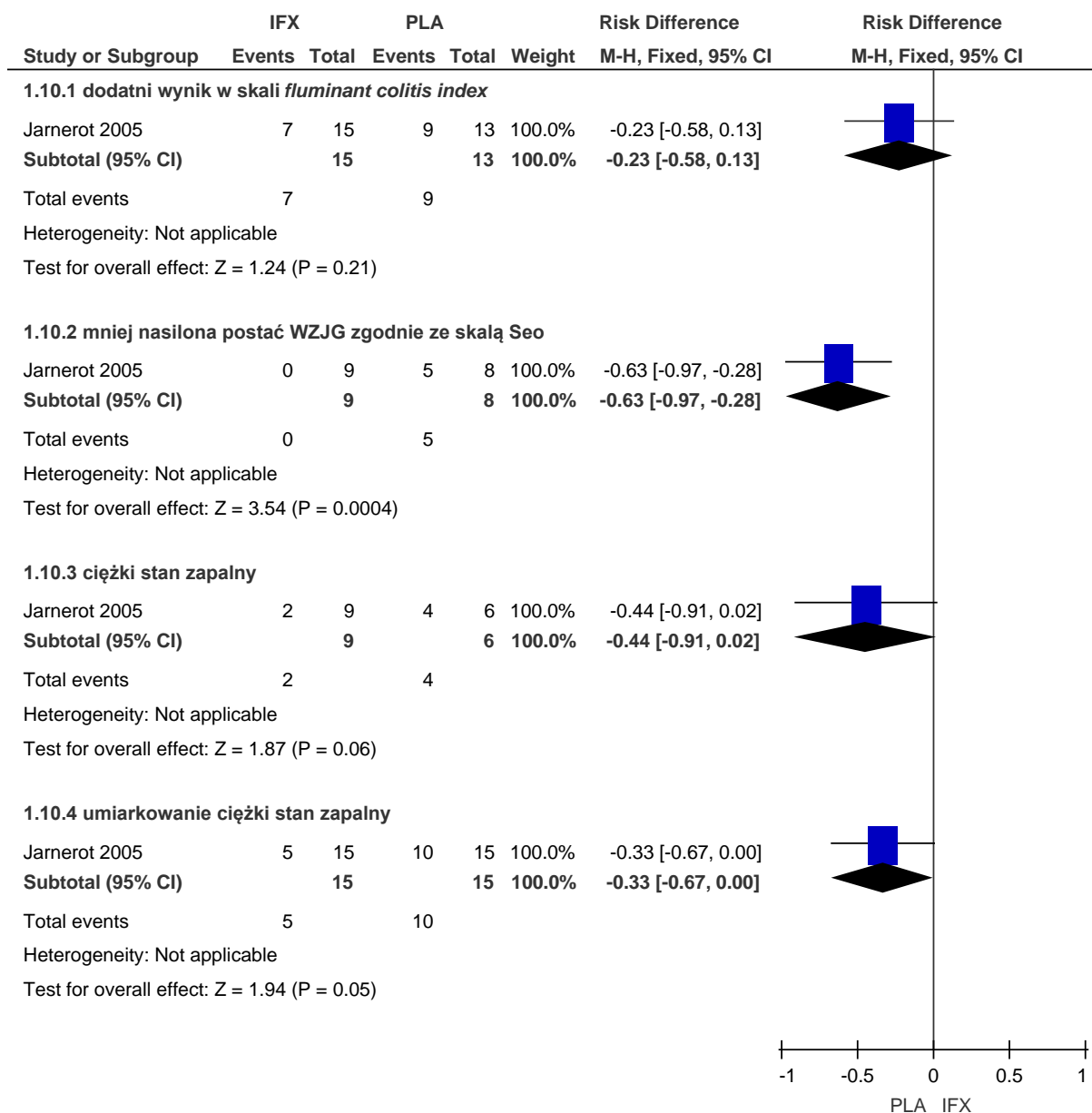
Grupa	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
dodatni wynik w skali <i>fulminant colitis index</i>	15/13	0,67 [0,35; 1,29]	ns	-0,23 [-0,58; 0,13]	ns	na
mniej nasiloną postać WZJG zgodnie ze skalą Seo	9/8	0,08 [0,01; 1,28]	0,07	-0,63 [-0,97; -0,28]	0,0004	2 [2; 4]
ciężki stan zapalny	9/6	0,33 [0,09; 1,28]	ns	-0,44 [-0,91; 0,02]	0,06	na
umiarkowanie ciężki stan zapalny	15/15	0,50 [0,22; 1,11]	0,09	-0,33 [-0,67; 0,0004]	0,053	na

**Ryc. 10. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005 (RR).**



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 2.77, df = 3 (P = 0.43), I<sup>2</sup> = 0%

Ryc. 11. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005 (RD).



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 2.73, df = 3 (P = 0.44), I<sup>2</sup> = 0%

### 5.1.2.3 Wyniki analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 na podstawie publikacji Gustavsson 2010

Zgodnie z analizą retrospektywną (publikacja Gustavsson 2010) chorych z badania Jarnerot 2005, zabiegi kolektomii w ciągu 3 lat od randomizacji chorych wykonano u mniejszego odsetka chorych leczonych IFX niż PLA, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR=0,66 [95%CI: 0,41; 1,05], p=0,08; RD=-0,26 [95%CI: -0,53; 0,01], p=0,06, NNT<sub>3lata</sub>=na.

U żadnego z 8 chorych z remisją wg oceny endoskopowej w 3. miesiącu, niezależnie od leczenia, nie przeprowadzono zabiegu kolektomii po tym czasie (okres od 3. miesiąca od

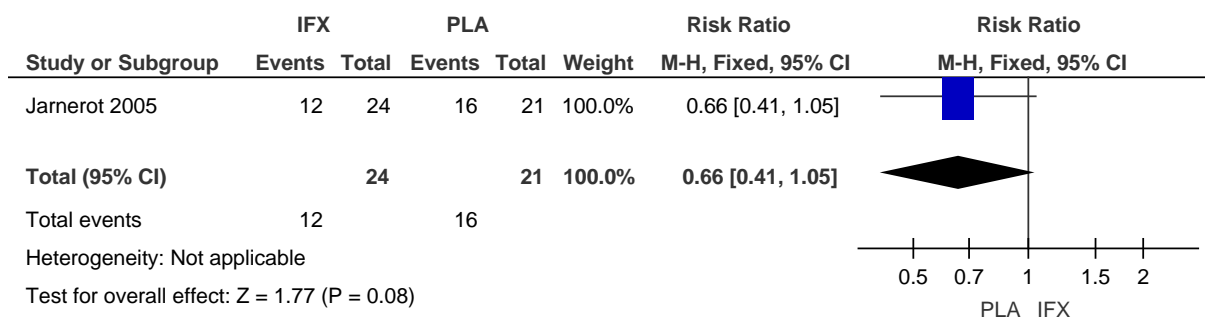
randomizacji do 3. roku włącznie), a z grupy 14 chorych niemających remisji w 3. miesiącu badania, zabieg kolektomii przeprowadzono u 7 (50%) chorych (p=0,02).

W badaniu Sands 2001 zabieg kolektomii w 10-tygodniowym okresie przedłużonej obserwacji chorych (po 2 tyg. fazy właściwej badania) wykonano u 2 chorych w grupie leczonych IFX w dawce 5 mg/kg m.c. i u 1 leczonego IFX 10 mg/kg m.c. W grupie leczonych IFX 20 mg/kg m.c. nie wykonano żadnego zabiegu kolektomii w tym okresie, a dla grupy przyjmujących PLA brak jest danych w badaniu.

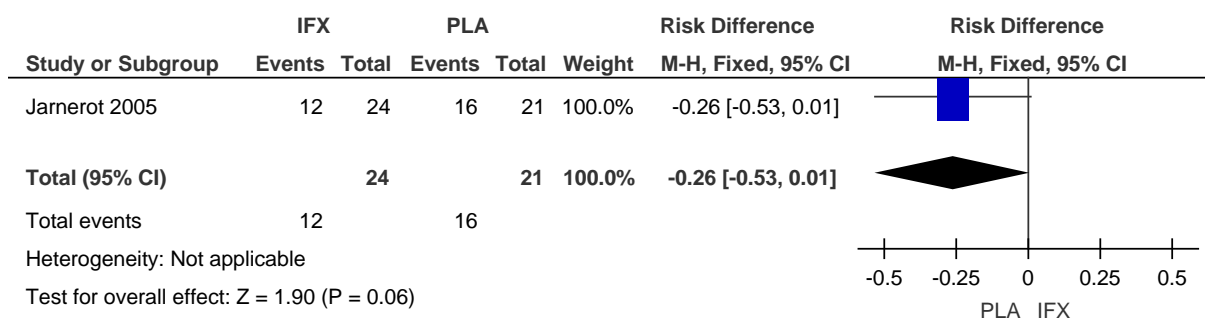
**Tab. 26. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Jarnerot 2005	24/21	0,66 [0,41; 1,05]	0,08	-0,26 [-0,53; 0,01]	0,06	na

**Ryc. 12. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005; RR).**



**Ryc. 13. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005; RD).**



### 5.1.3 Zgony

W badaniu Jarnerot 2005 (zarówno w ciągu pierwszych 3 m-cy badania przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i w 3-letnim okresie obserwacji) i w badaniu Sands 2001 (w całym okresie trwania badania) nie raportowano zgonów u żadnego chorego. Wyników nie metaanalizowano z powodu istotnej heterogeniczności

wyników badań, którą wykryto podczas analizowania odsetka zabiegów kolektomii (patrz rozdz. 5.1.2).

## 5.1.4 Pozostałe wyniki

### 5.1.4.1 Badanie Jarnerot 2005

Średnia ocena aktywności choroby wg skali Seo u chorych, którzy nie mieli zabiegu kolektomii w ciągu 3 miesięcy od randomizacji,\*\*\* była zbliżona dla IFX i PLA i dlatego została w badaniu podana łącznie. Wyniosła ona 108 pkt. w dniu 30. i 90.- zmiana istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową (średnia 215 pkt.;  $p < 0,001$ ).

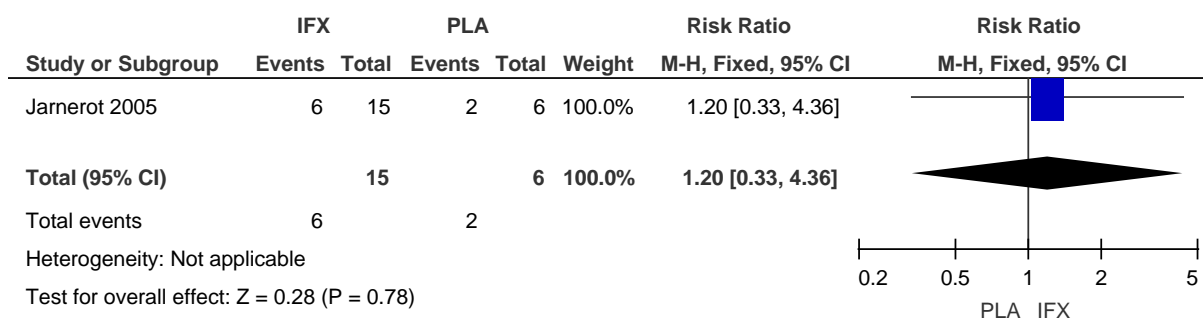
Po 3 miesiącach leczenia zbliżony odsetek chorych leczonych IFX i przyjmujących PLA miał całkowitą remisję choroby (remisję kliniczną i remisję wg oceny endoskopowej; u chorych, u których możliwe było ocenienie występowania obydwu typów remisji): RR=1,20 [95%CI: 0,33; 4,36],  $p=ns$ ; RD=0,07 [95%CI: -0,38; 0,52],  $p=ns$ , NNT<sub>3m-ce</sub>=na.

Endoskopię po miesiącu od podania IFX i PLA wykonano u 22 z 24 chorych, którzy nie mieli zabiegu kolektomii w ciągu 3 miesięcy od randomizacji. U chorych z ciężkim stanem zapalnym w momencie włączenia do badania, po miesiącu od infuzji IFX i PLA 3 (33%) pacjentów miało remisję choroby, 4 (44%) – łagodny stan zapalny, a 2 (22%) – umiarkowanie ciężki stan zapalny. Z 13 chorych z umiarkowanie ciężkim stanem zapalnym na początku badania, 5 (38%) miało remisję choroby, 5 (38%) – łagodny stan zapalny, a 3 (23%) – umiarkowanie ciężki stan zapalny.

Tab. 27. Ocena skuteczności: IFX. vs PLA. Całkowita remisja choroby. Badanie Jarnerot 2005 (3 miesiące).

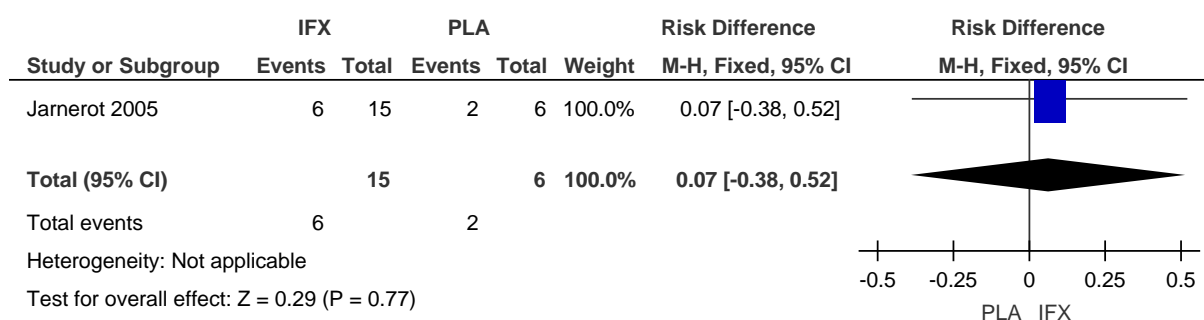
Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Jarnerot 2005	15/6	1,20 [0,33; 4,36]	ns	0,07 [-0,38; 0,52]	ns	na

Ryc. 14. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Całkowita remisja choroby. Badanie Jarnerot 2005 (RR).



\*\*\* 17 chorych w grupie IFX i 7 chorych w grupie PLA.

Ryc. 15. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Całkowita remisja choroby. Badanie Jarnerot 2005 (RD).



#### 5.1.4.1.1 Wyniki analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 na podstawie publikacji Gustavsson 2010

##### Remisja choroby

W okresie od 3. miesiąca od randomizacji do 3. roku włącznie u chorych nieoperowanych w tym okresie (15 chorych) remisja kliniczna wystąpiła u 11 pacjentów (73% chorych; 4 chorych w grupie IFX nie miało remisji klinicznej), a remisja według oceny endoskopowej wystąpiła u 12 (80% chorych). Czas do nawrotu choroby po okresie remisji był zbliżony (p=ns) dla chorych leczonych IFX (mediana 7 miesięcy, zakres: 1-60 miesięcy) i otrzymujących PLA (mediana 8 miesięcy, zakres: 5-48 miesięcy).

##### Jakość życia (publikacja Gustavsson 2010)

Jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) została oceniona u 41 z 45 chorych po 3 latach od randomizacji. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w ocenie wg kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form-36 Health Status Survey*) i SHS (ang. *Short Health Scale*). Brak jest szczegółowych danych w publikacji.

##### Leczenie w okresie od 3. miesiąca po randomizacji chorych do 3. roku włącznie

W publikacji Gustavsson 2010 raportowano leki stosowane w ramach leczenia przewlekłego w okresie obserwacji od 3. m-ca od randomizacji do 3. roku włącznie u chorych z badania Jarnerot 2005, którzy nie przebyli zabiegu kolektomii w ciągu 3 miesięcy od randomizacji.

Leki modulujące procesy immunologiczne w okresie od 3. miesiąca po randomizacji do 3. roku włącznie przepisywano z porównywalną częstością chorym randomizowanym pierwotnie do grupy IFX i PLA: RR=1,31 [95%CI: 0,65; 2,65], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,24; 0,60], p=ns, NNT<sub>3m-ce-3lata</sub>=na (leczenie to przepisano dodatkowo dwóm chorym – jednemu w grupie IFX i jednemu w grupie PLA, którzy przerwali leczenie wcześniej z powodu wystąpienia efektów ubocznych).

Mesalaminę i leukocytaferzę również stosowano ze zbliżoną częstością u chorych randomizowanych pierwotnie do grupy IFX i PLA, odpowiednio: RR=0,58 [95%CI: 0,17; 1,95], p=ns; RD=-0,18 [95%CI: -0,60; 0,24], p=ns, NNT<sub>3m-ce-3lata</sub>=na oraz RR=3,29 [95%CI: 0,19; 56,47], p=ns; RD=0,19 [95%CI: -0,07; 0,44], p=ns, NNT<sub>3m-ce-3lata</sub>=na (2 z 3 chorych w grupie IFX, u których przeprowadzono leukocytaferzę, przebyło zabieg kolektomii).

U 7 chorych z powodu nawrotu choroby zastosowano dodatkowe podanie IFX w okresie od 3. miesiąca po randomizacji do 3. roku włącznie (pomimo tego leczenia u 2 chorych z grupy IFX nie uzyskano odpowiedzi na leczenie i przeprowadzono u nich zabieg kolektomii) – pojedyncze podanie IFX i planowe leczenie podtrzymujące zastosowano u porównywalnego odsetka chorych randomizowanych pierwotnie do grupy IFX i PLA, odpowiednio: RR=0,44 [95%CI: 0,08; 2,51], p=ns; RD=-0,16 [95%CI: -0,53; 0,21], p=ns, NNT<sub>3m-ce-3lata</sub>=na oraz RR=3,29 [95%CI: 0,19; 56,47], p=ns; RD=0,19 [95%CI: -0,07; 0,44], p=ns, NNT<sub>3m-ce-3lata</sub>=na.

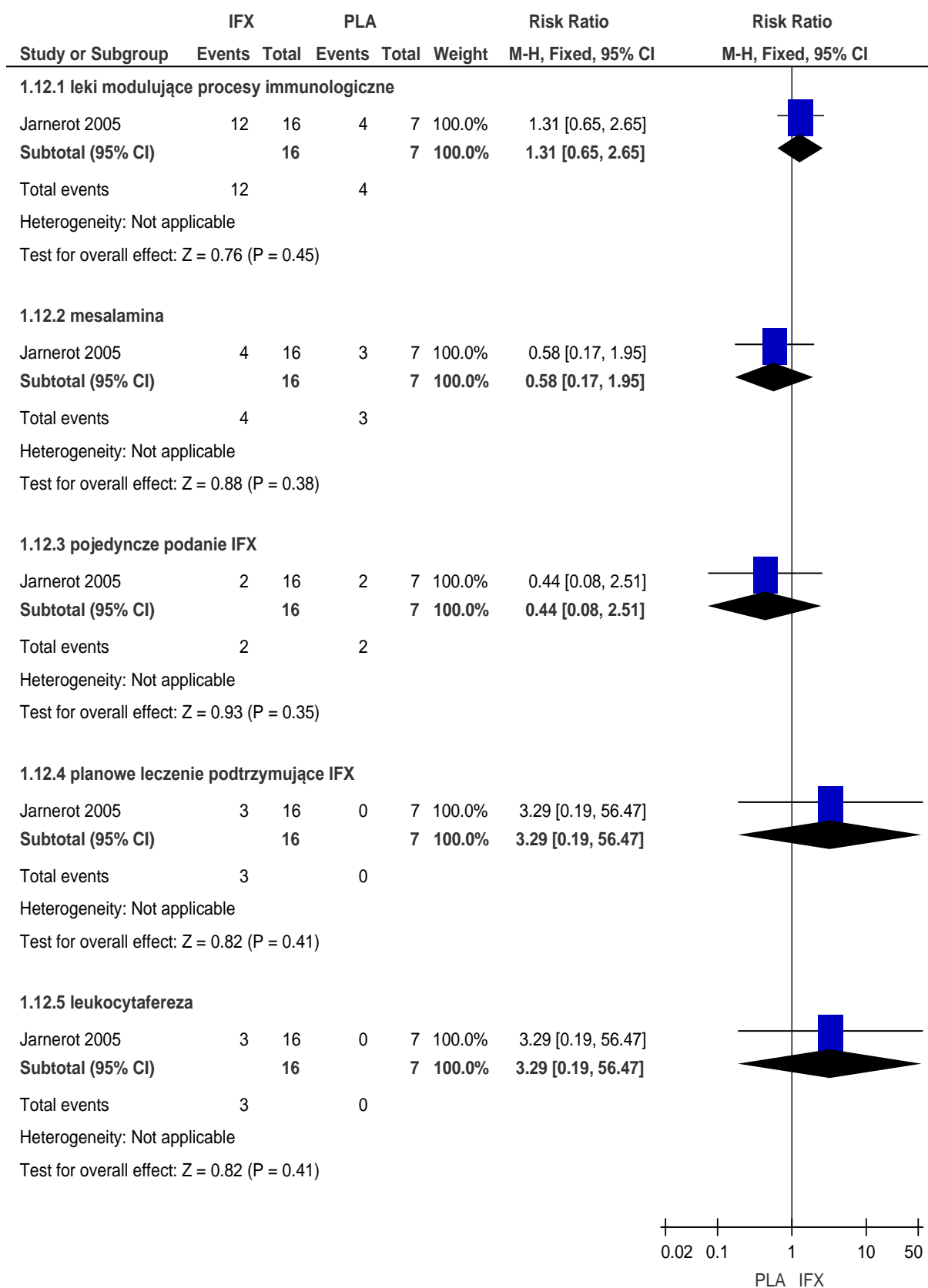
**Tab. 28. Ocena skuteczności: IFX. vs PLA.\* Leczenie w okresie od 3. miesiąca po randomizacji chorych do 3. roku włącznie. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005).**

Grupa	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
leki modulujące procesy immunologiczne	16/7	1,31 [0,65; 2,65]	ns	0,18 [-0,24; 0,60]	ns	na
mesalamina (5-ASA)	16/7	0,58 [0,17; 1,95]	ns	-0,18 [-0,60; 0,24]	ns	na
pojedyncze podanie IFX	16/7	0,44 [0,08; 2,51]	ns	-0,16 [-0,53; 0,21]	ns	na
planowe leczenie podtrzymujące IFX	16/7	3,29 [0,19; 56,47]	ns	0,19 [-0,07; 0,44]	ns	na
leukocytafereza	16/7	3,29 [0,19; 56,47]	ns	0,19 [-0,07; 0,44]	ns	na

\* chorzy pierwotnie randomizowani do grupy leczonych IFX lub do grupy otrzymujących PLA.

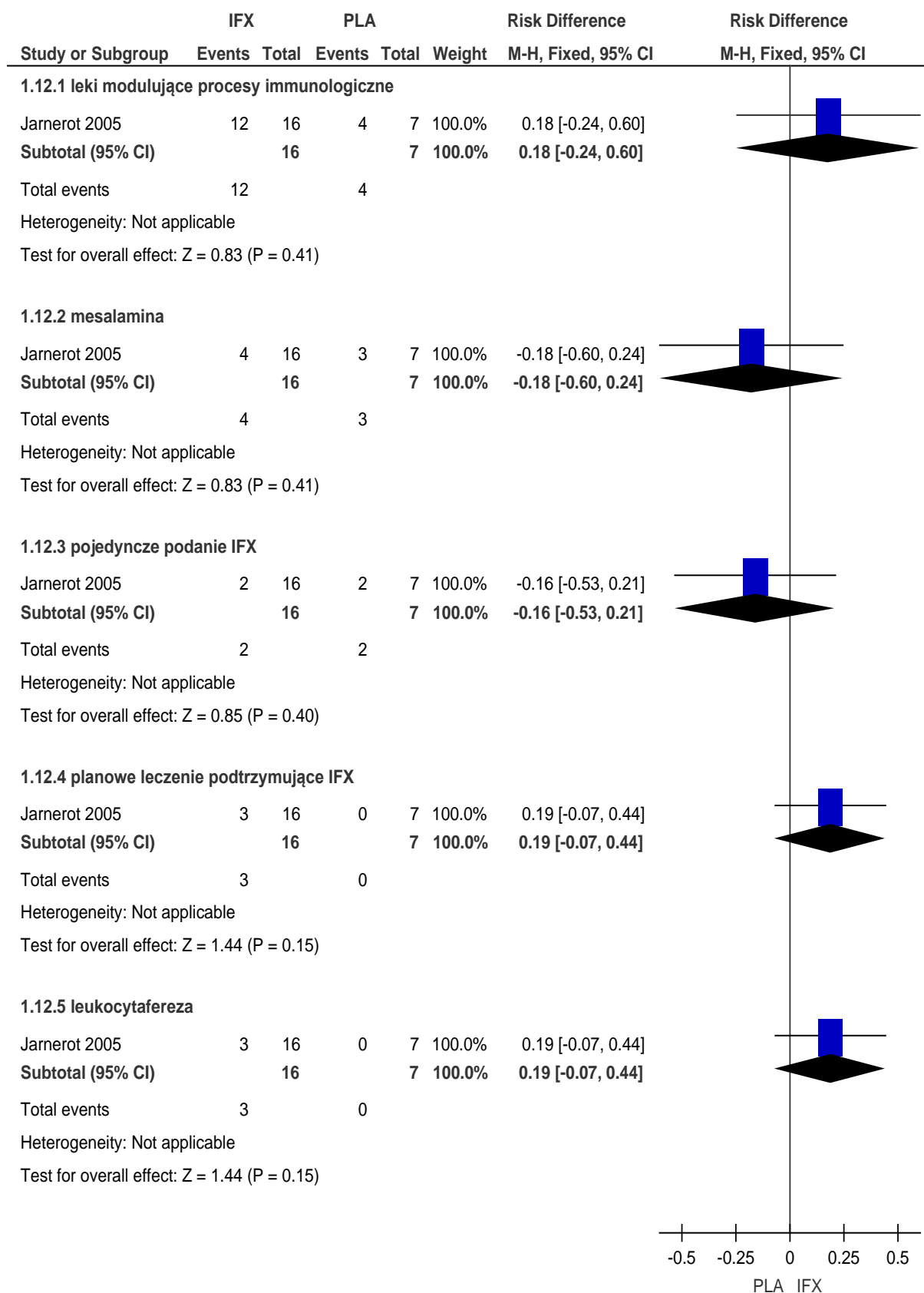


**Ryc. 16. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. w okresie od 3. miesiąca po randomizacji chorych do 3. roku włącznie. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005; RR).**



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 3.51, df = 4 (P = 0.48), I<sup>2</sup> = 0%

Ryc. 17. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Leczenie w okresie od 3. miesiąca po randomizacji chorych do 3. roku włącznie. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005; RD).



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 4.58, df = 4 (P = 0.33), I<sup>2</sup> = 12.6%

#### 5.1.4.2 Badanie Sands 2001

W badaniu Sands 2001 podano średnią zmianę oceny wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa, ale z powodu braku informacji o odchyleniu standardowym lub zakresie zmian, wyniki przedstawiono opisowo.

U 5 z 8 chorych leczonych IFX (w tym u 2 z 3 chorych leczonych IFX w dawce 5 mg/kg m.c.) nastąpiło zmniejszenie oceny w skali Truelove'a i Wittsa o >5 pkt. (już od 2. tyg. badania; w grupie otrzymujących PLA nie nastąpiło takie zmniejszenie oceny w tej skali u żadnego chorego, zgodnie z dostępnymi danymi) w odniesieniu do wartości początkowej na >1 wizycie kontrolnej 1 chory leczony IFX 20 miał ocenę w skali Truelove'a i Wittsa ≤4 (chory ten spełniał kryteria remisji w całym okresie badania). Chory z grupy IFX 20 nie spełnił kryteriów odpowiedzi klinicznej w ciągu 2-tyg. oceny, ale spełnił kryteria remisji w 6. tyg. Poprawę zaobserwowano u 5 z 6 chorych leczonych infliksymabem, którzy przebyli ocenę na podstawie sigmoidoskopii poza okresem włączenia do badania. Zmniejszenie wartości wskaźnika sedymentacji erytrocytów i stężenia białka C-reaktywnego korelowało z poprawą oceny w skali Truelove'a i Wittsa u chorych leczonych infliksymabem.

## 5.2 Cyklosporyna

Ocenę skuteczności cyklosporyny w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: badania D'Haens 2001 (cyklosporyna vs metyloprednizolon) i badania Lichtiger 1994 (cyklosporyna vs placebo).

Wyniki związane z prawdopodobieństwem koletkomii przedstawiono łącznie dla infliksymabu i cyklosporyny w rozdziale 8. Dodatkowo, ze względu na potencjalnie inne komparatory dla cyklosporyny w badaniach włączonych do analizy (w badaniu Lichtiger 1994 CyA porównywano z PLA, a w badaniu D'Haens 2001 CyA została porównana z MPRED) wyniki przedstawiono osobno dla każdego z badań.

Ocenę skuteczności analizowano:

- w fazie właściwej badania Lichtiger 1994 (14 dni od randomizacji);
- w fazie właściwej badania D'Haens 2001 (8 dni od randomizacji)
- oraz w całym okresie tych badań, tj.
  - 28 dni od randomizacji w badaniu Lichtiger 1994
  - i do 12 miesięcy od randomizacji w badaniu D'Haens 2001).

### 5.2.1 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie raportowano w fazie właściwej badań: D'Haens 2001 i Lichtiger 1994 (tj. w ciągu pierwszych 8 dni w badaniu D'Haens i w ciągu 14 pierwszych dni w badaniu Lichtiger 1994).

W badaniu D'Haens 2001 odpowiedź na leczenie raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych CyA i MPRED i.v.: RR=1,21 [95%CI: 0,65; 2,23], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,25; 0,47], p=ns, NNT<sub>8dni</sub>=na.

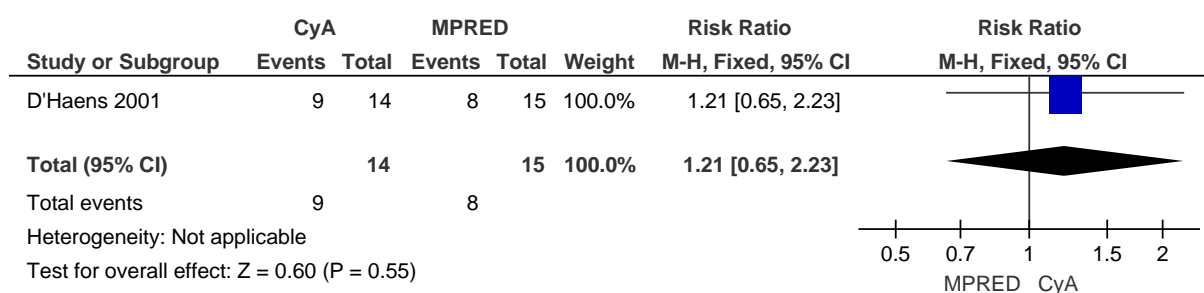
Odpowiedź na leczenie w badaniu Lichtiger 1994 raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych CyA niż w grupie przyjmujących PLA: RR=15,83 [95%CI: 1,05; 239,68], p=0,046; RD=0,82 [95%CI: 0,55; 1,08], p<0,00001, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 2].

**Tab. 29. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Odpowiedź na leczenie. Badanie D'Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).**

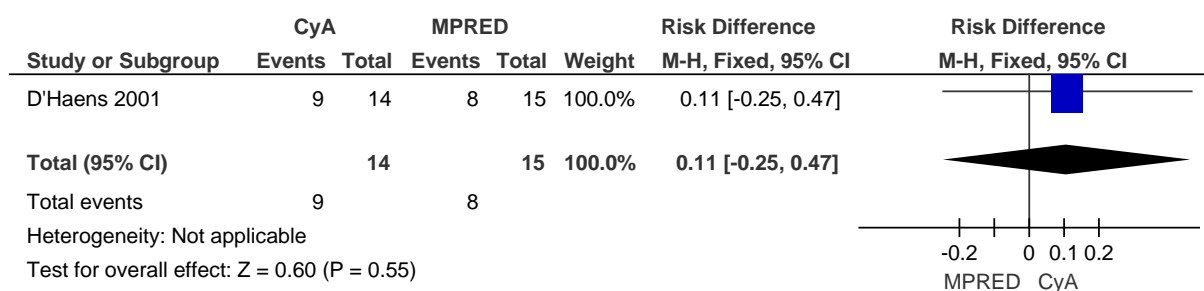
Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
D'Haens 2001	14*/15	1,21 [0,65; 2,23]	ns	0,11 [-0,25; 0,47]	ns	na

\*u 1 z 15 chorych randomizowanych do grupy CyA nie oceniono odpowiedzi w 8. dniu leczenia.

**Ryc. 18. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Odpowiedź na leczenie. Badanie D'Haens 2001 (RR).**



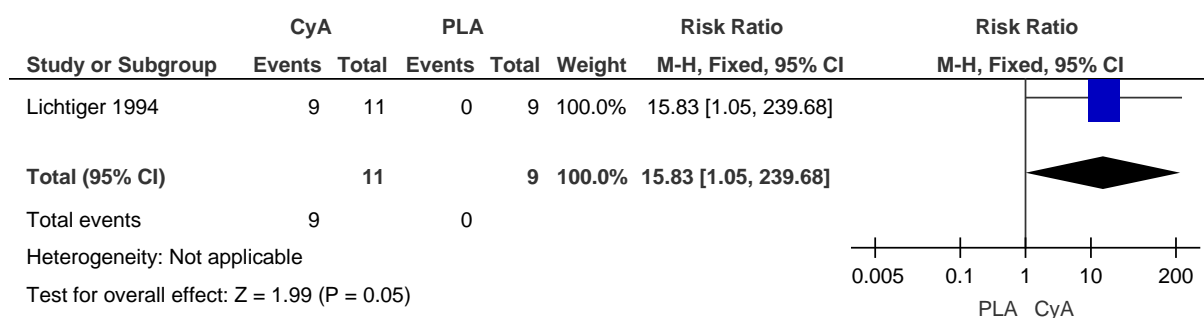
**Ryc. 19. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Odpowiedź na leczenie. Badanie D'Haens 2001 (RD).**



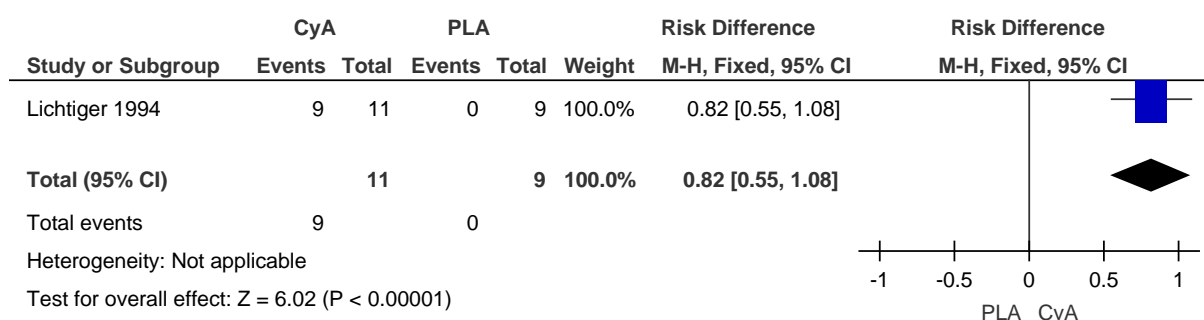
**Tab. 30. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Odpowiedź na leczenie. Badanie Lichtiger 1994 (14-dniowa obserwacja).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Lichtiger 1994	11/9	15,83 [1,05; 239,68]	0,046	0,82 [0,55; 1,08]	<0,00001	2 [1; 2]

**Ryc. 20. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Odpowiedź na leczenie. Badanie Lichtiger 1994 (RR).**



**Ryc. 21. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Odpowiedź na leczenie. Badanie Lichtiger 1994 (RD).**



### 5.2.1.1 Czas do odpowiedzi na leczenie

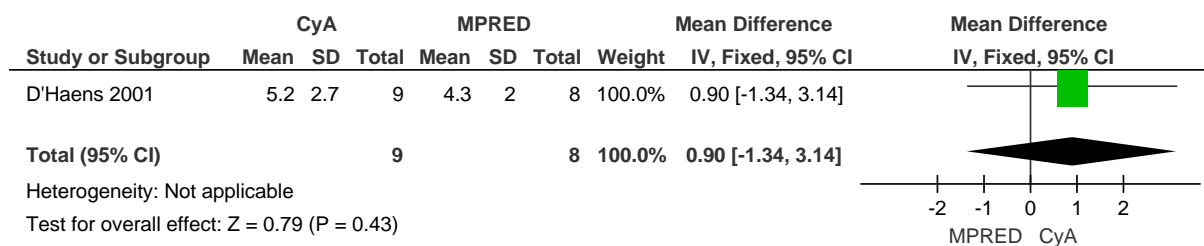
W badaniu D'Haens 2001 średni czas do odpowiedzi na leczenie w fazie właściwej badania u chorych leczonych CyA i MPRED był zbliżony: MD=0,90 [95%CI: -1,34; 3,14] dnia, p=ns (w celu wykonania obliczeń założono, że punkt ten oceniono u wszystkich chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w tym czasie).

Czas do odpowiedzi na leczenie podczas fazy właściwej badania Lichtiger 1994 wyniósł średnio 7 dni (zakres: 3-14 dni) w grupie chorych leczonych CyA (9 chorych uzyskało odpowiedź na leczenie w tej grupie). U chorych leczonych PLA żaden chory nie uzyskał odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 2 tyg. badania (faza właściwa badania). W ciągu następnych 2 tyg. (faza przedłużonej obserwacji) u 5 chorych, u których zmieniono leczenie z PLA na CyA, uzyskano odpowiedź na leczenie - czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł 7 dni (zakres: 4-8 dni).

**Tab. 31. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Badanie D'Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).**

Grupa	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie	9/8	0,90 [-1,34; 3,14]	ns

**Ryc. 22. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Badanie D'Haens 2001 (MD).**



### 5.2.1.2 Zmniejszenie aktywności choroby

W badaniu D'Haens 2001 analizowano zmniejszenie aktywności choroby w 8. dniu leczenia u wszystkich chorych (brak jest danych dla jednego chorego w grupie leczonych CyA – chory wykluczony z badania w 2. dniu) oraz u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie.

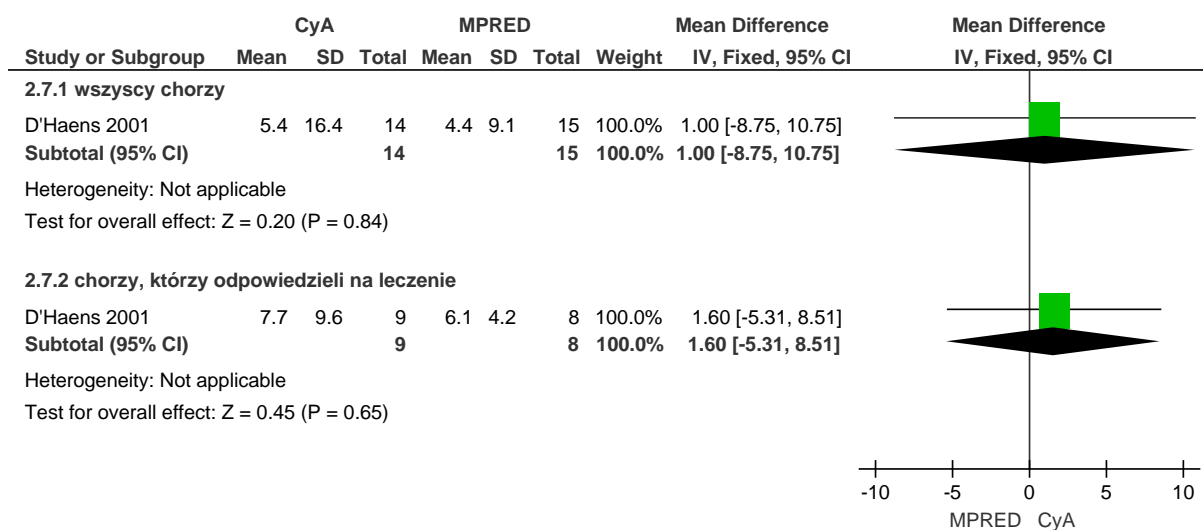
Zmniejszenie aktywności choroby w badaniu D'Haens 2001 u wszystkich chorych oraz u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie było porównywalne w grupie leczonych CyA i w grupie leczonych MPRED, odpowiednio: MD=1,00 [95%CI: -8,75; 10,75] pkt., p=ns oraz MD=1,60 [95%CI: -5,31; 8,51] pkt., p=ns.

W fazie właściwej badania Lichtiger 1994 średnia aktywność choroby zmniejszyła się: w grupie CyA z 13 pkt. (zakres 10-16 pkt.) do 6 pkt. (zakres 2-8 pkt.), a w grupie PLA z 14 pkt. (zakres 12-17 pkt.) do 13 pkt. (zakres 11-18 pkt.) – średnie zmniejszenie aktywności choroby w grupie leczonych CyA wyniosło 7 pkt., a w grupie leczonych PLA – 1 pkt (w publikacji nie podano odchylenia standardowego lub zakresu zmian).

**Tab. 32. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zmniejszenie aktywności choroby. Badanie D'Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).**

Grupa	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
wszyscy chorzy	14/15	1,00 [-8,75; 10,75]	ns
chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie	9/8	1,60 [-5,31; 8,51]	ns

**Ryc. 23. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zmniejszenie aktywności choroby. Badanie D'Haens 2001 (MD).**



#### 5.2.1.2.1 Zmniejszenie aktywności choroby – wyniki obserwacji wykraczającej poza fazę właściwą badania Lichtiger 1994

U 5 chorych leczonych PLA, a następnie CyA w badaniu Lichtiger 1994 nastąpiło zmniejszenie średniej aktywności choroby z 11 pkt. (zakres 11-13 pkt.) do 7 pkt. (zakres 2-9 pkt.) w ciągu 28 dni. Zmniejszenie aktywności choroby było istotnie statystycznie większe w grupie leczonych CyA niż PLA ( $p < 0,001$ ; brak jest szczegółowych danych).

#### 5.2.2 Zabieg kolektomii

W badaniu D'Haens 2001 raportowano występowanie zabiegu kolektomii w ciągu pierwszych 8 dni badania (faza właściwa), po których nastąpiło odśledzenie badania, oraz w trakcie przedłużonej obserwacji do 12 miesięcy (patrz rozdz. 5.2.2.1). W badaniu Lichtiger 1994 raportowano występowanie zabiegu kolektomii w fazie właściwej badania (14 dni).

W badaniu D'Haens 2001 zabieg kolektomii wykonano u porównywalnego odsetka chorych leczonych CyA i MPRED i.v.: RR=1,07 [95%CI: 0,26; 4,45],  $p=ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,28; 0,31],  $p=ns$ , NNT<sub>8dni</sub>=na.

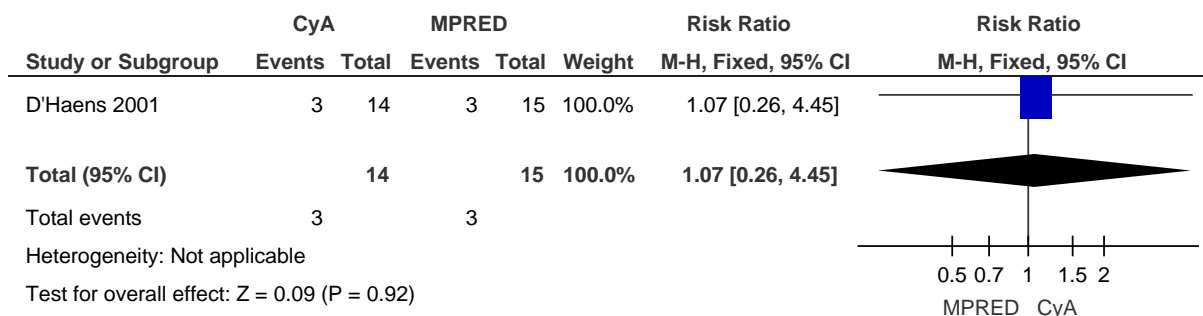
W badaniu Lichtiger 1994 ryzyko kolektomii było o 39% mniejsze w grupie leczonych cyklosporyną niż w grupie przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR=0,61 [95%CI: 0,18; 2,06],  $p=ns$ ; RD=-0,17 [95%CI: -0,59; 0,25],  $p=ns$ , NNT<sub>14dni</sub>=na. §§§§

§§§§ Założono, że zabieg kolektomii u chorego z odpowiedzią na leczenie CyA w fazie właściwej badania został wykonany również w fazie właściwej badania (pierwsze 14 dni).

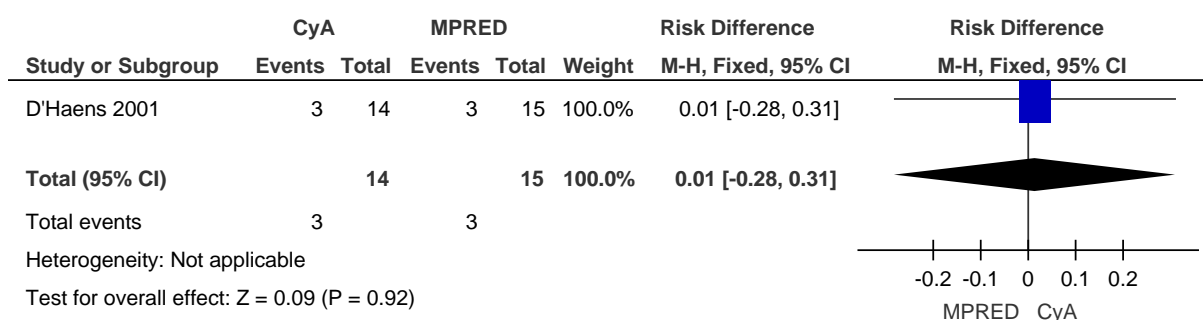
**Tab. 33. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D'Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
D'Haens 2001	14/15	1,07 [0,26; 4,45]	ns	0,01 [-0,28; 0,31]	ns	na

**Ryc. 24. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D'Haens 2001 (RR).**



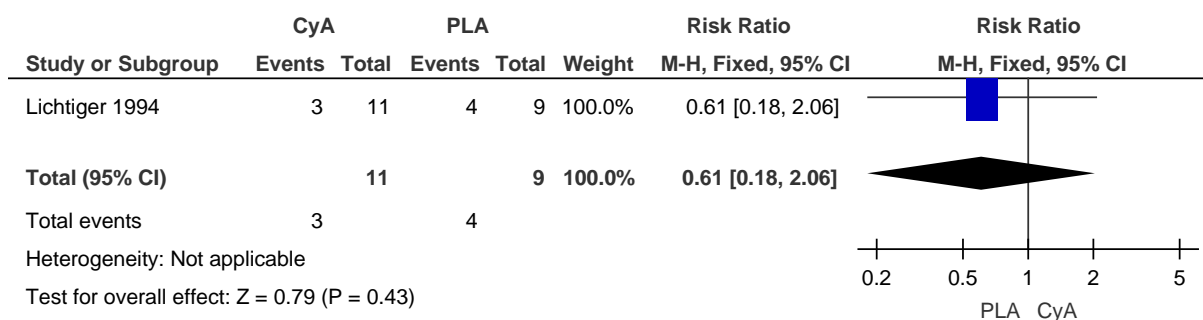
**Ryc. 25. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D'Haens 2001 (RD).**



**Tab. 34. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Lichtiger 1994 (14-dniowa obserwacja).**

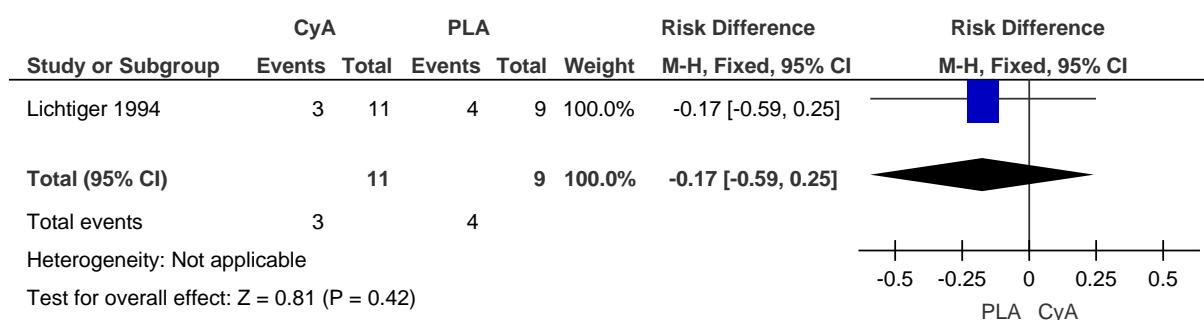
Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Lichtiger 1994	11/9	0,61 [0,18; 2,06]	ns	-0,17 [-0,59; 0,25]	ns	na

**Ryc. 26. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Lichtiger 1994 (RR).**





**Ryc. 27. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Lichtiger 1994 (RD).**



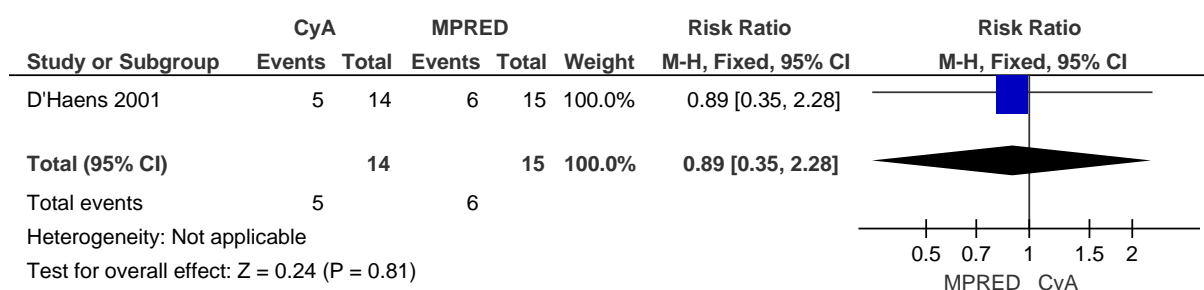
### 5.2.2.1 Wyniki obserwacji wykraczającej poza fazę właściwą badania D'Haens 2001

W trakcie przedłużonej obserwacji do 1 roku\*\*\*\* w badaniu D'Haens 2001 zabieg kolektomii raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych CyA i MPRED i.v.: RR=0,89 [95%CI: 0,35; 2,28], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,40; 0,31], p=ns, NNT<sub>1rok</sub>=na.

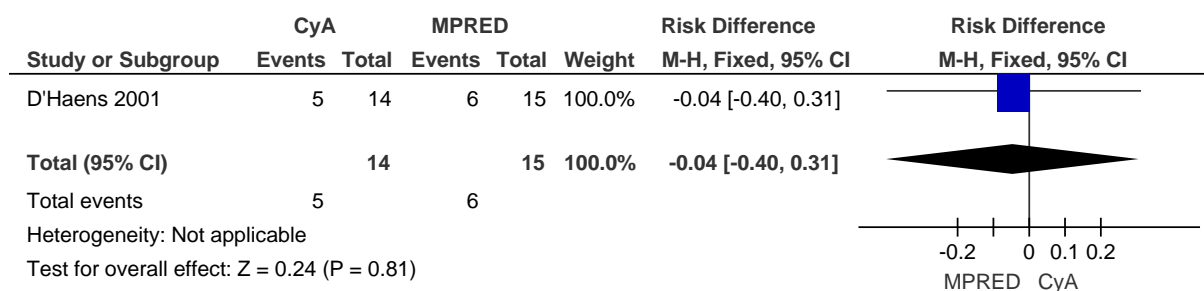
**Tab. 35. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D'Haens 2001 (roczna obserwacja).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
D'Haens 2001	14/15	0,89 [0,35; 2,28]	ns	-0,04 [-0,40; 0,31]	ns	na

**Ryc. 28. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D'Haens 2001 (RR).**



**Ryc. 29. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D'Haens 2001 (RD).**



\*\*\*\* Po 8. dniu badanie zostało odślepione.

### 5.2.3 Zgony

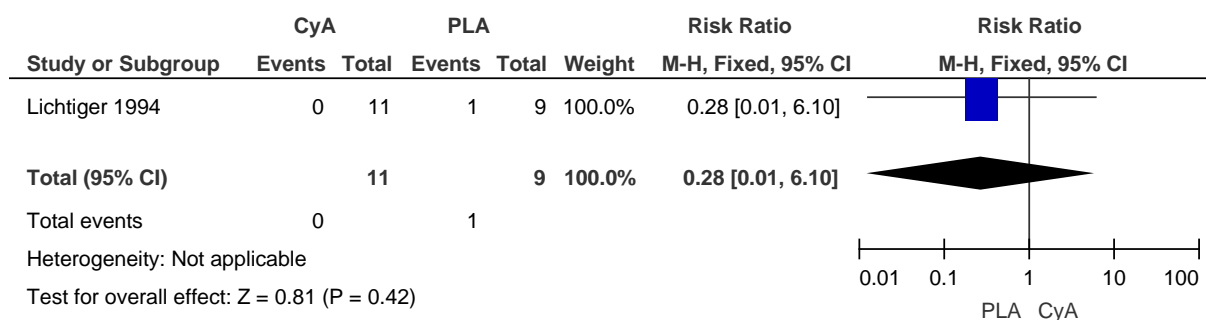
W badaniu D'Haens 2001 brak jest informacji o zgonach.

W badaniu Lichtiger 1994 informację o zgonie (w ciągu 14-dniowej obserwacji) podano jedynie dla chorego z grupy PLA z brakiem odpowiedzi na leczenie, który przeżył zabieg kolektomii z powodu pogorszenia stanu klinicznego i zmarł z powodu posocznicy wywołanej bakteriami gram-ujemnymi z zakażeniem wirusem cytomegalii (RR=0,28 [95%CI: 0,01; 6,10], p=ns; RD=-0,11 [-0,36; 0,14], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na).

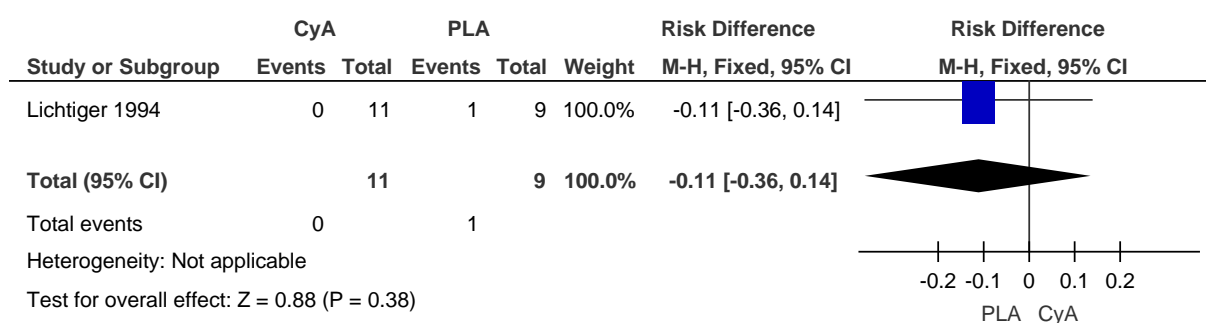
**Tab. 36. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny. Badanie Lichtiger 1994 (14-dniowa obserwacja).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Lichtiger 1994	11/9	0,28 [0,01; 6,10]	ns	-0,11 [-0,36; 0,14]	ns	na

**Ryc. 30. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny. Badanie Lichtiger 1994 (RR).**



**Ryc. 31. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny. Badanie Lichtiger 1994 (RD).**



## 5.2.4 Pozostałe punkty końcowe – badanie D’Haens 2001

W badaniu D’Haens 2001 analizowano również: ocenę aktywności WZJG<sup>++++</sup> w badaniu endoskopowym, histologicznym i scyntygrafii oraz utrzymanie remisji choroby.

Ze względu na brak informacji o liczbie grup, w których oceniano dane punkty końcowe, przyjęto liczbę chorych randomizowanych (pomniejszoną o 1 chorego w grupie CyA, który został wykluczony z badania w 2. dniu od rozpoczęcia leczenia) w przypadku oceny aktywności WZJG w badaniu endoskopowym i histologicznym w dniu 8. (14 osób w grupie CyA i 15 w grupie MPRED). Dla przedłużonej obserwacji pod kątem oceny scyntygraficznej stanu zapalnego okrężnicy pomniejszono liczbę chorych o chorych, którzy przebyli zabieg kolektomii w pierwszym tyg. (brak informacji o liczbie zabiegów przeprowadzonych do 3. miesiąca badania), a także o chorego wykluczonego z badania (w grupie CyA), dla remisji choroby przyjęto liczbę chorych z odpowiedzią na leczenie w pierwszym tyg. badania (9 chorych w grupie CyA i 8 chorych w grupie MPRED).

### 5.2.4.1 Wyniki do dnia 8. badania (faza właściwa badania)

W badaniu D’Haens 2001 w dniu 8. porównywalne były wartości w grupie leczonych CyA i w grupie leczonych MPRED w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

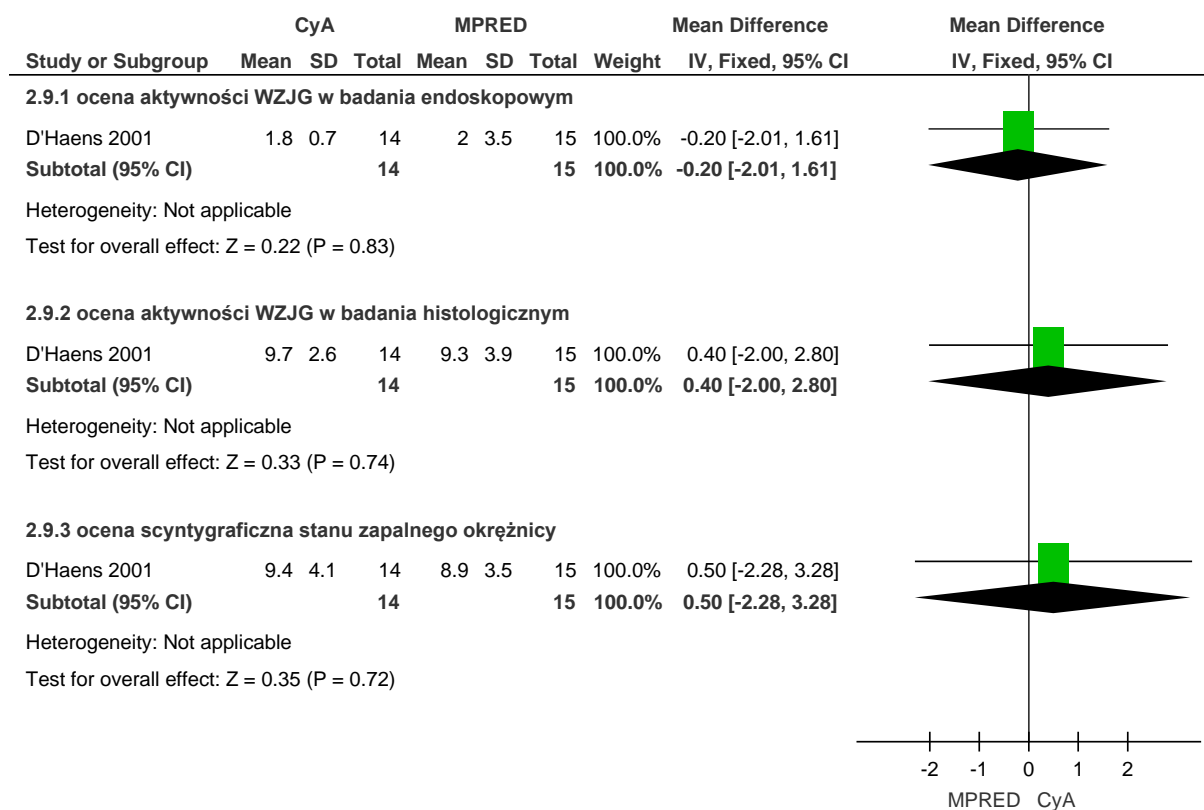
- ocena aktywności WZJG w badaniu endoskopowym: MD=-0,20 [95%CI: -2,01; 1,61] pkt., p=ns;
- ocena aktywności WZJG w badaniu histologicznym: MD=0,40 [95%CI: -2,00; 2,80] pkt., p=ns;
- ocena scyntygraficzna stanu zapalnego okrężnicy: MD=0,50 [95%CI: -2,28; 3,28] pkt., p=ns.

**Tab. 37. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Pozostałe punkty końcowe. Badanie D’Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).**

Punkt końcowy (obserwacja)	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
ocena aktywności WZJG w badaniu endoskopowym	14/15	-0,20 [-2,01; 1,61]	ns
ocena aktywności WZJG w badaniu histologicznym	14/15	0,40 [-2,00; 2,80]	ns
ocena scyntygraficzna stanu zapalnego okrężnicy	14/15	0,50 [-2,28; 3,28]	ns

<sup>++++</sup> Nie można porównać oceny aktywności choroby w grupach leczonych IFX i PLA w badaniu Lichtiger 1994, ponieważ nie podano parametrów na podstawie których można by obliczyć SD.

Ryc. 32. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Pozostałe punkty końcowe. Badanie D'Haens 2001 (MD).



#### 5.2.4.2 Wyniki obserwacji wykraczającej poza fazę właściwą badania D'Haens 2001

W badaniu D'Haens 2001, u większego odsetka chorych leczonych CyA niż w grupie leczonych MPRED (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie po 8 dniach) remisja utrzymała się w ciągu 6 i 12 miesięcy od randomizacji. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, odpowiednio: RR=1,78 [95%CI: 0,86; 3,69], p=ns; RD=0,39 [95%CI: -0,01; 0,79], p=0,06, NNT<sub>6m-cy</sub>=na oraz RR=2,07 [95%CI: 0,79; 5,42], p=ns; RD=0,40 [95%CI: -0,03; 0,83], p=0,07, NNT<sub>12m-cy</sub>=na.

W przypadku oceny aktywności WZJG w badaniu endoskopowym i histologicznym oraz oceny scyntygraficznej stanu zapalnego okrężnicy wyniki przedstawiono opisowo z powodu analizy tych punktów końcowych w mieszanej populacji chorych. Populacja ta obejmowała chorych leczonych w fazie właściwej badania i obserwacji przedłużonej CyA lub MPRED oraz chorych, którzy po niepowodzeniu leczenia CyA lub MPRED w fazie właściwej badania byli następnie leczeni skojarzeniem CyA i MPRED. Nieznana jest liczebność populacji, w której oceniano dane punkty końcowe.

Ocena aktywności WZJG w badaniu endoskopowym zmieniła się w 4. tyg. badania w odniesieniu do wartości początkowych z 2,3 pkt. na 0,6 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia CyA (p<0,001) i z 2,5 pkt. na 0,6 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia MPRED (p<0,001), a ocena w badaniu histo-

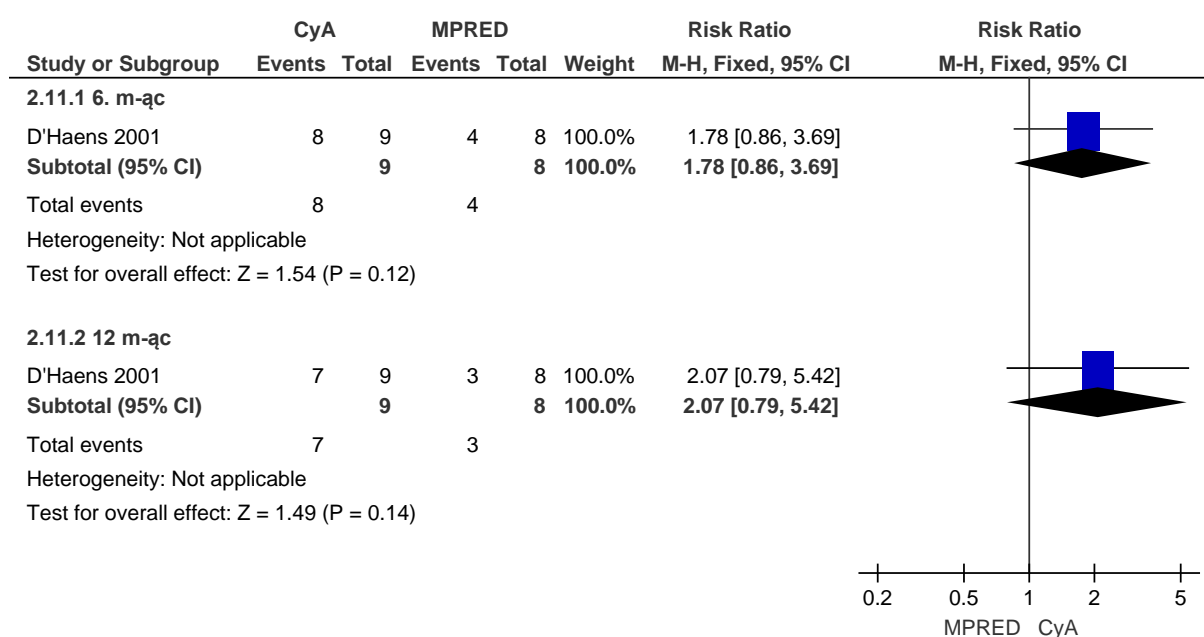
logicznym – 10,7 pkt. do 7,0 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia CyA (p=0,03) i z 10,8 pkt. do 5,0 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia MPRED (p=0,002).

Ocena scyntygraficzna stanu zapalnego okrężnicy zmieniła się w 3. miesiącu badania w odniesieniu do wartości początkowych z 8,0 pkt. do 4,0 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia CyA (p=0,01) i z 10,1 pkt. do 4,5 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia MPRED (p=0,01).

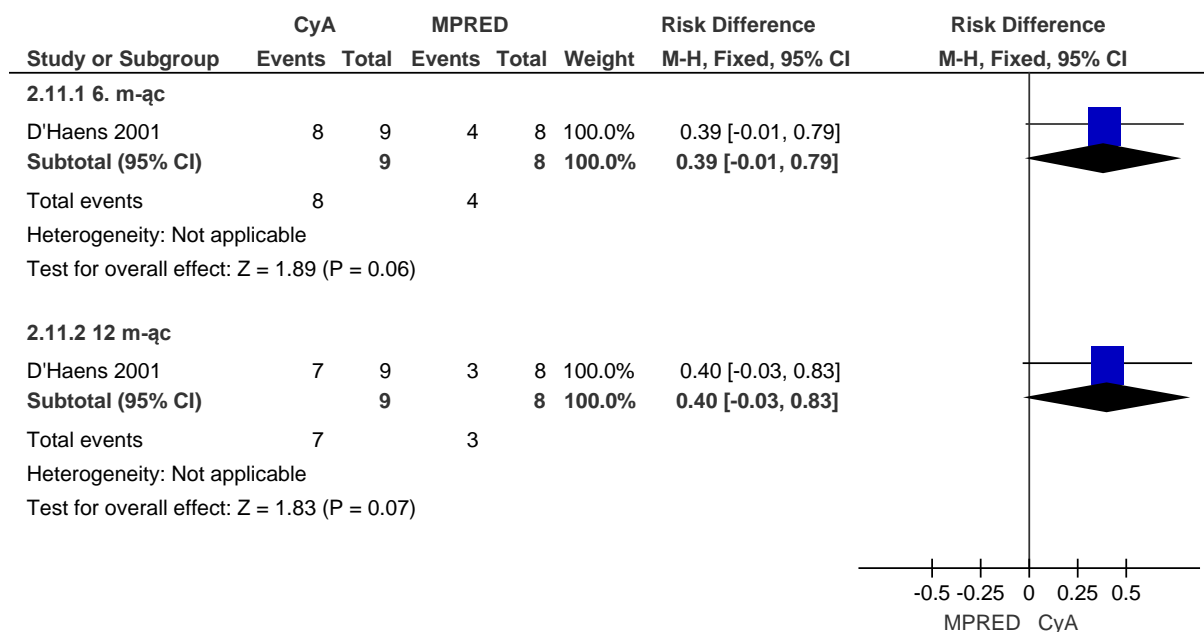
**Tab. 38. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Utrzymanie remisji. Badanie D'Haens 2001 (długofalowa obserwacja).**

Obserwacja	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
6 m-c	9/8	1,78 [0,86; 3,69]	ns	0,39 [-0,01; 0,79]	0,06	na
12 m-c	9/8	2,07 [0,79; 5,42]	ns	0,40 [-0,03; 0,83]	0,07	na

**Ryc. 33. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Utrzymanie remisji. Badanie D'Haens 2001 (RR).**



**Ryc. 34. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Utrzymanie remisji. Badanie D'Haens 2001 (RD).**



## 6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 4 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (oraz dodatkowej publikacji dotyczącej wyników z 3-letniej obserwacji chorych z badania Jarnerot 2005 – Gustavsson 2010), w których porównywano stosowanie infliksymabu z placebo (Jarnerot 2005 i Sands 2001) oraz stosowanie cyklosporyny w porównaniu z metyloprednizolonem (badanie D’Haens 2001) lub placebo (badanie Lichtiger 1994).

Zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania infliksymabu i cyklosporyny niezależnie od choroby i jej postaci na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych*, przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [redacted]

[redacted] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, listopad 2011).<sup>15,16</sup>

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 – wątrobo-wo-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.)<sup>\*\*\*\*</sup> 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 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.<sup>17</sup>

---

<sup>\*\*\*\*</sup> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Remicade dostępnej w serwisie internetowym Europejskiej Agencji Leków.

Do 21 czerwca 2001 r. FDA zidentyfikowało 15 przypadków pneumocystozy (ang. *pneumocystis pneumonia*, PCP) leczonych antagonistami TNF- $\alpha$  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).<sup>18</sup>

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.<sup>19</sup>

FDA informuje również o ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych IFX.<sup>20</sup>

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa infliksymabu lub cyklosporyny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego na stronie Europejskiej Agencji Leków i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (stan na 05.09.2011 r.).

W analizie bezpieczeństwa na podstawie zidentyfikowanych badań randomizowanych oceniano następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenia niepożądane (ZN);
- liczba hospitalizowanych chorych;
- ZN związane z leczeniem;
- ZN po infuzji;
- ZN powodujące przerwanie leczenia;
- ZN powodujące zmniejszenie dawki;
- pozostałe ZN, takie jak: wysypka, ból stawowy, nadwrażliwość, posocznica, zakażenie górnych dróg oddechowych, odma opłucnowa, pocenie się, nadwrażliwość skórna, ból głowy, ptoza, ból nadbrzusza, refluks, długotrwałe krwawienie, nie-



drożność jelit, wymioty, nudności, gorączka, nadciśnienie, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, drętwienie, ból mięśni i inne.

W badaniu Jarnerot 2005 punkty oceny bezpieczeństwa zdefiniowano jako skutki uboczne (ang. *side effects*), a jako zdarzenia niepożądane w badaniach: Sands 2001 (ang. *adverse experience*), D'Haens 2001 i Lichtiger 1994 (ang. *adverse effects*).

W raporcie założono, że, niezależnie od użytego w badaniach określenia w języku angielskim, są to zdarzenia niepożądane.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa z włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

W publikacji z badania D'Haens 2001 nie podano liczebności populacji, w której oceniono profil bezpieczeństwa. Przyjęto, że raportowane wyniki odnoszą się do 14 chorych w grupie leczonych CyA (do tej grupy randomizowano 15 chorych, ale jeden chory w tej grupie został wykluczony z badania w 2. dniu z powodu wykrycia w kale toksyn *Clostridium difficile*).

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie infliksymabu z cyklosporyną w ciężkim rzucie WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego, wyniki przedstawiono oddzielnie dla porównania infliksymabu z placebo (rozdz. 6.1) i cyklosporyny w porównaniu z placebo lub metyloprednizolonem (rozdz. 6.2).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot* w kolejnych podrozdziałach. Z powodu różnych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach dotyczących oceny bezpieczeństwa infliksymabu w porównaniu z placebo niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników. Metaanalizy wyników badań dotyczących cyklosporyny nie wykonano z powodu innych komparatorów dla cyklosporyny w badaniach włączonych do analizy (MPRED w badaniu D'Haens 2001 i PLA w badaniu Lichtiger 1994).

Wyniki w poniższych tabelach dotyczą różnych horyzontów czasowych. Okres, w którym analizowano dane punkty końcowe wskazany jest w kolejnych podrozdziałach dotyczących wyników analizy oceny bezpieczeństwa.

**Tab. 39. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu i cyklosporyny.**

Badanie, grupa	N	Ciężkie ZN, n (%)	Liczba hospitalizowanych, n (%)	ZN związane z leczeniem, n (%)	ZN po infuzji, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	ZN powodujące zmniejszenie dawki, n (%)
<b>Jarnerot 2005</b>			*				
IFX	24	bd	2 (8)	bd	bd	bd	bd
PLA	21	bd	6 (29)	bd	bd	bd	bd
<b>Sands 2001</b>		**					
IFX	3	0	bd	0 (0)	1 (33) <sup>##</sup>	0 (0)	bd
IFX 10	3	1 (33)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd
IFX 20	2	1 (50)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd
IFX łącznie	8	2 (25)	bd	0 (0)	1 (13)	0 (0)	bd
PLA	3	2 (67)	bd	1 (33) <sup>#</sup>	0 (0)	0 (0)	bd
<b>D'Haens 2001</b>							
CyA	14	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)
MPRED	15	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)

W publikacji z badania Lichtiger 1994 brak jest danych dotyczących wymienionych w powyższej tabeli ZN.

\* w grupie IFX 2 zoperowanych chorych hospitalizowanych było z powodu 4 sytuacji: niedrożności jelita cienkiego (n=2), duża ilość mas wydalanych przez stomię (n=1), niedokrwiłość (n=1); w grupie PLA hospitalizowano 6 chorych z powodu 7 sytuacji: pooperacyjna niedrożność jelita cienkiego (n=3), duża ilość mas wydalanych przez stomię (n=2), duszność (n=1), wirusowe zapalenie opon mózgowych (n=1);

\*\* wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu; wszystkie 5 ciężkich ZN, które wystąpiły u 4 chorych w badaniu Sands 2001 ustąpiły w wyniku właściwego leczenia; w badaniu Sands 2001 wszyscy chorzy mieli co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie badania; większość ZN była od łagodnych do umiarkowanych; najczęściej raportowane ZN w grupie leczonych IFX to: świąd, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych (każde z nich wystąpiło u 2 chorych);

<sup>#</sup> zaostrzenie objawów WZJG (biegunka i krew w kale);

<sup>##</sup> objawy dyspeptyczne krótkotrwałe 3h po infuzji leku.

**Tab. 40. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu na podstawie badania Jarnerot 2005.**

Grupa	N	Wysypka, n (%) <sup>*</sup>	Ból stawów, n (%)	Świąd podczas infuzji, n (%) <sup>#</sup>	Posocznica, n (%) <sup>##</sup>	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Odma opłucnowa, n (%) <sup>^</sup>	Pocenie się, n (%) <sup>^^</sup>
IFX	24	1 (4)	2 (8)**	1 (4)	1 (4)	2 (8)	1 (4)	1 (4)
PLA	21	2 (10)	1 (5) <sup>#</sup>	bd	bd	bd	bd	bd

W okresie od 3 m-cy do 3 lat nie obserwowano u chorych zakażeń oportunistycznych, gruźlicy lub chorób nowotworowych.

\* prawdopodobnie z powodu leczenia trimetorpimem/sulfonamidem;

\*\* stawu kolanowego;

<sup>#</sup> 90 dni po infuzji;

<sup>##</sup> posocznica związana z kaniulacją żył centralnych wywołana przez gronkowca koagulazoujemnego;

<sup>^</sup> odma podczas zakładania wkłucia centralnego;

<sup>^^</sup> w dniu 30.

**Tab. 41. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu na podstawie badania Jarnerot 2005 c.d.**

Grupa	N	Nadwrażliwość skórna podczas infuzji, n (%)	Ból głowy i podwyższona temperatura, <sup>*</sup> ujemny wynik nakłucia lędźwiowego, n (%)	Ból nadbrzusza, refluks, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, n (%) <sup>**</sup>	Rozrusznik serca, n (%) <sup>#</sup>	Ptoza, n (%) <sup>##</sup>	Powtórna operacja z powodu powikłań septycznych, n (%) <sup>^</sup>	Wysoka gorączka, stężenie białka C-reaktywnego >200 5 dni po zabiegu chirurgicznym, zaczerwienienie odbytnicy, normalizacja, n (%) <sup>^</sup>	Zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka, antybiotyki, n (%) <sup>^</sup>
IFX	24	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	21	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	3 (14)	1 (5)	1 (5)

<sup>\*</sup> 38,5°C 14 dni po infuzji;

<sup>\*\*</sup> 50 dni po infuzji, prawdopodobnie spowodowane azatiopryną;

<sup>#</sup> 111 dni po infuzji;

<sup>##</sup> opadanie powieki prawej 32 dni po infuzji;

^ zdarzenia pooperacyjne.

**Tab. 42. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu na podstawie badania Jarnerot 2005 – zdarzenia pooperacyjne.**

Grupa	N	Długotrwałe krwawienie, n (%) <sup>*</sup>	Niedrożność jelit, n (%) <sup>**</sup>	Nudności, wymioty, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, zapalenie płuc, n (%)	Refluks, kandydoza jamy ustnej, n (%)
IFX	24	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
PLA	21	bd	bd	bd	bd

\* z kikuta odbytnicy;

\*\* 48 dni po infuzji, prawdopodobnie z powodu zjedzonych grzybów.

**Tab. 43. Ocena bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny na podstawie badania D'Haens 2001.**

Badanie, grupa	N	Nadciśnienie, n (%) <sup>*</sup>	Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, n (%)	Ból głowy, n (%)	Wymioty, n (%)	Parestezje, n (%)	Dyskomfort w nadbrzuszu, n (%)	Hipokaliemia, n (%) <sup>**</sup>	Hipomagnezemia, n (%) <sup>#</sup>	Wzrost stężenia kreatyniny >10%, n (%)	Ból mięśni, n (%)	Napady, n (%)
<b>D'Haens 2001<sup>##</sup></b>												
CyA	14	1 (7)	1 (7)	2 (13)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	4 (27)	2 (13)	0 (0)	2 (13)	0 (0)
MPRED	15	0 (0)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
<b>Lichtiger 1994</b>												
					i nudności		napad padaczkowy duży†		nefrotoksyczność		hepatotoksyczność	
CyA	11	4 (36) <sup>^</sup>	bd	bd	1 (9)	4 (36)	1 (9)		0 (0)		0 (0)	
PLA	9	1 (11)	bd	2 (40), N=5 <sup>^^</sup>	1 (11)	0 (0)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	

\* ciśnienie skurczowe >140 mmHg, ciśnienie rozkurczowe >90 mmHg;

\*\* <3,5 miliekwiwaleńców (mEq) na litr;

# <1,7 mg/dl;

## badanie D'Haens 2001 – założono, że ZN oceniano u wszystkich randomizowanych chorych;

<sup>^</sup> 2 chorych wymagało leczenia;

^^ ból głowy był jedynym skutkiem ubocznym u 2 chorych z grupy leczonych cyklosporyną (bez zaślepienia), którzy wcześniej randomizowani byli do grupy PLA;  
 † chory ten miał też hipocholesterolemię i powinien zostać wykluczony z badania, ale wliczono go w analizie ITT (w ocenie skuteczności uznano jako chorego nie-mającego odpowiedzi na leczenie).

**Tab. 44. Ocena bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny na podstawie badania D'Haens 2001.**

Badanie, grupa	N	Przerost dziąseł, n (%)	Nadciśnienie, n (%)	Drżenie, n (%)	Utrata włosów, n (%)	Ból głowy, n (%)
<b>D'Haens 2001</b>						
CyA	14	3 (20)	1 (7)	1 (7)	1 (7)	3 (20)
MPRED	15	bd	bd	bd	bd	bd

Założono, że ZN oceniano u wszystkich randomizowanych chorych.

Stężenie kreatyniny w surowicy pozostało bez zmian u wszystkich chorych.

## 6.1 Infliksymab

Ocenę bezpieczeństwa infliksymabu w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: Jarnerot 2005 (oraz publikacji Gustavsson 2010) i Sands 2001.

Z powodu różnych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników dotyczących bezpieczeństwa infliksymabu w porównaniu z placebo.

Częstość zdarzeń niepożądanych raportowano:

- w całym okresie badania Sands 2001, tj. w okresie 12 tyg. (2 tyg. zaślepienia – faza właściwa badania i 10 tyg. przedłużonej obserwacji);
- w całym okresie badania Jarnerot 2005, tj. w ciągu 3 miesięcy;
- od 3. miesiąca od randomizacji chorych w badaniu Jarnerot 2005 do 3. roku włącznie – na podstawie analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 (publikacja Gustavsson 2010).

### 6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie w całym okresie analizowanych badań

Do zdarzeń niepożądanych raportowanych we włączonych do analizy badaniach w całym okresie analizowanych badań (12 tyg. w badaniu Sands 2001 i okres od 3 miesięcy od randomizacji do 3. roku włącznie w przypadku analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005) należą: ciężkie zdarzenia niepożądane, ZN związane z leczeniem, ZN po infuzji i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Sands 2001 oraz liczba hospitalizowanych chorych w badaniu Jarnerot 2005 (publikacja Gustavsson 2010).

#### 6.1.1.1 Badanie Sands 2001

Raportowane w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja) ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu występowały z mniejszą częstością w grupie leczonych IFX w dawce 5 mg/kg m.c. niż PLA – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (RR=0,20 [95%CI: 0,01; 2,98], p=ns; RD=-0,67 [95%CI: -1,24; -0,09], p=0,02, NNH<sub>12tyg</sub>=na).

W badaniu Sands 2001 ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu dla IFX w dawkach 10 mg/kg m.c. i 20 mg/kg m.c. oraz IFX we wszystkich dawkach łącznie występowały z porównywalną częstością jak w grupie otrzymujących PLA (odpowiednio: RR=0,50 [95%CI: 0,08; 2,99], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -1,09; 0,42], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na; RR=0,75 [95%CI: 0,15; 3,72], p=ns; RD=-0,17 [95%CI: -1,04; 0,71], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na; RR=0,38 [95%CI: 0,09; 1,59], p=ns; RD=-0,42 [95%CI: -1,03; 0,20], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na). Wszystkie 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych,

które wystąpiły u 4 chorych w badaniu Sands 2001 ustąpiło w wyniku właściwego leczenia.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały w badaniu Sands 2001 ze zbliżoną częstością we wszystkich analizowanych grupach dla IFX vs PLA (brak zdarzeń związanych z leczeniem IFX; w grupie PLA u 1 chorego wystąpiło zaostrzenie objawów WZJG objawiające się biegunką i krwią w kale), odpowiednio:

- dla IFX w dawce 5 mg/kg m.c. – RR=0,33 [95%CI: 0,02; 5,97], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -0,91; 0,24], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na;
- dla IFX w dawce 10 mg/kg m.c. – RR=0,33 [95%CI: 0,02; 5,97], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -0,91; 0,24], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na;
- dla IFX w dawce 20 mg/kg m.c. – RR=0,44 [95%CI: 0,03; 7,52], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -0,97; 0,30], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na;
- dla IFX łącznie – RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,91], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -0,83; 0,16], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na.

Zdarzenia niepożądane występujące po infuzji leku w badaniu Sands 2001 raportowano jedynie u chorego leczonego IFX w dawce 5 mg/kg m.c. (w postaci krótkotrwałych objawów dyspeptycznych, które nastąpiły 3h po infuzji leku). Wynik porównania częstości występowania tych zdarzeń w analizowanych grupach nie osiągnął istotności statystycznej, odpowiednio:

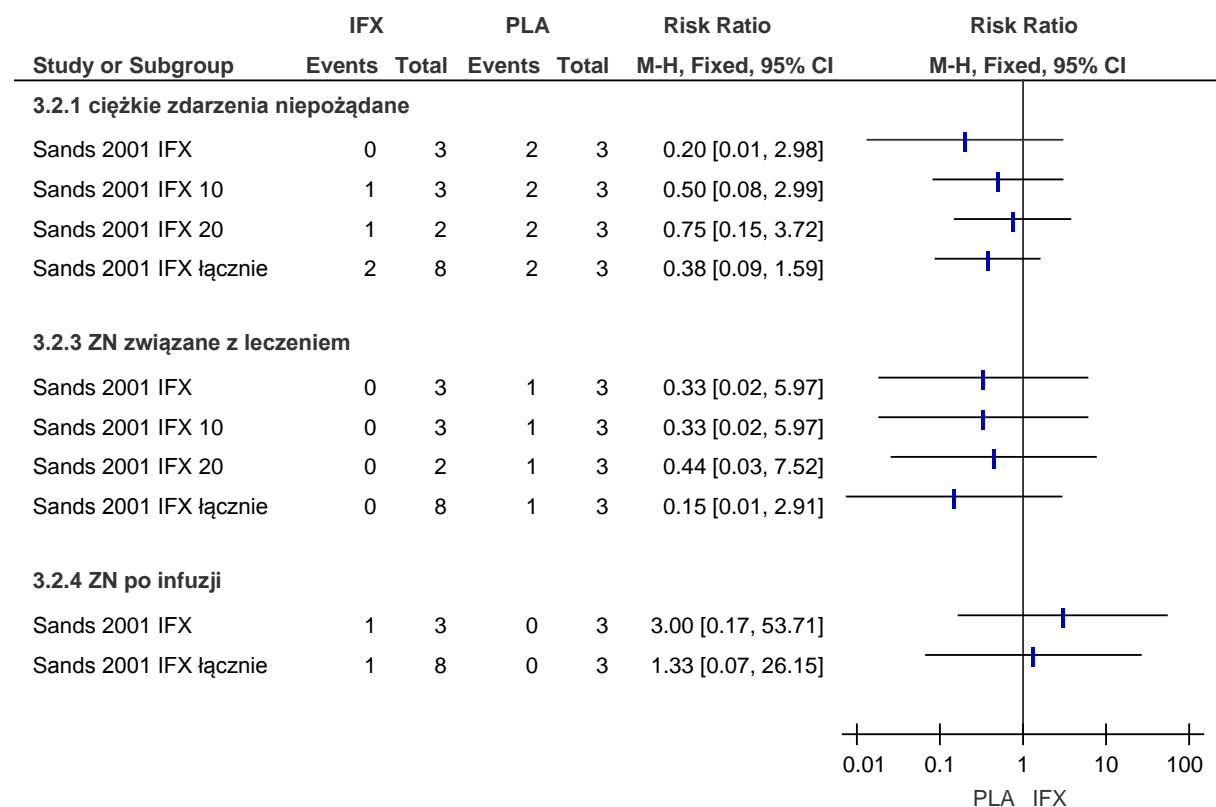
- dla IFX w dawce 5 mg/kg m.c. – RR=3,00 [95%CI: 0,17; 53,71], p=ns; RD=0,33 [95%CI: -0,24; 0,91], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na;
- dla IFX łącznie – RR=1,33 [95%CI: 0,07; 26,15], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,28; 0,53], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na.

Nie raportowano występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u żadnego z chorych w analizowanych grupach w badaniu Sands 2001.

**Tab. 45. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Ogólne zdarzenia niepożądane. Badanie Sands 2001 (okres 12 tyg.).**

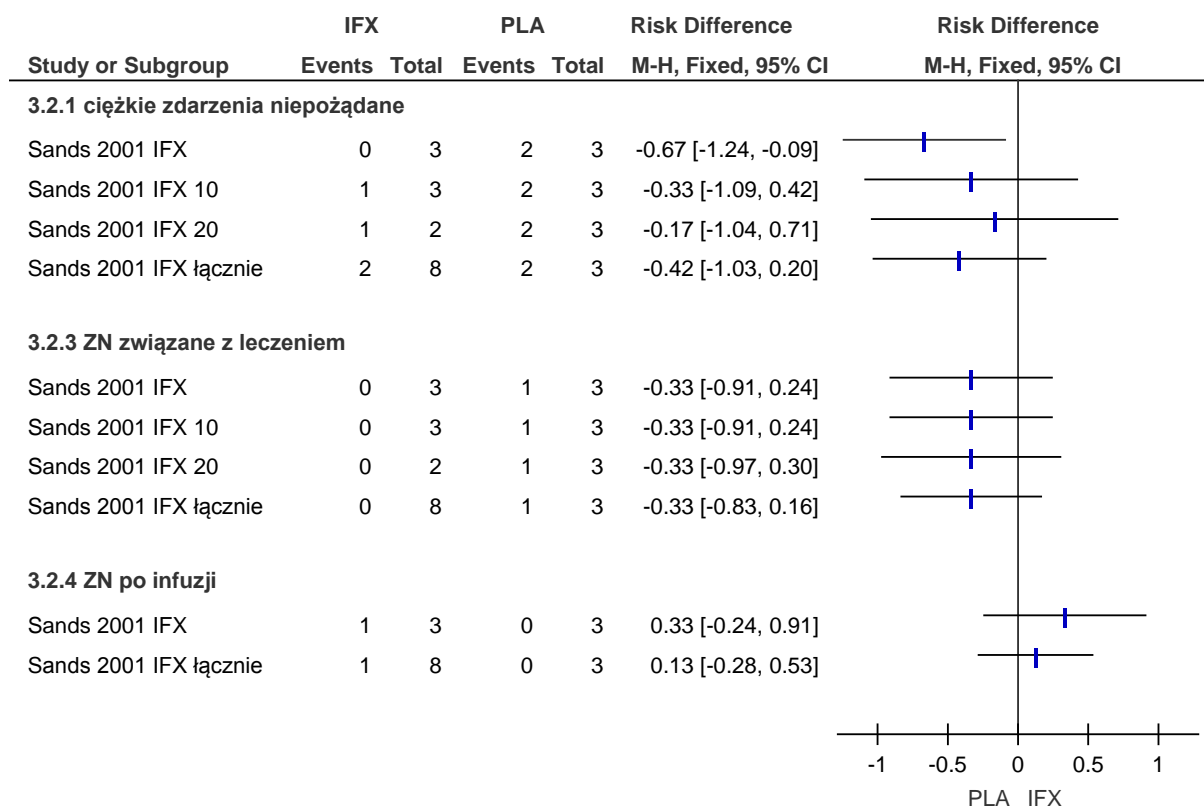
Punkt końcowy, grupa IFX	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>ciężkie zdarzenia niepożądane</b>						
IFX	3/3	0,20 [0,01; 2,98]	ns	-0,67 [-1,24; -0,09]	0,02	na
IFX 10	3/3	0,50 [0,08; 2,99]	ns	-0,33 [-1,09; 0,42]	ns	na
IFX 20	2/3	0,75 [0,15; 3,72]	ns	-0,17 [-1,04; 0,71]	ns	na
IFX łącznie	8/3	0,38 [0,09; 1,59]	ns	-0,42 [-1,03; 0,20]	ns	na
<b>ZN związane z leczeniem</b>						
IFX	3/3	0,33 [0,02; 5,97]	ns	-0,33 [-0,91; 0,24]	ns	na
IFX 10	3/3	0,33 [0,02; 5,97]	ns	-0,33 [-0,91; 0,24]	ns	na
IFX 20	2/3	0,44 [0,03; 7,52]	ns	-0,33 [-0,97; 0,30]	ns	na
IFX łącznie	8/3	0,15 [0,01; 2,91]	ns	-0,33 [-0,83; 0,16]	ns	na
<b>ZN po infuzji</b>						
IFX	3/3	3,00 [0,17; 53,71]	ns	0,33 [-0,24; 0,91]	ns	na
IFX łącznie	8/3	1,33 [0,07; 26,15]	ns	0,13 [-0,28; 0,53]	ns	na

**Ryc. 35. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Ogólne zdarzenia niepożądane. Badanie Sands 2001 (RR).**





**Ryc. 36. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Ogólne zdarzenia niepożądane. Badanie Sands 2001 (RD).**



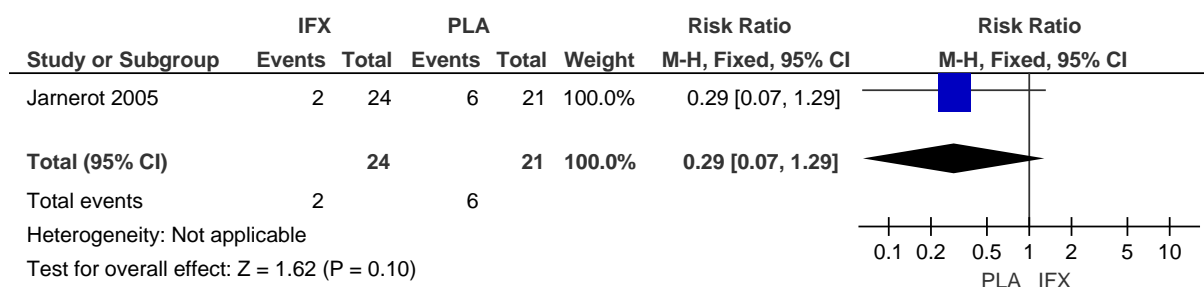
### 6.1.1.2 Wyniki analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 na podstawie publikacji Gustavsson 2010

Zgodnie z analizą retrospektywną (publikacja Gustavsson 2010) chorych z badania Jarnerot 2005, liczba hospitalizowanych chorych z badania Jarnerot 2005 w okresie od 3 m-cy do 3. roku włącznie była zbliżona w grupie leczonych IFX i otrzymujących PLA: RR=0,29 [95%CI: 0,07; 1,29], p=ns; RD=-0,20 [95%CI: -0,42; 0,02], p=ns, NNH<sub>3m-ce-3lata</sub>=na. W grupie IFX 2 zoperowanych chorych było hospitalizowanych z powodu 4 sytuacji: niedrożności jelita cienkiego (n=2), dużej ilości mas wydalanych przez stomię (n=1), niedokrwistości (n=1); w grupie PLA hospitalizowano 6 chorych z powodu 7 sytuacji: pooperacyjnej niedrożności jelita cienkiego (n=3), dużej ilości mas wydalanych przez stomię (n=2), duszności (n=1), wirusowego zapalenia opon mózgowych (n=1).

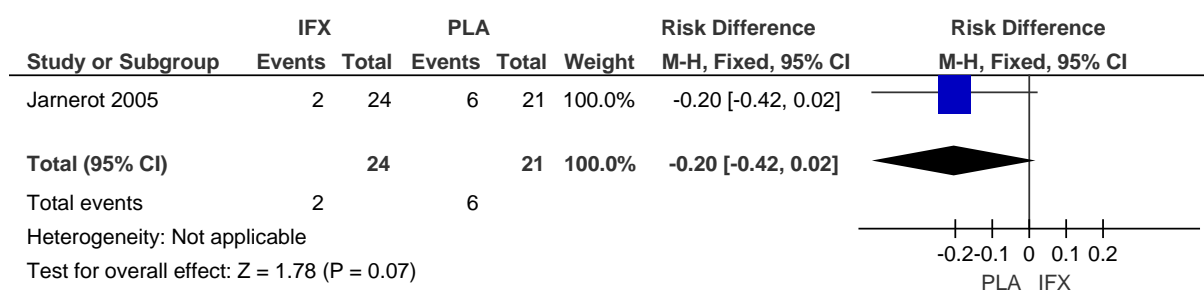
**Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Liczba hospitalizowanych chorych. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna chorych z badania Jarnerot 2005; okres od 3 miesięcy do 3. roku włącznie).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Jarnerot 2005	24/21	0,29 [0,07; 1,29]	ns	-0,20 [-0,42; 0,02]	0,07	na

**Ryc. 37. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Liczba hospitalizowanych chorych. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna chorych z badania Jarnerot 2005; okres od 3 miesięcy do 3. roku włącznie; RR).**



**Ryc. 38. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Liczba hospitalizowanych chorych. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna chorych z badania Jarnerot 2005; okres od 3 miesięcy do 3. roku włącznie; RD).**



## 6.1.2 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Do innych zdarzeń niepożądanych raportowanych we włączonych do analizy badaniach należały m.in.: wysypka, ból stawów, nadwrażliwość skórna, świąd, posocznica, zakażenie górnych dróg oddechowych, odma opłucnowa, pocenie się, ptoza, ból nadbrzusza, refluks, ból głowy, gorączka, długotrwałe krwawienie, niedrożność jelit, wymioty, nudności, nadciśnienie, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych i inne.

### 6.1.2.1 Badanie Jarnerot 2005

Wysypka (uznana przez autorów badania za zdarzenie niepożądane związane z leczeniem trimetopimem/sulfonamidem) i ból stawów występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych IFX w dawce 5 mg/kg m.c. i otrzymujących PLA w ciągu 3 miesięcy badania Jarnerot 2005, odpowiednio: RR=0,44 [95%CI: 0,04; 4,49], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,20; 0,10], p=ns, NNH<sub>3m-ce</sub>=na oraz RR=1,75 [95%CI: 0,17; 17,95], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,11; 0,18], p=ns, NNH<sub>3m-ce</sub>=na.

W badaniu Jarnerot 2005 w grupie leczonych IFX w dawce 5 mg/kg m.c. raportowano: świąd, posocznicę, odmę opłucnową i pocenie się (każde u 4% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (u 8% chorych), a w grupie otrzymujących PLA obserwowano: nadwrażliwość skórna, opadanie prawej powieki, ból głowy wraz z temperaturą

i ujemnym wynikiem nakłucia łądźwiowego, ból nadbrzusza wraz z refluksem i nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych oraz wstawienie rozrusznika serca (każde ze zdarzeń u 5% chorych).

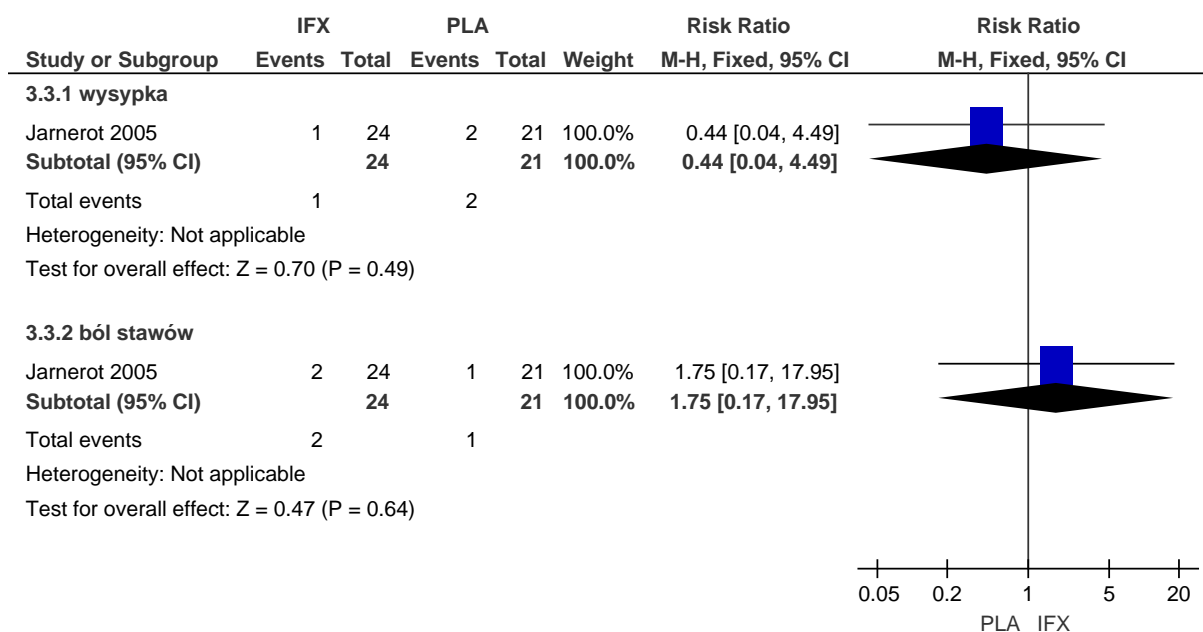
Wśród zdarzeń pooperacyjnych raportowanych w badaniu Jarnerot 2005 obserwowano – w grupie leczonych IFX: długotrwałe krwawienie, niedrożność jelit, refluks wraz z kandydozą jamy ustnej oraz nudności wraz z wymiotami, nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych i zapaleniem płuc (każde u 4% chorych), a w grupie otrzymujących PLA – powtórna operację z powodu powikłań septycznych (u 14% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych z gorączką oraz wysoką gorączkę i zwiększone stężenie białka C-reaktywnego 5 dni po zabiegu chirurgicznym wraz z zaczerwienieniem odbyticy (każde u 5% chorych).

Poza wysypką i bólem stawów, pozostałe zdarzenia niepożądane wymienione są w jednej z analizowanych grup - brak jest w badaniu szczegółowych danych dotyczących częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych w drugiej z grup. Z tego powodu możliwość analizy dla zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Jarnerot 2005, innych niż wysypka i ból stawów, jest ograniczona.

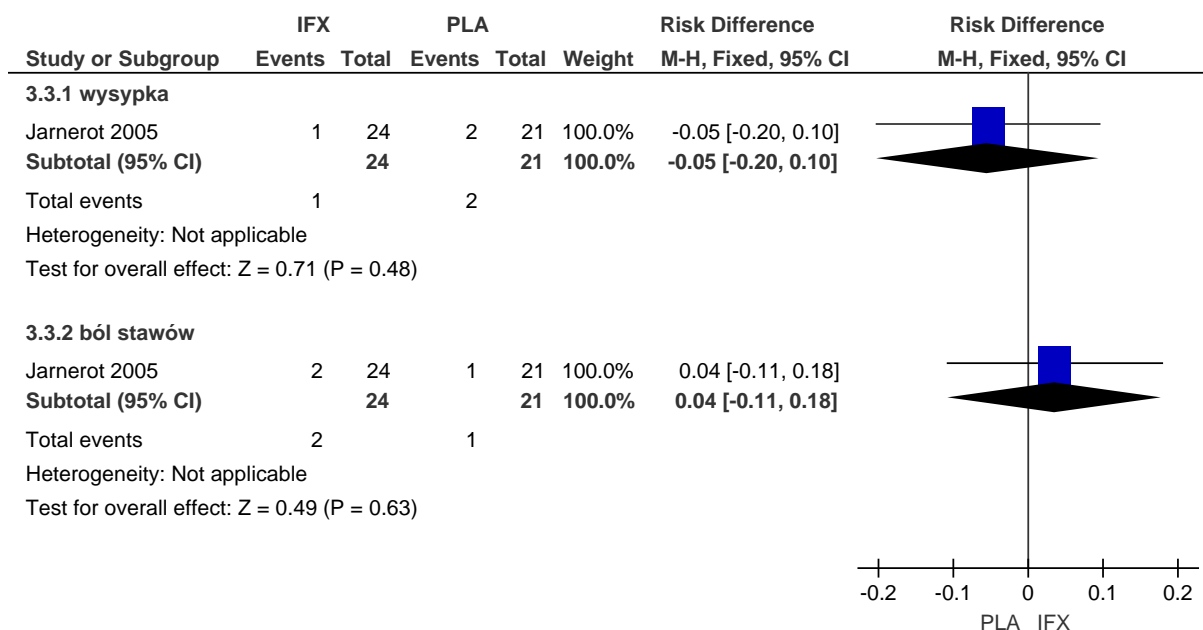
**Tab. 47. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Wysypka i ból stawów. Badanie Jarnerot 2005 (3 miesiące).**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
wysypka	24/21	0,44 [0,04; 4,49]	ns	-0,05 [-0,20; 0,10]	ns	na
ból stawów	24/21	1,75 [0,17; 17,95]	ns	0,04 [-0,11; 0,18]	ns	na

**Ryc. 39. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Wysypka i ból stawów. Badanie Jarnerot 2005 (RR).**



Ryc. 40. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Wysypka i ból stawów. Badanie Jarnerot 2005 (RD).



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.72, df = 1 (P = 0.40), I<sup>2</sup> = 0%

### 6.1.2.2 Wyniki analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 na podstawie publikacji Gustavsson 2010

W okresie od 3 m-cy do 3 lat, zgodnie z analizą retrospektywną chorych z badania Jarnerot 2005 (publikacja Gustavsson 2010), u żadnego z chorych włączonych do badania nie obserwowano zakażeń oportunistycznych, gruźlicy lub choroby rozrostowej.

### 6.1.2.3 Badanie Sands 2001

W badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja) wszyscy chorzy mieli co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie badania, ale większość ZN była od łagodnych do umiarkowanych. Najczęściej raportowane w badaniu Sands 2001 ZN w grupie leczonych IFX to: świąd, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych (każde z nich wystąpiło u 2 chorych). Brak jest w badaniu szczegółowych danych dotyczących grup, w których wystąpiły powyższe zdarzenia niepożądane, a także częstości występowania tych zdarzeń w grupie placebo, co ogranicza możliwości ich analizy.

## 6.2 Cyklosporyna

Ocenę bezpieczeństwa cyklosporyny w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: badania D'Haens 2001 (cyklosporyna vs metyloprednizolon) i badania Lichtiger 1994 (cyklosporyna vs placebo).

Nie przeprowadzono metaanalizy wyników (pomimo, że w obydwu badaniach oceniano częstość raportowania nadciśnienia, wymiotów i parestezji) z powodu innych kompara-

torów dla cyklosporyny w badaniach włączonych do analizy. W badaniu Lichtiger 1994 CyA porównywano z PLA, a w badaniu D'Haens 2001 CyA została porównana z MPRED.

Częstość zdarzeń niepożądanych raportowano:

- w całym okresie badania Lichtiger 1994, tj. 28 dni (z czego faza właściwa badania obejmowała 2 pierwsze tyg.);
- w fazie właściwej badania D'Haens 2001 (obserwacja 8-dniowa) oraz w całym okresie badania (12 miesięcy od randomizacji chorych).

### **6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie w całym okresie analizowanych badań**

Nie raportowano występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zmniejszenie dawki u żadnego z chorych w analizowanych grupach w badaniu D'Haens 2001.

Brak jest danych dotyczących tych zdarzeń niepożądanych w badaniu Lichtiger 1994.

### **6.2.2 Pozostałe zdarzenia niepożądane**

Do innych zdarzeń niepożądanych raportowanych we włączonych do analizy badaniach należały: ból głowy, dyskomfort w nadbrzuszu, wymioty, nudności, nadciśnienie, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, drętwienie, ból mięśni, hipokaliemia, hipomagnezemia, napady padaczkowe, wzrost stężenia kreatyniny o 10%, neurotoksyczność, hepatotoksyczność, przerost dziąseł, drżenie i utrata włosów.

Ze względu na brak danych dotyczących liczebności grup w badaniu D'Haens 2001, w którym oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych, przyjęto liczbę chorych randomizowanych (pomniejszoną o 1 chorego w grupie CyA, który został wykluczony z badania w 2. dniu od rozpoczęcia leczenia).

Ze względu na brak informacji o długości obserwacji, w której oceniono bezpieczeństwo w badaniu Lichtiger 1994, założono, że chorych oceniano w całym okresie obserwacji (28 dni).

W obydwu badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cyklosporyny w analizowanej populacji raportowano nadciśnienie, wymioty i parestezje, jednakże wyników nie metaanalizowano z powodu innego komparatora dla CyA w obydwu badaniach (w badaniu D'Haens 2001 CyA porównywano z MPRED, a w badaniu Lichtiger 1994 CyA porównywano z PLA).

#### **6.2.2.1 Badanie D'Haens 2001**

Wymienione poniżej zdarzenia niepożądane analizowano w fazie właściwej badania D'Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).

Nadciśnienie i wymioty występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych CyA i MPRED w badaniu D'Haens (zarówno dla nadciśnienia, jak i wymiotów: RR=3,20 [95%CI: 0,14; 72,62], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,10; 0,25], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na).

W badaniu D'Haens 2001 parestezje raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych CyA i w grupie leczonych MPRED (RR=0,36 [95%CI: 0,02; 8,07], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,24; 0,10], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na).

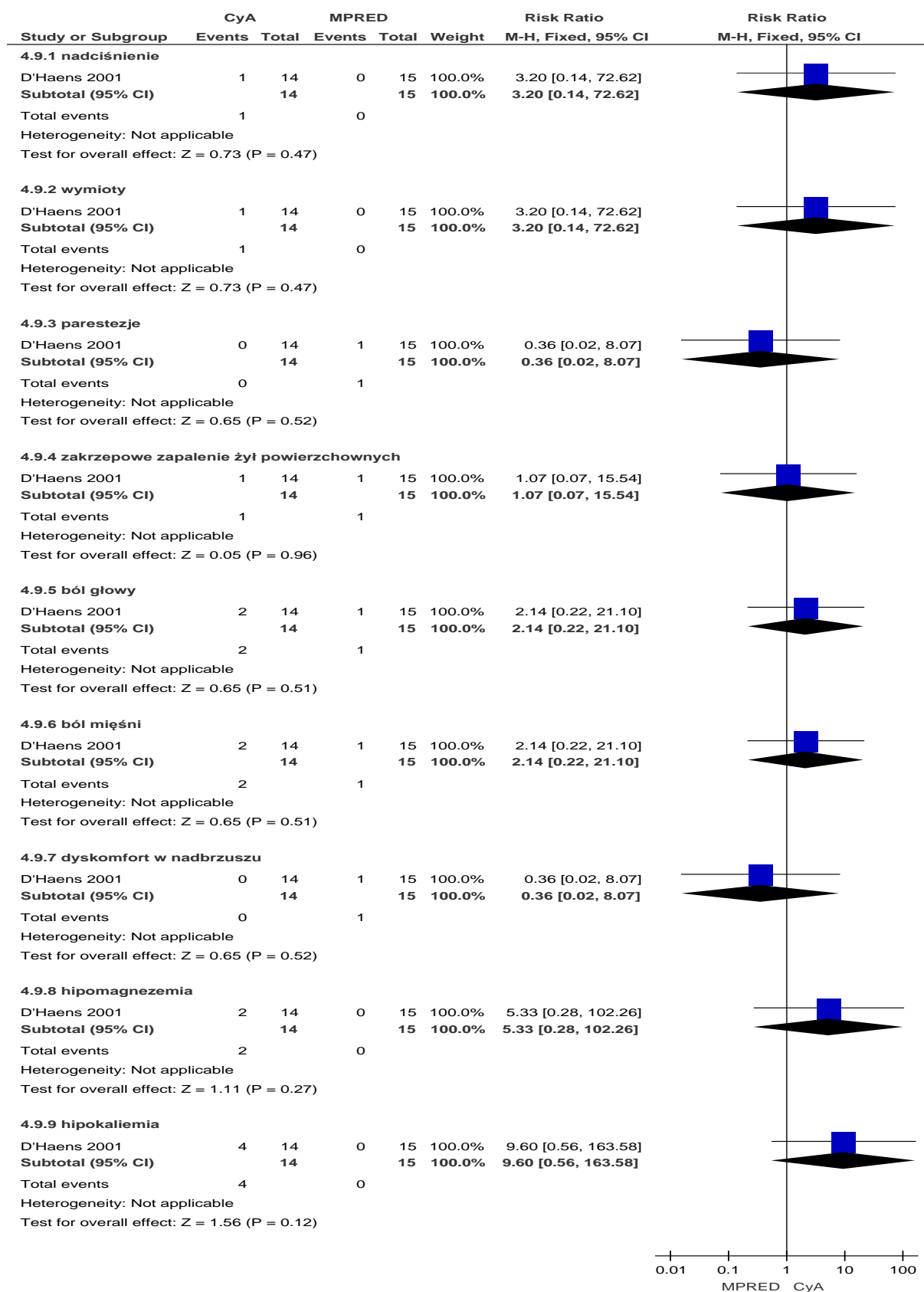
W badaniu D'Haens 2001 z porównywalną częstością w grupie leczonych CyA i w grupie leczonych MPRED raportowano również:

- zakrzepowe zapalenie żył głębokich: RR=1,07 [95%CI: 0,07; 15,54], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,18; 0,19], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;
- ból głowy: RR=2,14 [95%CI: 0,22; 21,10], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,15; 0,30], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;
- ból mięśni: RR=2,14 [95%CI: 0,22; 21,10], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,15; 0,30], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;
- dyskomfort w nadbrzuszu: RR=0,36 [95%CI: 0,02; 8,07], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,24; 0,10], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;
- hipomagnezemię: RR=5,33 [95%CI: 0,28; 102,26], p=ns; RD=0,14 [95%CI: -0,06; 0,35], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;
- hipokaliemię: RR=9,60 [95%CI: 0,56; 163,58], p=ns; RD=0,29 [95%CI: 0,04; 0,53], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;
- oraz wzrost stężenia kreatyniny o 10% i napady padaczkowe, które nie wystąpiły u żadnego chorego w badaniu.

**Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs PLA. Zdarzenia niepożądane. Badanie D'Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).**

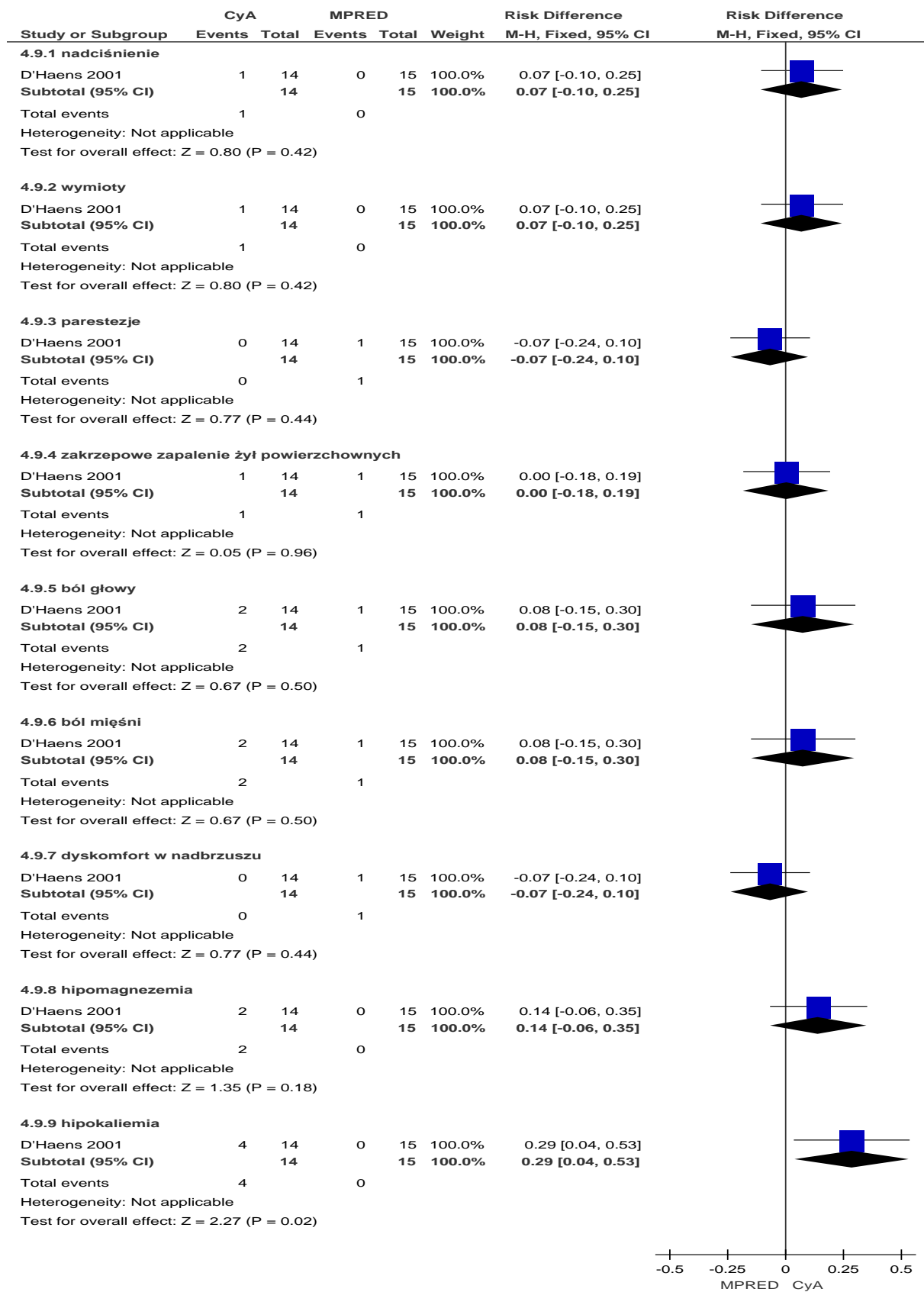
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
nadciśnienie	14/15	3,20 [0,14; 72,62]	ns	0,07 [-0,10; 0,25]	ns	na
wymioty	14/15	3,20 [0,14; 72,62]	ns	0,07 [-0,10; 0,25]	ns	na
parestezje	14/15	0,36 [0,02; 8,07]	ns	-0,07 [-0,24; 0,10]	ns	na
zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	14/15	1,07 [0,07; 15,54]	ns	0,005 [-0,18; 0,19]	ns	na
ból głowy	14/15	2,14 [0,22; 21,10]	ns	0,08 [-0,15; 0,30]	ns	na
ból mięśni	14/15	2,14 [0,22; 21,10]	ns	0,08 [-0,15; 0,30]	ns	na
dyskomfort w nadbrzuszu	14/15	0,36 [0,02; 8,07]	ns	-0,07 [-0,24; 0,10]	ns	na
hipomagnezemia	14/15	5,33 [0,28; 102,26]	ns	0,14 [-0,06; 0,35]	ns	na
hipokaliemia	14/15	9,60 [0,56; 163,58]	ns	0,29 [0,04; 0,53]	ns	na

Ryc. 41. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs MPRED. Zdarzenia niepożądane. Badanie D'Haens 2001 (RR).



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 4.34, df = 8 (P = 0.83), I<sup>2</sup> = 0%

Ryc. 42. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs MPRED. Zdarzenia niepożądane. Badanie D'Haens 2001 (RD).





### 6.2.2.2 Zdarzenia raportowane po fazie właściwej badania D’Haens 2001

Do zdarzeń niepożądanych raportowanych po fazie właściwej badania D’Haens 2001 należą: przerost dziąseł, ból głowy, nadciśnienie, drżenie, utrata włosów, które występowały odpowiednio u: 3 (20%), 3 (20%), 1 (7%), 1 (7%), 1 (7%) chorych leczonych CyA.

### 6.2.2.3 Badanie Lichtiger 1994 – obserwacja w całym okresie trwania badania

Nadciśnienie i wymioty występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych CyA i PLA w badaniu Lichtiger 1994 (nadciśnienie: RR=3,27 [95%CI: 0,44; 24,34], p=ns; RD=0,25 [95%CI: -0,10; 0,60], p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na; wymioty i nudności: RR=0,82 [95%CI: 0,06; 11,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,29; 0,25], p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na), podczas gdy parestezje raportowano z istotnie większą częstością w grupie leczonych CyA niż w grupie przyjmujących PLA (RR=7,50 [95%CI: 0,46; 123,17], p=ns; RD=0,36 [95%CI: 0,06; 0,67], p=0,01, NNH<sub>28dni</sub>=3 [95%CI: 2; 18]).

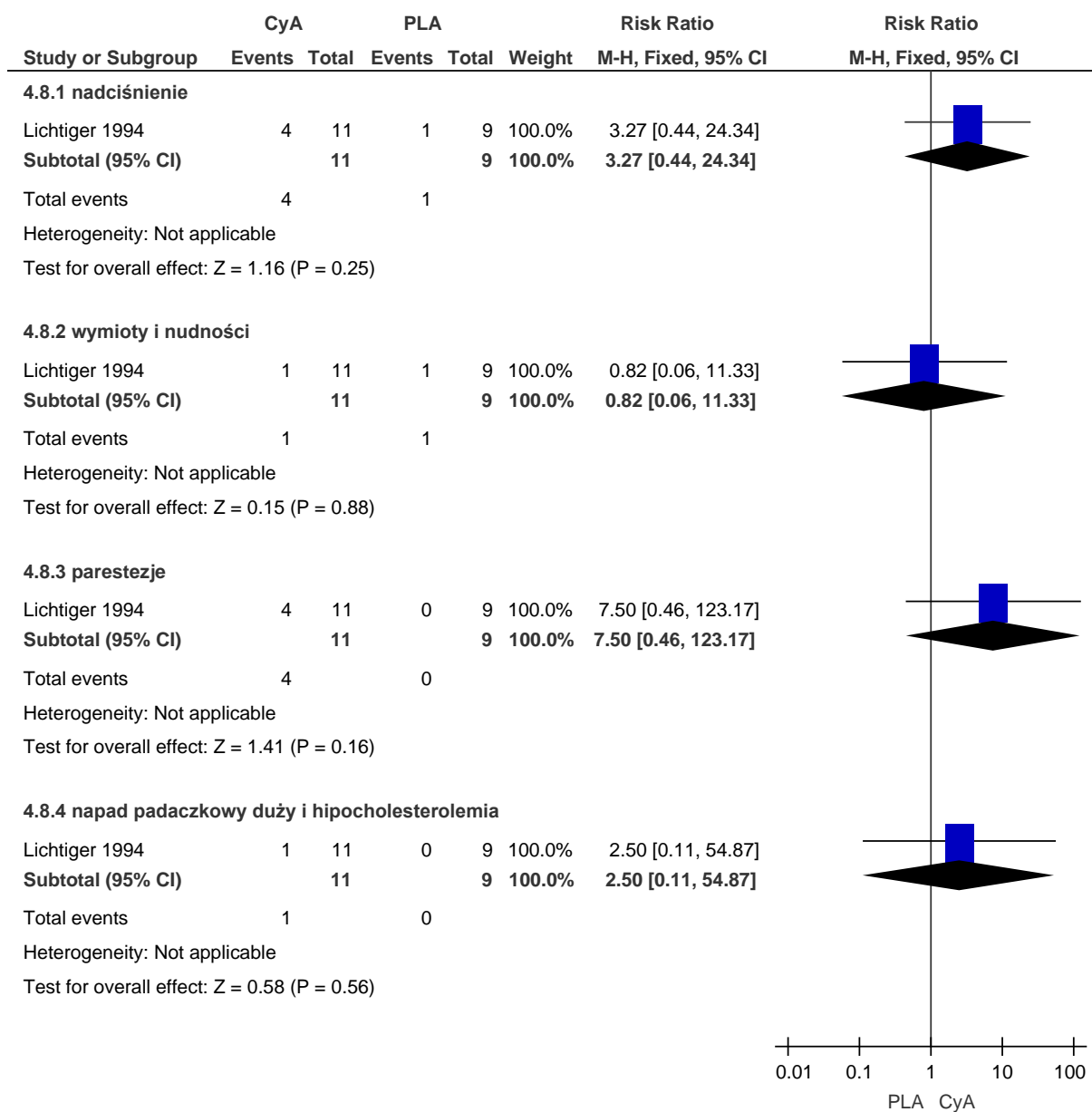
W badaniu Lichtiger 1994 napad padaczkowy duży i hipocholesterolemię raportowano jedynie u jednego chorego leczonego CyA i u żadnego chorego przyjmującego PLA – różnica nieistotna statystycznie (RR=2,50 [95%CI: 0,11; 54,87], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,14; 0,32], p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na).

W badaniu Lichtiger 1994 nie raportowano występowania neurotoksyczności lub hepatotoksyczności u żadnego chorego. W badaniu Lichtiger 1994 ból głowy był jedynym ZN u 2 chorych z grupy leczonych cyklosporyną (bez zaślepienia), którzy wcześniej randomizowani byli do grupy PLA (5 chorych).

**Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs PLA. Zdarzenia niepożądane. Badanie Lichtiger 1994 (28-dniowa obserwacja).**

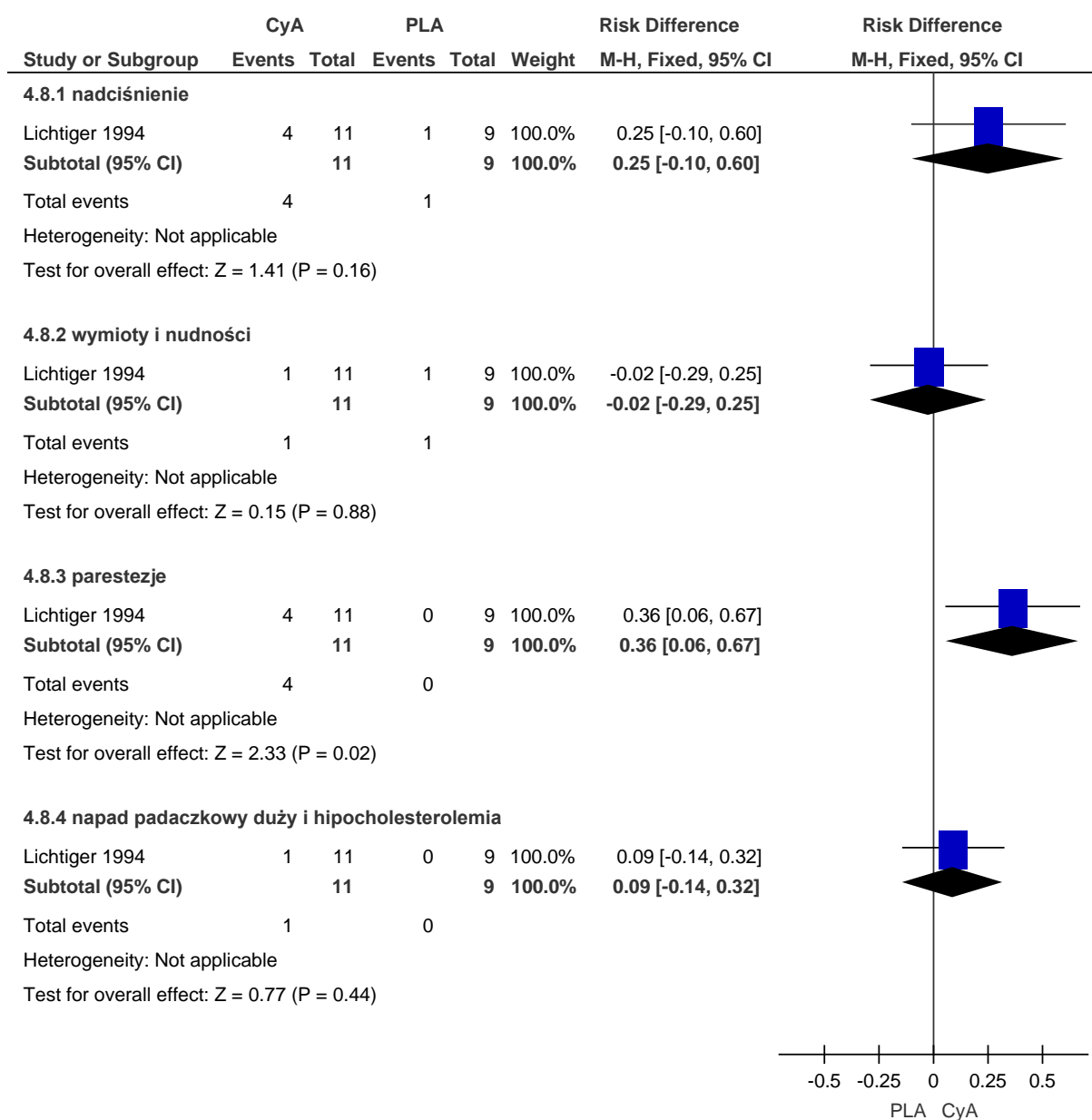
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
nadciśnienie	11/9	3,27 [0,44; 24,34]	ns	0,25 [-0,10; 0,60]	ns	na
wymioty i nudności	11/9	0,82 [0,06; 11,33]	ns	-0,02 [-0,29; 0,25]	ns	na
parestezje	11/9	7,50 [0,46; 123,17]	ns	0,36 [0,06; 0,67]	0,01	3 [2; 18]
napad padaczkowy duży i hipocholesterolemia	11/9	2,50 [0,11; 54,87]	ns	0,09 [-0,14; 0,32]	ns	na

**Ryc. 43. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs PLA. Zdarzenia niepożądane. Badanie Lichtiger 1994 (RR).**



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 1.34, df = 3 (P = 0.72), I<sup>2</sup> = 0%

Ryc. 44. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs PLA. Zdarzenia niepożądane. Badanie Lichtiger 1994 (RD).



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 4.02, df = 3 (P = 0.26), I<sup>2</sup> = 25.3%

## 7 Dodatkowe dowody naukowe

W wyniku przeglądu rejestrów badań klinicznych w toku (patrz rozdz. 13.4; stan na 02.09.2011 r.) i w wyniku przeglądu systematycznego (baza EMBASE) odnaleziono 2 badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury, bezpośrednio porównujące stosowanie infliksymabu i cyklosporyny u chorych z ciężką postacią WZJG – badanie CYSIF (badania ukończone; abstrakt konferencyjny Laharie 2011<sup>21</sup>) i badanie CONSTRUCT (badanie w toku; dostępny protokół z badania<sup>22</sup>).

W wyniku przeglądu rejestrów badań klinicznych w toku odnaleziono również 1 badanie (P04807AM3, badanie ukończone, dostępny abstrakt konferencyjny Panaccione 2011<sup>23</sup>), które nie może być ocenione pod kątem zgodności z kryteriami włączenia ze względu na ograniczone informacje dostępne w abstrakcie (patrz rozdz. 13.4).

Odnaleziony w wyniku przeglądu systematycznego abstrakt konferencyjny Overland 2011<sup>24</sup> dotyczy badania Florholmen 2011<sup>52</sup> opisanego w aneksie (patrz rozdz. 13.8).

Opis badania CYSIF i badania CONSTRUCT przedstawiono poniżej.

### 7.1 CYSIF

Badanie CYSIF (*Study Comparing Cyclosporine With Infliximab in Steroid-refractory Severe Attacks of Ulcerative Colitis*; NCT00542152) to wieloośrodkowe kontrolowane otwarte badanie kliniczne fazy IV z randomizacją i grupami równoległymi. 41 ośrodków badawczych znajdowało się w: Belgii, Finlandii, Francji, Włoszech i Hiszpanii (zgodnie z abstraktem konferencyjnym Laharie 2011 z kongresu *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* z 2011 r. do badania włączono chorych pomiędzy czerwcem 2007 r. a sierpniem 2010 r. w 29 ośrodkach badawczych). Okres włączenia do badania wyniósł 24 miesiące, a okres trwania badania – 27 miesięcy.

Celem badania CYSIF było porównanie skuteczności cyklosporyny (2 mg/kg m.c./d doustnie przez 7 dni,<sup>§§§§§</sup> następnie 4 mg/kg/d m.c. doustnie przez 3 miesiące) i infliksymabu (5 mg/kg m.c. w tyg. 0., 2. i 6.) u chorych z ciężkim rzutem WZJG opornym na leczenie sterydami (po 50 chorych w grupie; liczebność uzasadniono w abstrakcie Laharie 2011). U chorych z odpowiedzią kliniczną w dniu 7. zdefiniowaną jako ocena wg skali Lichtigera <10 i zmniejszenie co najmniej o 3 pkt. w odniesieniu do wartości początkowej, rozpoczęto leczenie azatiopryną w dawce dobowej 2,5 mg/kg m.c. i zmniejszono dawki sterydoterapii (zgodnie z ustalonym podejściem).

Do głównych ocenianych punktów końcowych należały: odpowiedź kliniczna w 7. dniu wg *the Lichtiger Index score* i remisja kliniczna w 98. dniu wg *the Mayo Disease Activity Index score*. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z niepowo-

---

<sup>§§§§§</sup> dawka dwa razy mniejsza niż we włączonych do analizy badaniach (D'Haens 2001 i Lichtiger 1994).

dzeniem leczenia zdefiniowanym jako: brak klinicznej odpowiedzi w dniu 7. lub brak remisji w dniu 98. (ocena łączna w skali Mayo  $\leq 2$  z żadnym wynikiem  $>1$ ; bez użycia sterydów), nawrót choroby (pomiędzy dniem 7. a 98.; utrzymany wzrost oceny wg skali Lichtigera prowadzący do zmiany leczenia), ciężkie zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zabieg kolektomii lub zgon w dniach 0-98. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: remisja kliniczna w dniu 98. (wg *the Mayo Disease Activity Index score*), odpowiedź na leczenie wg oceny endoskopowej, odsetek kolektomii, czas do wypisu ze szpitala, dawkowanie sterydów i bezpieczeństwo terapii.

Kryteria włączenia do badania były następujące:

- wiek  $>18$ . r.ż.;
- zdiagnozowane WZJG zgodnie z kryteriami Lennarda-Jonesa;
- zmiany powyżej odbytu w ocenie endoskopowej (co najmniej 15-centymetrowe);
- ciężki rzut WZJG z oceną wg skali Lichtigera  $>10$  pkt.;
- oporność na wysokie dawki sterydoterapii podawanej dożylnie ( $\geq 0,8$  mg/kg m.c./d metyloprednizolonu) przez co najmniej 5 dni;
- antykoncepcja stosowana w ciągu badania i co najmniej 3 miesiące po jego przerwaniu.

Do kryteriów wykluczenia z badania należały m.in.:

- wcześniejsze leczenie IFX lub CyA;
- leczenie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną rozpoczęte  $>4$  tyg. przed włączeniem do badania;
- wskazanie do zabiegu chirurgicznego;
- chroba Crohna;
- obecność *Clostridium difficile* w stolcu;
- niewydolność nerek, niekontrolowane nadciśnienie, niekontrolowane aktywne zakażenia wirusowe lub bakteryjne;
- czynna gruźlica;
- nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawno komórkowego skóry), przebyty zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca.

Badanie to zostało ukończone, ale nie ma jeszcze dostępnej publikacji z wynikami z tego badania.

Po wykonaniu analizy etapowej (ang. *interim analysis*, pierwotnie zaplanowanej dla 30 chorych leczonych IFX) autorzy zdecydowali o zwiększeniu liczby chorych zaplanowanych do włączenia do badania ze 100 do 116. **W momencie analizy nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania.** Ostatni chory będzie włączony do badania w dniu 98. od rozpoczęcia terapii w listopadzie 2010 r.

W dostępnym abstrakcie autorzy nie odnieśli się do skuteczności ocenianych leków.

## 7.2 CONSTRUCT

Badanie CONSTRUCT (*COmparison of iNfliximab and ciclosporin in STeroid Resistant Ulcerative Colitis: a Trial*; ISRCTN22663589) to wieloośrodkowe (40 ośrodków w Wielkiej Brytanii), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Badanie jest w toku i dostępny jest jedynie protokół z badania. Okres obserwacji wynosi 2 lata, z możliwością jej przedłużenia (co 12 miesięcy) o kolejne 8 lat za zgodą chorego.

Celem badania była ocena skuteczności terapii i kosztów-użyteczności IFX w porównaniu z CyA w ciężkim rzucie WZJG opornego na sterydoterapię u chorych ze zdiagnozowanym WZJG (ocena histologiczna), z jego ciężką postacią (ocena na podstawie sigmoidoskopii, zgodnie z kryteriami Truelove'a i Wittsa) po 3 dniach podania hydrokortyzonu dożylnie. Do kryteriów wykluczenia z badania należą m.in.: wiek <18. r.ż., leczenie IFX lub CyA w ciągu 3 miesięcy przed przyjęciem do szpitala i obecność *Clostridium difficile* w stolcu. Docelowa populacja to 480 chorych, po 240 w każdym ramieniu. Chorzy randomizowani do grupy leczonych IFX (w dawce 5 mg/kg m.c. w pojedynczej infuzji w tyg. 0., 2. i 6., a następnie co 8 tyg. do 6 miesięcy) lub CyA (2 mg/kg m.c.\*\*\*\*\* przez 7 dni, następnie CyA w podaniu doustnym w dawce 8 mg/kg m.c. przez 3 miesiące).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była jakość życia mierzona w 3., 6. i 24. miesiącu (przy użyciu kwestionariusza specyficznego dla choroby – *UK-Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* oraz kwestionariuszy generycznych – *the 12-item short form health survey*, SF-12 i *EuroQoL*, EQ-5D). Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały m.in.: pilna i planowa kolektomia (do 2 i 10 lat od przyjęcia do szpitala), leczenie podtrzymujące (np. sterydoterapia, azatiopryna), zgony (do 2 i 10 lat obserwacji), przeżycie skorygowane o jakość, aktywność choroby, ponowne przyjęcie do szpitala, w tym z przyczyn niezwiązanych z WZJG, całkowite koszty leczenia NHS (do 2 lat obserwacji), koszty ponoszone przez chorego (do 2 lat obserwacji).

Badanie jest w toku, przewidywana data ukończenia badania to 31 sierpnia 2012 r.

---

\*\*\*\*\* dawka dwa razy mniejsza niż we włączonych do analizy badaniach (D'Haens 2001 i Lichtiger 1994).

## 8 Porównanie pośrednie

Raport dla analizowanego problemu decyzyjnego został przygotowany przez producenta leku w 2007 roku dla NICE (*Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis*).<sup>25</sup> Analiza weryfikacyjna dla złożonej dokumentacji jest dostępna na stronie <http://www.hta.ac.uk> i została opracowana przez *Evidence Review Group* w ramach *NHS R&D HTA Programme* na zlecenie NICE (data publikacji: czerwiec 2008 r.).<sup>26</sup>

Do raportu producenta leku włączono te same badania, co do niniejszej analizy (z wyjątkiem publikacji Gustavsson 2010, stanowiącej analizę retrospektywną chorych z badania Jarnerot 2005, która została opublikowana po zakończeniu raportu).

Celem analizy było określenie sukcesu terapeutycznego jakim jest uniknięcie lub opóźnienie zabiegu chirurgicznego (kolektomii) w docelowej populacji (hospitalizowani chorzy z ciężkimi zaostrzeniami WZJG).

W analizie szacowano odsetek kolektomii (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Jarnerot 2005). Jest to jedyny punkt końcowy raportowany we wszystkich włączonych do raportu badaniach. Występowanie kolektomii analizowane jest w krótkim okresie w 4 badaniach oraz w długim okresie (do 1 roku) w jednym badaniu dla IFX i w jednym dla CyA.

Pomimo heterogeniczności (różnice w: liczebności i charakterystyce analizowanej populacji, długości obserwacji chorych, analizowanych interwencjach – 2 badania dla IFX i dwa dla CyA – oraz komparatorach – w 3 badaniach – PLA, a w jednym – MPRED) i małej liczby włączonych badań, wykonano porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej (ang. *mixed treatment comparison*, MTC). Należy zauważyć, że wyniki pochodzą z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, charakteryzujących się wysoką jakością wg oceny Jadad (patrz rozdz. 4.2.1.1), niemniej dotyczą bardzo wąskiej populacji (mała liczebność próby), co może obniżyć ich wiarygodność. Pomimo ograniczeń NICE zaakceptował podejście oparte na MTC i niepewność oszacowań.



Z względu na włączenie do raportu producenta złożonego do NICE tych samych badań, co w niniejszej analizie, poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w raporcie a następnie opublikowane w *European Journal of Health Economics* w 2011.<sup>27</sup>

Odsetki kolektomii analizowano w trzech przedziałach czasowych: od 0 do 3 miesięcy, od 3 do 12 miesięcy i od 0 do 12 miesięcy od podania leku. Taka forma analizy daje możliwość oceny skuteczności (krótko- i długoterminowej, co zostało wykorzystane w modelu ekonomicznym przez producenta leku. Podejście to zostało zweryfikowane na zlecenie NICE i pomimo zidentyfikowanych ograniczeń, infliksymab uzyskał pozytywną rekomendację stosowania w ciężkim rzucie choroby.

Do analizy włączono 2 RCT dla IFX – badanie Jarnerot 2005 i Sands 2001 (w obydwu IFX w porównaniu z PLA; liczba chorych nie była duża – 33 chorych w grupie IFX i 24 w grupie PLA) oraz 2 RCT dla CyA – badanie D’Haens 2001 (w porównaniu z MPRED – randomizowano po 15 chorych do grup) i badanie Lichtiger 1994 (CyA w porównaniu z PLA, 11 vs 9 chorych). Obydwa badania RCT dla IFX były przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupami równoległymi i dotyczyły porównania IFX z PLA u chorych z ciężkim WZJG nieodpowiadającym na sterydy. W obydwu badaniach raportowano problemy z wolną rekrutacją chorych, co doprowadziło do wcześniejszego niż planowane przerwania naboru chorych. Badania D’Haens 2001 i Lichtiger 1994 również były przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i dotyczyły chorych z ciężką postacią WZJG. Badania: Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994 i D’Haens 2001 zostały opisane w rozdz. 4.2.

Wyniki oceny skuteczności wykorzystane do analizy typu MTC zostały zebrane w poniższej tabeli. Dane nieopublikowane dla rocznego horyzontu czasowego w badaniu Jarnerot 2005 uzyskano w wyniku konsultacji z autorami badania (dane wewnętrzne MSD).

**Tab. 50. Odsetek kolektomii we włączonych RCT, n/N (%).**

Interwencja	PLA lub sterydy	IFX	CyA
<b>0-3 m-ce</b>			
Jarnerot 2005	14/21 (67)	7/24 (29)	-
Sands 2001	3/3 (100)	0/3 (0)	-
Lichtiger 1994	4/9 (44)	-	3/11 (27)
D’Haens 2001*	3/15 (20)	-	3/14 (21)
<b>0-12 m-cy</b>			
Jarnerot 2005	<u>15/21 (71)**</u>	<u>10/24 (42)**</u>	-
D’Haens 2001	6/15 (40)	-	5/14 (36)
<b>3-12 m-cy</b>			
Jarnerot 2005	<u>1/7 (14)**</u>	<u>3/17 (18)**</u>	-
D’Haens 2001#	3/12 (25)	-	2/11 (1)

\* w okresie do 6 m-cy;

\*\* dane uzyskane w wyniku konsultacji z autorami badania Jarnerot 2005 (dane nieopublikowane);

# powyżej 6 m-cy.



Jako ograniczenia wykonanego porównania pośredniego autorzy raportu wymieniają niepewność oszacowanych wyników z powodu małego rozmiaru próby w okresie 3-12 m-cy (co wpływa na przedziały ufności uzyskanych wyników) oraz ze względu na różnice w metodyce włączonych badań. W badaniach: Jarnerot 2005, Sands 2001 i Lichtiger 1994 komparator stanowiło PLA, podczas gdy w badaniu D'Haens 2001 komparatorem były sterydy podawane dożylnie.

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa na podstawie badań RCT z powodu innych punktów końcowych raportowanych w badaniach dla IFX i dla CyA.

Według autorów analizy weryfikacyjnej opracowanej przez *Evidence Review Group* głównym ograniczeniem powyżej opisanego raportu Schering-Plough jest włączenie badania D'Haens 2001 (w badaniu tym brak jest informacji o stosowaniu wcześniej leczenia standardowego, w tym glikokortykosteroidów podawanych dożylnie). Włączenie tego badania do analizy może prowadzić do niedoszacowania skuteczności CyA, a przeszacowania skuteczności IFX w analizie MTC. Z tego powodu wykonano ponownie analizę MTC i porównano wyniki z analizą Wnioskodawcy w przypadku wykluczenia badania D'Haens 2001 (wyniki w poniższych tabelach; dla okresu 0- 12 m-cy brak jest wyników z badań: Sands 2001 i Lichtiger 1994). Wykluczenie z analizy badania D'Haens 2001 powoduje zmniejszenie oszacowanego odsetka występowania kolektomii dla CyA (z 0,58 do 0,48). Wykluczenie badania D'Haens 2001 z analizy MTC prowadzi do braku współczynników dla okresu 3-12 miesięcy, jako że jest to jedyne badanie dotyczące tego okresu dla CyA. Autorzy raportu oceniającego proponują włączenie wyników badania D'Haens 2001 do analizy MTC jako analizę wrażliwości. Wykluczenie z analizy MTC badania D'Haens 2001 powoduje zmniejszenie współczynnika OR (oraz poszerzenie przedziału ufności) dla porównania CyA z PLA/MPRED.

**Tab. 51. Wyniki dla zabiegu kolektomii w okresie 0-3 miesiące (Bryan 2010).**

Interwencja	Jarnerot 2005	Sands 2001	Lichtiger 1994	D'Haens 2001	Prawdopodobieństwo kolektomii	
					MTC z D'Haens 2001	MTC bez D'Haens 2001
współczynniki surowe (%) [95%CI]						
IFX	7/24 (0,29) [0,15; 0,49]	0/3 (0,0) [0,0; 0,56]			(0,23) [0,05; 0,56]	(0,24) [0,05; 0,56]
CyA			3/11 (0,27) [0,10; 0,57]	3/14 (0,21) [0,08; 0,48]	(0,58) [0,22; 0,88]	(0,48) [0,09; 0,89]
PLA/MPRED	14/21 (0,67) [0,45; 0,83]	3/3 (1,0) [0,44; 1,0]	4/9 (0,44) [0,19; 0,73]	3/15 (0,20) [0,07; 0,45]	(0,67) [0,46; 0,85]	(0,67) [0,46; 0,85]
iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> , OR) [95%CI]						
IFX vs PLA	0,21 [0,06; 0,73]*	0*			0,13 [0,03; 0,44]	0,13 [0,03; 0,44]
CyA vs PLA/MPRED			0,47 [0,07; 3,04]**	1,09 [0,18; 6,58]	0,70 [0,18; 2,69]	0,43 [0,06; 3,1]

\* wynik metaanalizy badania Jarnerot 2005 i Sands 2001, dostarczony przez producenta leku w odpowiedzi na prośbę o dodatkowe informacje; OR (dla modelu efektów stałych)=0,16 [95%CI: 0,05; 0,53], OR (dla modelu efektów losowych)=0,16 [95%CI: 0,04; 0,66];

\*\* równoważne RR=0,61 [0,18; 2,1].

**Tab. 52. Wyniki dla zabiegu kolektomii w okresie 0-12 miesięcy (Bryan 2010).**

Interwencja	Jarnerot 2005	D'Haens 2001
współczynniki surowe (%) [95%CI]		
IFX	10/24 (0,42) [0,25; 0,61]	
CyA		5/14 (0,36) [0,16; 0,61]
PLA/MPRED	15/21 (0,71) [0,5; 0,86]	6/15 (0,40) [0,2; 0,64]
iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> , OR) [95%CI]		
IFX vs PLA	0,29 [0,08; 0,99]	
CyA vs PLA/MPRED		0,83 [0,19; 3,75]

**Tab. 53. Wyniki dla zabiegu kolektomii w okresie 3-12 miesięcy (Bryan 2010).**

Interwencja	Jarnerot 2005	D'Haens 2001	MTC
współczynniki surowe (%) [95%CI]			
IFX	3/17 (0,18) [0,06; 0,41]		(0,27) [0,00; 0,92]
CyA		3/11 (0,27) [0,10; 0,57]	(0,18) [0,00; 0,70]
PLA/MPRED	1/7 (0,14) [0,03; 0,51]	3/12 (0,25) [0,09; 0,53]	(0,14) [0,00; 0,47]
iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> , OR) [95%CI]			
IFX vs PLA	1,3 [0,11; 15,0]		1,8 (0,13; 57)
CyA vs PLA/MPRED		1,1 [0,18; 7,2]	1,1 (0,15; 8,5)

Stwierdzono, że sposób przeprowadzenia przeglądu był właściwy, z wyjątkiem prowadzenia ekstrakcji danych przez jedynie 1 osobę. Głównym problemem była jakość wyników uzyskanych w analizie MTC (istotna heterogeniczność wyników na podstawie małej liczby badań RTC). Nawet przy włączeniu badania D'Haens 2001, całkowita liczba analizowanych chorych wyniosła 100 (27 w grupie IFX w dawce 5 mg/kg m.c., 25 w grupie CyA, 33 w grupie PLA i 15 w grupie sterydów podawanych dożylnie). Z powodu tych ograniczeń wyniki analizy MTC należy interpretować z ostrożnością.

Należy podkreślić, że wskazane ograniczenia wynikają z bardzo specyficznego problemu decyzyjnego (docelowa populacja zawężona do hospitalizowanych chorych z ciężkim rzutem WZJG, niedostatecznie reagujących na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy) i bardzo ograniczonej liczby dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności (badania RCT). Mając na uwadze długofalowe porównanie skutków leczenia IFX i CyA, jedyną możliwością było włączenie badania D'Haens 2001 pomimo związanych z tym ograniczeń (docelowej populacji chorych i analizowanego komparatora).

## 9 Ograniczenia

W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego podstawowym ograniczeniem jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących infliksymab z cyklosporyną w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu włączono do analizy dwa badania randomizowane dla infliksymabu w porównaniu z placebo i jedno badanie randomizowane dla porównania CyA z PLA. Kryteria włączenia w odniesieniu do badań dla cyklosporyny zostały wtórnie zmienione z powodu małej ilości odnalezionych badań dla cyklosporyny – 1 badanie – i krótkiego okresu obserwacji w tym badaniu (faza właściwa trwała 14 dni, a faza przedłużonej obserwacji trwała kolejne 14 dni). Zgodnie z rozszerzonymi kryteriami włączenia, do analizy kwalifikowały się badania dla cyklosporyny, w których analizowano chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu WZJG, ale brak jest w nich informacji o stosowaniu wcześniej leczenia standardowego, w tym glikokortykosteroidów podawanych dożylnie. W wyniku zmiany kryteriów włączenia, do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania CyA z MPRED.

Badania dla infliksymabu – Jarnerot 2005 i Sands 2001 – były wieloośrodkowymi międzynarodowymi badaniami klinicznymi, a badania dla cyklosporyny były badaniami przeprowadzonymi w jednym kraju (badanie D’Haens 2001 dot. 1 ośrodka w Belgii, a badanie Lichtiger 1994 dot. 2 ośrodków w USA). Wszystkie badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby.

Ograniczeniem włączonych do analizy badań jest analizowanie małej liczebnie populacji – łącznie 32 chorych dostawało infliksymab (z tego 27 IFX w dawce 5 mg/kg m.c.), 26 cyklosporynę (w tym 1 chory, który został wykluczony z analizy w drugim dniu badania D’Haens 2001), 33 placebo i 15 metyloprednizolon. Mała liczebność populacji wynika z bardzo specyficznego problemu decyzyjnego – docelowa populacja zawężona została do chorych hospitalizowanych, z ciężkim rzutem choroby oraz niedostatecznie reagujących na leczenie standardowe.

Należy zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji w fazie właściwej przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby we włączonych do analizy badaniach (od 8 dni w badaniu D’Haens 2001 do 3 miesięcy w badaniu Jarnerot 2005).

Głównym ograniczeniem badań RCT włączonych do analizy, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w docelowej populacji, jest ocena pojedynczego podania leku, niezgodna z Charakterystyką Produktu. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego<sup>15</sup> podanie infliksymabu (w dawce 5 mg/kg m.c.) należy powtórzyć po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania, a następnie dodatkowe infuzje leku podawać co

8 tygodni. Z powodu oceny pojedynczego podania leku we włączonych badaniach RCT (oraz z powodu krótkiego okresu obserwacji) możliwość wnioskowania o wynikach leczenia przewlekłego infliksymabem jest ograniczona.

Poza badaniami odszukanymi w wyniku przeglądu systematycznego, odnaleziono również badanie Florholmen 2011 dotyczące porównania infliksymabu w skojarzeniu z prednizolonem i.v. z prednizolonem i.v. w monoterapii u chorych z ciężkim WZJG o przebiegu piorunującym nieodpowiadających na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami i.v. (po 13 chorych). Z powodu nieopublikowanego charakteru tego badania w momencie przeglądu, nie włączono go do analizy (w tym do porównania pośredniego; wyniki i opis badania są dostępne w aneksie – patrz rozdz. 13.8).

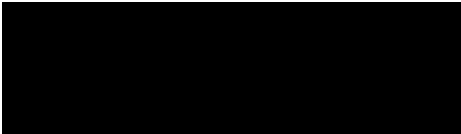
Zidentyfikowano 2 nieopublikowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury, bezpośrednio porównujące stosowanie infliksymabu i cyklosporyny u chorych z ciężką postacią WZJG – badanie CYSIF (badania ukończone; dostępny jest abstrakt konferencyjny, w którym nie odniesiono się do skuteczności ocenianych leków) i badanie CONSTRUCT (badanie w toku, ukończenie badania planowane na sierpień 2012 r.).

Badania zakwalifikowane do analizy charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością. Ocena jakości dowodów wyniosła średnio 4,25 pkt. (najwięcej pkt. uzyskało badanie Jarnerot 2005 – 5 pkt., pozostałe badania oceniono na 4 pkt. każde). Krytyczna ocena badania wynika z braku szczegółowego opisu metody randomizacji (z wyjątkiem badania Jarnerot 2005). Nie obniżono oceny ze względu na brak jednoznacznej informacji o liczbie chorych, którzy przerwali leczenie lub zostali wykluczeni z badania, ponieważ na podstawie opisu wyników można wnioskować o liczbie chorych, którzy ukończyli badania.

We włączonych do analizy badaniach stwierdzono, że punkty końcowe analizowano zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Jednakże wyniki przedstawiono również w innych grupach (np. ze względu na ciężkość stanu zapalnego w badaniu Jarnerot 2005, łącznie dla chorych leczonych infliksymabem i placebo) i u chorych po zmianie leczenia (w badaniach D’Haens 2001 i Lichtiger 1994) oraz w okresie po fazie właściwej badania przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby.

Obserwacja w fazie właściwej badań, przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, była krótka (8 dni w badaniu D’Haens 2001, 14 dni w badaniu Sands 2001 i badaniu Lichtiger 1994 oraz 3 miesiące w badaniu Jarnerot 2005).

Ograniczeniem analizy są przyjęte założenia w przypadku braku wskazania w badaniach okresu, w którym oceniono dany punkt końcowy – głównie w przypadku oceny bezpieczeństwa terapii (w takim przypadku przyjmowano, że wyniki te dotyczą całego okresu badania), ale również w przypadku oceny skuteczności (np. w przypadku zabiegu kolektomii u chorego, który odpowiedział na leczenie CyA w badaniu Lichtiger 1994 i u które-



---

go wykonano zabieg kolektomii bez wskazania momentu jego wykonania, przyjęto za okres obserwacji pierwsze 14 dni badania).

W badaniu Lichtiger 1994 brak jest informacji o całkowitej długości obserwacji chorych – z opisu badania wynika jedynie, że było to co najmniej 28 dni (przyjęto 28 dni).

W przypadku analizowania wyników badania D’Haens 2001, założono, że wyniki przedstawiono w badaniu dla 14 chorych w grupie leczonych CyA. Do grupy leczonych CyA randomizowano 15 chorych, ale jeden chory w tej grupie został wykluczony z badania w 2. dniu z powodu wykrycia w kale toksyn *Clostridium difficile*. Liczba wykonanych kolektomii w ciągu pierwszych 8 dni badania w badaniu D’Haens 2001 nie była jasno opisana – przyjęto liczbę kolektomii, które wykonano krótko po początkowej fazie badania, co odpowiadało liczbie przyjętej w raporcie złożonym do NICE (patrz rozdz. 8).

We włączonych do analizy badaniach oceniano inne/inaczej zdefiniowane pierwszorzędowe punkty końcowe (patrz rozdz. 4.2.1.4). W analizowanych publikacjach z badań klinicznych brak jest szczegółowych informacji o jakości życia zależnej od zdrowia i długości pobytu w szpitalu.

W badaniu Jarnerot 2005 punkty oceny bezpieczeństwa zdefiniowano jako skutki uboczne (ang. *side effects*), a jako zdarzenia niepożądane w badaniach: Sands 2001 (ang. *adverse experience*), D’Haens 2001 i Lichtiger 1994 (ang. *adverse effects*). W raporcie założono, że niezależnie od użytego w badaniach określenia w języku angielskim są to zdarzenia niepożądane.

Z powodu braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie infliksymabu ze stosowaniem cyklosporyny w ciężkim rzucie WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego, wyniki przedstawiono oddzielnie dla porównania infliksymabu z placebo i cyklosporyny z placebo lub metyloprednizolonem.

Przeprowadzenie metaanalizy wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu było niemożliwe z powodu różnych punktów końcowych ocenianych w badaniu Jarnerot 2005 i badaniu Sands 2001. Do punktów końcowych ocenianych w obydwu badaniach należały jedynie: liczba zgonów (w obydwu badaniach nie wystąpił żaden zgon w analizowanych grupach) i liczba zabiegów kolektomii. W przypadku porównania odsetka zabiegów kolektomii wykazano istotną heterogeniczność wyników. Z powodu wykrytej heterogeniczności zdecydowano się na niemetaanalizowanie wyników badań Jarnerot 2005 i Sands 2001 i przedstawienie ich osobno. W przypadku cyklosporyny nie przeprowadzono metaanalizy wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa (pomimo że w obydwu badaniach oceniano odpowiedź na leczenie, zabieg kolektomii, nadciśnienie, wymioty i parestezje) z powodu innych komparatorów dla cyklosporyny w badaniach włączonych do analizy. W badaniu Lichtiger 1994 cyklosporynę porównywano z placebo, a w badaniu D’Haens 2001 cyklosporyna została porównana z metyloprednizolonem.

[Redacted text block]

## 10 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach medycznych baz danych: MEDLINE, EMBASE oraz *the Cochrane Library*. Korzystano również z *Centre for Reviews and Dissemination* i referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 31.08.2011 r. (baza MEDLINE do 30.08.2011 r.) zidentyfikowano 2 badania randomizowane dla infliksymabu w porównaniu z placebo (w sumie 3 publikacje, N=51) i 1 badanie z randomizacją dla cyklosporyny w porównaniu z placebo (1 publikacja, N=20) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W wyniku wtórnego rozszerzenia kryteriów włączenia dla cyklosporyny, włączono do analizy jedno badanie dla porównania cyklosporyny z metyloprednizolonem u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu WZJG (1 publikacja, N=30).

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego jest wysoka (w przypadku porównania infliksymabu z placebo oceniona średnio na 4,5 pkt., a w przypadku porównania cyklosporyny z placebo/metyloprednizolonem oceniana średnio na 4 pkt. w skali Jadad; krytyczna ocena badania wynika z braku szczegółowego opisu metody randomizacji, z wyjątkiem badania Jarnerot 2005, które uzyskało maksymalną ocenę).

Skuteczność infliksymabu oceniono na podstawie badania Sands 2001, badania Jarnerot 2005 oraz publikacji Gustavsson 2010 z 3-letniej obserwacji chorych z tego badania. Infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. był bardziej skuteczny od placebo w odniesieniu do odsetka odpowiedzi w badaniu Sands 2001 (istotność statystyczną wyniku wykazano w przypadku parametru RD: RD=0,67 [95%CI: 0,09; 1,24], p=0,02, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 11])<sup>+++++</sup> oraz związany był z rzadszym wykonywaniem zabiegów kolektomii u chorych w badaniu Sands 2001 (wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD: RD=-1,00 [95%CI: -1,46; -0,54], p=0,00002, NNT<sub>14dni</sub>=1 [95%CI: 1; 2]) i badaniu Jarnerot 2005 (RR=0,44 [95%CI: 0,22; 0,87], p=0,02; RD=-0,37 [95%CI: -0,65; -0,10], p=0,007, NNT<sub>3m-ce</sub>=3 [95%CI: 2; 10]). Odsetek kolektomii był istotnie statystycznie mniejszy w odniesieniu do parametru RD w grupie leczonych infliksymabem także w podgrupie chorych z badania Jarnerot 2005, z mniej nasiloną postacią choroby zgodnie ze skalą Seo

---

<sup>+++++</sup> Odpowiedź kliniczną zdefiniowano w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa jako ocenę <10 i zmniejszenie oceny o 5-punktów w porównaniu do wartości początkowej.



(RD=-0,63 [95%CI: -0,97; -0,28], p=0,0004, NNT<sub>3m-ce</sub>=2 [95%CI: 2; 4]). Wyniki analizy regresji dla odsetka kolektomii skorygowanej o czynniki zakłócające (wcześniej rozpoznane WZJG lub pierwszy rzut WZJG, płeć chorych oraz stopień ciężkości zapalenia ocenionego podczas kolonoskopii w momencie rozpoczęcia badania) również wskazywały na przewagę infliksymabu w badaniu Jarnerot 2005. W badaniu Sands 2001 istotność statystyczną wyniku na korzyść infliksymabu w odniesieniu do parametru RD wykazano dla nieplanowanego zabiegu kolektomii jako składowej niepowodzenia leczenia (RD=-0,67 [95%CI: -1,24; -0,09], p=0,02, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 11]). Pozostałe punkty oceny skuteczności (w tym: inne składowe niepowodzenia leczenia w badaniu Sands 2001, zabieg kolektomii w innych podgrupach chorych z badania Jarnerot 2005: z ciężkim i umiarkowanie ciężkim stanem zapalnym przy włączeniu do badania oraz z dodatnim wynikiem w skali *fulminant colitis index*, całkowita remisja choroby w badaniu Jarnerot 2005) nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. W obydwu badaniach nie raportowano zgonu u żadnego chorego. Jakość życia zależną od zdrowia oceniono u chorych z badania Jarnerot 2005 po okresie 3 lat (analiza retrospektywna na podstawie publikacji Gustavsson 2010) – nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w ocenie wg kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form-36 Health Status Survey*) i SHS (ang. *Short Health Scale*). W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa, infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. i placebo charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa (a w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji lub jej przedłużenia wykazano istotność statystyczną wyniku w odniesieniu do parametru RD na korzyść infliksymabu: RD=-0,67 [95%CI: -1,24; -0,09], p=0,02 – badanie Sands 2001). Z porównywalną częstością w analizowanych grupach raportowano zdarzenia niepożądane: związane z leczeniem, występujące po infuzji leku oraz powodujące przerwanie leczenia (badanie Sands 2001) oraz występowanie wysypki i bólu stawów (badanie Jarnerot 2005). U chorych z badania Jarnerot 2005 w okresie od 3 m-cy do 3. roku włącznie nie obserwowano zakażeń oportunistycznych, gruźlicy lub choroby rozrostowej (publikacja Gustavsson 2010).

W aneksie do analizy przedstawiono również wyniki jednoośrodkowego, randomizowanego badania Florholmen 2011 (badanie przeprowadzone bez zaślepienia),<sup>52</sup> dotyczącego porównania infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w skojarzeniu z prednizolonem i.v. w porównaniu z prednizolonem w monoterapii u chorych z ciężkim WZJG o przebiegu piorunującym nieodpowiadających na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami i.v., spełniającego kryteria włączenia do analizy (N=26). Badanie zostało odnalezione po dacie odcięcia przeglądu systematycznego i nie zostało uwzględnione w części właściwej opracowania. Odpowiedź na leczenie lub poprawa kliniczna występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych infliksymabem w skojarzeniu z prednizolonem niż w grupie otrzymujących prednizolon w monoterapii (czyli zmniejszenie oceny aktywności choroby wg skali *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*; RR=3,86 [95%CI: 1,55; 9,61], p=0,004; RD=0,77 [95%CI: 0,52; 1,02], p<0,00001, NNT<sub>7dni</sub>=2 [95%CI: 1; 2]), a potrzeba wykonania kolektomii oceniona w pierwszym tygodniu badania była istotnie

statystycznie mniejsza w grupie leczonych infliksymabem w skojarzeniu z prednizololem niż w grupie chorych bez aktywnego leczenia. W badaniu ryzyko kolektomii zmniejszyło się o 95% w grupie leczonych infliksymabem w skojarzeniu z prednizolem w porównaniu do grupy leczonych prednizolem w monoterapii (RR=0,05 [95%CI: 0,003; 0,74], p=0,03; RD=-0,77 [95%CI: -1,02; -0,52], p<0,00001, NNT<sub>7dni</sub>=2 [95%CI: 1; 2]).

Według autorów badania Jarnerot 2005 infliksymab może być uznany za bezpieczną i skuteczną terapię ratującą u chorych z ciężkim rzutem postaci WZJG od ciężkiej do umiarkowanej. Autorzy publikacji Gustavsson 2010, dotyczącej chorych z badania Jarnerot 2005 wnioskuje, iż różnica w odniesieniu do liczby zabiegów kolektomii pozostaje na korzyść infliksymabu w porównaniu z placebo podczas długofalowej obserwacji (korzyść ta wynika z różnicy w liczbie wykonanych kolektomii w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia). Zdarzenia niepożądane występujące ze zbliżoną częstością w obydwu grupach raportowano w ciągu 3 m-cy od podania infliksymabu. Autorzy publikacji gustavsson 2010 wnioskuje, że zdarzenia niepożądane obserwowane w długofalowym okresie obserwacji mogą być związane z wcześniejszym zabiegiem kolektomii.

Profil bezpieczeństwa infliksymabu jest dobrze poznany i był przedmiotem licznych badań, w tym przeglądów i metaanaliz w różnych wskazaniach terapeutycznych.<sup>28,29,30</sup> Od wprowadzenia do obrotu infliksymabu minęło ponad 10 lat.\*\*\*\*\* W opracowaniu Huang 2011,<sup>31</sup> dotyczącym stosowania anty-TNF we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, przedstawiono wyniki badań klinicznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii. Zdarzenia niepożądane raportowano u 77,4% chorych leczonych anty-TNF, a ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 13,3% chorych otrzymujących to leczenie. Wśród zdarzeń niepożądanych raportowano: ból brzucha, nudności, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie płuc, posocznica, gruźlica, toczeń polekowy, nowotwór. Rzadko raportowano występowanie nowotworów złośliwych u chorych leczonych anty-TNF. Leczenie anty-TNF jest ogólnie dobrze tolerowane, jednakże uzasadnione jest monitorowanie takich zdarzeń niepożądanych, jak: zakażenia, reakcje poinfuzyjne, chłoniaki i choroby demielinizacyjne.<sup>32</sup>

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla infliksymabu, w których autorzy odnieśli się do docelowej populacji chorych (wyniki na podstawie badań Jarnerot 2005 i Sands 2001), charakteryzują się umiarkowaną niespójnością. Istotnie statystycznie wyniki przeglądów w docelowej populacji analizy dotyczyły: remisji choroby (publikacja Nikfar 2011), odsetka kolektomii (przeгляд Huang 2011) i odpowiedzi na leczenie (opracowanie wtórne Gisbert 2007) – wyniki na korzyść infliksymabu.

---

\*\*\*\*\* Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Remicade dostępną w serwisie internetowym Europejskiej Agencji Leków, to 13 sierpień 1999 r.

Zgodnie z wynikami włączonych do analizy badań dla cyklosporyny, cyklosporyna w dawce 4 mg/kg m.c. była bardziej skuteczna od placebo w odniesieniu do odsetka odpowiedzi w badaniu Lichtiger 1994 (RR=15,83 [95%CI: 1,05; 239,68], p=0,046; RD=0,82 [95%CI: 0,55; 1,08], p<0,00001, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 2], odpowiedź zdefiniowana jako ocena aktywności choroby <10 pkt. w dwóch kolejnych dniach) przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Na koniec badania zmniejszenie aktywności choroby było większe w grupie leczonych cyklosporyną niż placebo niż PLA (p<0,001). Liczba zgonów była porównywalna w grupie leczonych cyklosporyną i przyjmujących placebo (RR=0,28 [95%CI: 0,01; 6,10], p=ns; RD=-0,11 [-0,36; 0,14], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na). Skuteczność (m.in. w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie i średniego czasu do jej uzyskania, zmniejszenia aktywności choroby u wszystkich chorych oraz u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, oceny aktywności choroby w badaniu endoskopowym i histologicznym) i bezpieczeństwo cyklosporyny w porównaniu z metyloprednizolonem były porównywalne dla obu terapii (badanie D'Haens 2001). Zabieg kolektomii wykonano u porównywalnego odsetka chorych leczonych cyklosporyną i otrzymujących placebo/metyloprednizolon. Remisja choroby została utrzymana, u chorych z odpowiedzią choroby po 8 dniach leczenia w badaniu D'Haens 2001, u większego odsetka chorych w grupie leczonych cyklosporyną niż metyloprednizolonem, zarówno w ciągu 6, jak i 12 miesięcy, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=1,78 [95%CI: 0,86; 3,69], p=ns; RD=0,39 [95%CI: -0,01; 0,79], p=0,06, NNT<sub>6m-cy</sub>=na oraz RR=2,07 [95%CI: 0,79; 5,42], p=ns; RD=0,40 [95%CI: -0,03; 0,83], p=0,07, NNT<sub>12m-cy</sub>=na). W odniesieniu do bezpieczeństwa terapii, ze zbliżoną częstością u chorych leczonych cyklosporyną i otrzymujących placebo raportowano nudności i wymioty oraz napad padaczkowy duży i hipocholesterolemię; u żadnego chorego nie raportowano występowania neurotoksyczności lub hepatotoksyczności. Jedynym zdarzeniem niepożądanym, które raportowano częściej w grupie leczonych cyklosporyną niż w grupie przyjmujących placebo były parestezje (wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD: RR=7,50 [95%CI: 0,46; 123,17], p=ns; RD=0,36 [95%CI: 0,06; 0,67], p=0,01, NNH<sub>28dni</sub>=3 [95%CI: 2; 18]). W przypadku porównania cyklosporyny z metyloprednizolonem, ze zbliżoną częstością raportowano występowanie nadciśnienia, wymiotów, zakrzepowego zapalenia żył głębokich, bólu głowy, bólu mięśni, dyskomfortu w nadbrzuszu, hipokaliemii, hipomagnezemia, a u żadnego chorego nie raportowano występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia lub powodujących zmniejszenie dawki, napadów padaczkowych i wzrostu stężenia kreatyniny.

Autorzy badania D'Haens 2001 wskazują, że leczenie cyklosporyną wydaje się bezpieczne w krótkim okresie i że łagodny i przejściowy charakter obserwowanych zdarzeń niepożądanych może wynikać z ograniczonego czasu trwania terapii (do 3-4 m-cy).

Cyklosporyna stosowana jest od wielu lat w różnych wskazaniach i warunkach klinicznych. Bezpieczeństwo cyklosporyny w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego opisano w przeglądzie Durai 2005.<sup>33</sup> Do mniej nasilonych zdarzeń niepożądanych, występują-

[REDACTED]

cych z częstością od 31% do 51%,<sup>34,35,36</sup> zaliczają się: drżenie, parestezje, złe samopoczucie, ból głowy, zaburzona czynność wątroby, przerost dziąseł oraz nadmierne owłosienie. Przerost dziąseł i nadmierne owłosienie występują często w przypadku przewlekłego stosowania cyklosporyny, zdarzają się rzadko w przypadku krótkiego stosowania leku. Ciężkie powikłania zgłaszane są z częstością od 0% do 17%.<sup>34,35,36,37,38,39</sup> Należą do nich: anafilaksja (przy podaniu dożylnym leku), zdarzenia związane z nerkami, zakażenia i neurotoksyczność. Wysoką umieralność raportowano w badaniu Arts 2004<sup>40</sup> w wyniku agresywnego leczenia wysokimi dawkami leku i nie była zgłaszana w późniejszych publikacjach dotyczących stosowania niskich dawek cyklosporyny.

Wyniki poszczególnych opracowań wtórnych dla cyklosporyny (na podstawie badań: D’Haens 2001 i Lichtiger 1994) charakteryzują się większą spójnością niż dla infliksymabu. Istotność statystyczną wykazano dla braku odpowiedzi na leczenie – wyniki na korzyść cyklosporyny w porównaniu z placebo. Autorzy przeglądu systematycznego Shibolet 2005 dotyczącego docelowej populacji wnioskuje o ograniczonej liczbie dowodów świadczących o większej skuteczności cyklosporyny od standardowego leczenia w ciężkiej postaci choroby i potrzebie kolejnych badań w tym temacie oraz wskazują krótkoterminowe leczenie cyklosporyną jako opcję w przypadkach ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie zabieg chirurgiczny jest jedyną opcją oraz zwracają uwagę na nefrotoksyczność CyA, szczególnie przy dłuższym okresie stosowania leku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną infliksymabu z cyklosporyną w analizowanej populacji. W ramach przeglądu badań klinicznych w toku odnaleziono doniesienia z nieopublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania infliksymabu z cyklosporyną (badania CYSIF i CONSTRUCT), ale brak jest wyników z tych badań. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosowanie infliksymabu w ciężkiej aktywnej postaci choroby w przypadku oporności na glikokortykosteroidy podawane dożylnie (w warunkach szpitalnych) zgodne jest z wytycznymi *European Crohn’s and Colitis Organisation* z 2008 r.1 dotyczącymi postę-

powania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Według wytycznych *American College of Gastroenterology* z 2010 r.,<sup>2</sup> chorzy z ciężkim rzutem WZJG oporni na leczenie maksymalnymi dawkami doustnego prednizolonu, aminosalicylanów i leków miejscowych, powinni być leczeni infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c., jeśli nie wymagają pilnej hospitalizacji, a według polskich wytycznych postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit z 2007 r.,<sup>41</sup> wskazaniem do użycia infliksymabu jest aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego nieodpowiadające na leczenie glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, w tym cyklosporyną w dawce 2 mg/kg/dobę podawaną dożylnie.

W kontekście zebranych dowodów z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, infliksymab jest lekiem oferującym korzyści dla chorego z ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, niedostatecznie reagującego na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub w przypadku złego tolerowania leczenia przez chorych, albo przeciwwskazań do takiego leczenia w porównaniu z placebo. W porównaniu z podawaniem cyklosporyny, można ostrożnie wnioskować o dodatkowych korzyściach klinicznych infliksymabu w porównaniu z cyklosporyną (większe prawdopodobieństwo uniknięcia zabiegu kolektomii).

## 11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 30 sierpnia 2011 r. (baza MEDLINE) lub 31 sierpnia 2011 r. (bazy EMBASE i Cochrane). W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania randomizowane dla infliksymabu (w sumie 3 publikacje) i 1 badanie z randomizacją dla cyklosporyny (1 publikacja) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub wystąpiły przeciwwskazania do takiego leczenia. Z powodu małej ilości odnalezionych badań dla cyklosporyny, rozszerzono wtórnie kryteria włączenia do analizy w odniesieniu do badań dotyczących stosowania cyklosporyny. Po zmianie kryteriów włączenia, do analizy włączono drugie randomizowane badanie dla cyklosporyny (1 publikacja). W ramach przeglądu badań klinicznych w toku odnaleziono doniesienia z nieopublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania infliksymabu z cyklosporyną).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, infliksymab jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Lek jest stosowany w dawce 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni.<sup>42</sup> Z tego powodu, pomimo różnych dawek infliksymabu analizowanych w badaniu Sands 2001, wyniki przedstawiono jedynie dla infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w oparciu o randomizowane badania kliniczne wykazała:

- **ocena skuteczności:**

- w fazie właściwej badania Sands 2001 odpowiedź na leczenie raportowano częściej w grupie leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. niż w grupie przyjmujących placebo – wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD: RR=5,00 [95%CI: 0,34; 74,52], p=ns; RD=0,67 [95%CI: 0,09; 1,24], p=0,02, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 11];
- w fazie właściwej badania Sands 2001 zabieg kolektomii wykonywano rzadziej u chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. niż u chorych przyjmujących placebo, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD. Ryzyko kolektomii było o 86% mniejsze w grupie leczonych IFX w porównaniu z grupą placebo, ale wynik nie osią-

gnał istotności statystycznej: RR=0,14 [95%CI: 0,01; 1,96], p=ns; RD=-1,00 [95%CI: -1,46; -0,54], p=0,00002, NNT<sub>14dni</sub>=1 [95%CI: 1; 2];

- zabieg kolektomii w 10-tygodniowym okresie przedłużonej obserwacji chorych w badaniu Sands 2001 (po 2 tyg. fazy właściwej badania) wykonano u 2 chorych w grupie leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c.;
- zabieg kolektomii w 3-miesięcznym badaniu Jarnerot 2005 wykonano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych infliksymabem niż w grupie otrzymujących placebo. Ryzyko kolektomii było o 66% mniejsze w grupie leczonych IFX niż grupie placebo: RR=0,44 [95%CI: 0,22; 0,87], p=0,02; RD=-0,37 [95%CI: -0,65; -0,10], p=0,007, NNT<sub>3m-ce</sub>=3 [95%CI: 2; 10], OR=4,9 [95%CI: 1,4; 17], p=0,017; czas do wykonania kolektomii w badaniu Jarnerot 2005 (w okresie 3 miesięcy) wyniósł 8 dni (mediana, zakres: 2-22 dni) w grupie leczonych infliksymabem i 4 dni (mediana, zakres: 1-13 dni) w grupie przyjmujących placebo;
  - wyniki analizy regresji skorygowanej o czynniki zakłócające – w przypadku wcześniej rozpoznanego WZJG lub pierwszego rzutu WZJG: OR=3,6 [95%CI: 1,0; 13,7], w przypadku płci chorych OR=5,7 [95%CI: 1,4; 22], w przypadku stopnia ciężkości zapalenia ocenionego podczas kolonoskopii w momencie rozpoczęcia badania: OR=4,8 [95%CI: 1,3; 17] (wyniki na korzyść IFX);
  - wyniki w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005:
    - częstość przeprowadzania zabiegów kolektomii w przypadku chorych z ciężkim stanem zapalnym i umiarkowanie ciężkim stanem zapalnym przy włączeniu do badania była mniejsza w grupie leczonych IFX niż przyjmujących PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=0,33 [95%CI: 0,09; 1,28], p=ns, RD=-0,44 [95%CI: -0,91; 0,02], p=0,06, NNT<sub>3m-ce</sub>=na oraz RR=0,50 [95%CI: 0,22; 1,11], p=ns, RD=-0,33 [95%CI: -0,67; 0,0004], p=ns, NNT<sub>3m-ce</sub>=na);
    - u chorych z mniej nasiloną postacią WZJG zgodnie ze skalą Seo przy włączeniu do badania odsetek wykonanych zabiegów kolektomii był mniejszy w grupie leczonych IFX niż PLA – wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD (RR=0,08 [95%CI: 0,01; 1,28], p=ns, RD=-0,63 [95%CI: -0,97; -0,28], p=0,0004, NNT<sub>3m-ce</sub>=2 [95%CI: 2; 4]);
    - w grupie chorych z dodatnim wynikiem w skali *fulminant colitis index* w momencie włączenia do badania częstość przeprowadzania zabiegów kolektomii była zbliżona w grupie leczonych IFX i otrzy-

mujących PLA, odpowiednio: RR=0,67 [95%CI: 0,35; 1,29], p=ns, RD=-0,23 [95%CI: -0,58; 0,13], p=ns, NNT<sub>3m-ce</sub>=na;

- zgodnie z analizą retrospektywną (publikacja Gustavsson 2010) chorych z badania Jarnerot 2005, zabiegi kolektomii w ciągu 3 lat od randomizacji wykonano u mniejszego odsetka chorych leczonych infliksymabem niż placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR=0,66 [95%CI: 0,41; 1,05], p=0,08; RD=-0,26 [95%CI: -0,53; 0,01], p=0,06, NNT<sub>3lata</sub>=na;
  - w badaniu Jarnerot 2005 (zarówno w ciągu pierwszych 3 m-cy badania przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i w 3-letnim okresie obserwacji) i w badaniu Sands 2001 (w całym okresie trwania badania) nie raportowano zgonów u żadnego chorego;
  - średnia ocena aktywności choroby w skali Seo u chorych, którzy uniknęli operacji, była zbliżona dla grupy leczonych infliksymabem i placebo w badaniu Jarnerot 2005 i dlatego została podana łącznie – w dniu 30. i 90. wyniosła 108 pkt. (zmiana istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową, p<0,001);
  - po 3 miesiącach leczenia zbliżony odsetek chorych leczonych infliksymabem i przyjmujących placebo miał całkowitą remisję choroby (remisję kliniczną i remisję wg oceny endoskopowej) w badaniu Jarnerot 2005: RR=1,20 [95%CI: 0,33; 4,36], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,38; 0,52], p=ns, NNT<sub>3m-ce</sub>=na;
  - jakość życia zależna od zdrowia została oceniona w publikacji Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna chorych z badania Jarnerot 2005 po 3 latach od randomizacji chorych) – nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w ocenie wg kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form-36 Health Status Survey*) i SHS (ang. *Short Health Scale*); brak jest szczegółowych danych w publikacji;
  - w badaniu Sands 2001 u 5 z 8 chorych leczonych infliksymabem (w tym u 2 z 3 chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c.) nastąpiło zmniejszenie oceny w skali Truelove'a i Wittsa o >5 pkt. (już od 2. tyg. badania; w grupie otrzymujących PLA nie nastąpiło takie zmniejszenie oceny w tej skali u żadnego chorego, zgodnie z dostępnymi danymi);
- **ocena bezpieczeństwa:**
    - raportowane w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja) ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu występowały z mniejszą częstością w grupie leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. (n=0) niż placebo (n=2) – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (RR=0,20 [95%CI: 0,01; 2,98], p=ns; RD=-0,67 [95%CI: -1,24; -0,09], p=0,02, NNH<sub>12tyg</sub>=na);



- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały jedynie w grupie placebo (n=1; zaostrzenie objawów WZJG objawiające się biegunką i krwią w kale) w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja); wynik porównania w grupie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. z grupą placebo był nieistotny statystycznie: RR=0,33 [95%CI: 0,02; 5,97], p=ns; RD=-0,33 [95%CI: -0,91; 0,24], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na;
- zdarzenia niepożądane występujące po infuzji leku w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja) raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. (n=1; ZN w postaci krótkotrwałych objawów dyspeptycznych, które nastąpiły 3h po infuzji leku) vs placebo (n=0): RR=3,00 [95%CI: 0,17; 53,71], p=ns; RD=0,33 [95%CI: -0,24; 0,91], p=ns, NNH<sub>12tyg</sub>=na;
- nie raportowano występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u żadnego z chorych w analizowanych grupach w badaniu Sands 2001 (12-tygodniowa obserwacja);
- zgodnie z analizą retrospektywną (publikacja Gustavsson 2010) chorych z badania Jarnerot 2005, liczba hospitalizowanych chorych z powodu zdarzeń niepożądanych z badania Jarnerot 2005 w okresie od 3 m-cy do 3. roku włącznie była zbliżona w grupie leczonych IFX i otrzymujących PLA;
- wysypka (uznana przez autorów badania za zdarzenie niepożądane związane z leczeniem trimetorpimem/sulfonamidem) i ból stawów występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. i otrzymujących placebo w ciągu 3 miesięcy badania Jarnerot 2005, odpowiednio: RR=0,44 [95%CI: 0,04; 4,49], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,20; 0,10], p=ns, NNH<sub>3mies</sub>=na oraz RR=1,75 [95%CI: 0,17; 17,95], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,11; 0,18], p=ns, NNH<sub>3m-ce</sub>=na;
  - w okresie od 3 m-cy do 3. roku włącznie, zgodnie z analizą retrospektywną chorych z badania Jarnerot 2005 (publikacja Gustavsson 2010), u żadnego z chorych włączonych do badania nie obserwowano zakażeń oportunistycznych, gruźlicy lub choroby rozrostowej.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny w dawce 4 mg/kg m.c. w oparciu o randomizowane badania kliniczne wykazała:

- **ocena skuteczności:**

- w fazie właściwej badania D'Haens 2001 odpowiedź na leczenie raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem i.v.: RR=1,21 [95%CI: 0,65; 2,23], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,25; 0,47], p=ns, NNT<sub>8dni</sub>=na; średni czas do odpowiedzi na leczenie

u chorych leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem był zbliżony: MD=0,90 [95%CI: -1,34; 3,14] dnia, p=ns;

- w fazie właściwej badania Lichtiger 1994 odpowiedź na leczenie raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych cyklosporyną niż w grupie przyjmujących placebo: RR=15,83 [95%CI: 1,05; 239,68], p=0,046; RD=0,82 [95%CI: 0,55; 1,08], p<0,00001, NNT<sub>14dni</sub>=2 [95%CI: 1; 2]; czas do odpowiedzi na leczenie wyniósł średnio 7 dni (zakres: 3-14 dni) w grupie chorych leczonych cyklosporyną (9 chorych uzyskało odpowiedź na leczenie w tej grupie); u chorych leczonych placebo żaden chory nie uzyskał odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 2 tyg. badania (faza właściwa badania); w ciągu następnym 2 tyg. (faza przedłużonej obserwacji) u 5 chorych, u których zmieniono leczenie z PLA na CyA, uzyskano odpowiedź na leczenie - czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł 7 dni (zakres: 4-8 dni);
- zmniejszenie aktywności choroby w 8. dniu leczenia w badaniu D'Haens 2001 u wszystkich chorych oraz u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie było porównywalne w grupie leczonych cyklosporyną i w grupie leczonych metyloprednizolonem, odpowiednio: MD=1,00 [95%CI: -8,75; 10,75] pkt., p=ns oraz MD=1,60 [95%CI: -5,31; 8,51] pkt., p=ns;
- w fazie właściwej badania Lichtiger 1994 średnia aktywność choroby zmniejszyła się: w grupie leczonych cyklosporyną z 13 pkt. (zakres 10-16 pkt.) do 6 pkt. (zakres 2-8 pkt.), a w grupie placebo z 14 pkt. (zakres 12-17 pkt.) do 13 pkt. (zakres 11-18 pkt.) – średnie zmniejszenie aktywności choroby w grupie leczonych cyklosporyną wyniosło 7 pkt., a w grupie leczonych placebo – 1 pkt (nie podano odchylenia standardowego lub zakresu zmian);
  - wyniki dotyczące obserwacji w fazie właściwej i przedłużonej obserwacji łącznie (28 dni) – u 5 chorych przyjmujących placebo, a następnie leczonych cyklosporyną w badaniu Lichtiger 1994 nastąpiło zmniejszenie średniej aktywności choroby z 11 pkt. (zakres 11-13 pkt.) do 7 pkt. (zakres 2-9 pkt.); zmniejszenie aktywności choroby było istotnie statystycznie większe w grupie leczonych cyklosporyną niż placebo (p<0,001);
- w fazie właściwej badania D'Haens 2001 zabieg kolektomii wykonano u porównywalnego odsetka chorych leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem i.v.: RR=1,07 [95%CI: 0,26; 4,45], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,28; 0,31], p=ns, NNT<sub>8dni</sub>=na;
  - w ciągu roku (wyniki z fazy właściwej i przedłużonej obserwacji łącznie) zabieg kolektomii raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem i.v.:

RR=0,89 [95%CI: 0,35; 2,28], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,40; 0,31], p=ns, NNT<sub>1rok</sub>=na;

- w fazie właściwej badania Lichtiger 1994 ryzyko kolektomii było o 39% mniejsze w grupie leczonych cyklosporyną niż w grupie przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR=0,61 [95%CI: 0,18; 2,06], p=ns; RD=-0,17 [95%CI: -0,59; 0,25], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- liczba zgonów w badaniu Lichtiger 1994 była porównywalna w grupie leczonych cyklosporyną i przyjmujących placebo: RR=0,28 [95%CI: 0,01; 6,10], p=ns; RD=-0,11 [-0,36; 0,14], p=ns, NNT<sub>14dni</sub>=na;
- w badaniu D'Haens 2001 w dniu 8. porównywalne były wartości w grupie leczonych cyklosporyną i w grupie leczonych metyloprednizolonem w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

ocena aktywności WZJG w badaniu endoskopowym: MD=-0,20 [95%CI: -2,01; 1,61] pkt., p=ns;

ocena aktywności WZJG w badaniu histologicznym: MD=0,40 [95%CI: -2,00; 2,80] pkt., p=ns;

- pozostałe wyniki obserwacji wykraczającej poza fazę właściwą badania D'Haens 2001:

wśród chorych z odpowiedzią choroby po 8 dniach leczenia w badaniu D'Haens 2001 remisja choroby została utrzymana u większego odsetka chorych w grupie leczonych cyklosporyną niż metyloprednizolonem w ciągu 6 i 12 miesięcy; wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=1,78 [95%CI: 0,86; 3,69], p=ns; RD=0,39 [95%CI: -0,01; 0,79], p=0,06, NNT<sub>6m-cy</sub>=na oraz RR=2,07 [95%CI: 0,79; 5,42], p=ns; RD=0,40 [95%CI: -0,03; 0,83], p=0,07, NNT<sub>12m-cy</sub>=na);

ocena aktywności WZJG w badaniu endoskopowym zmieniła się w 4. tyg. badania w odniesieniu do wartości początkowych z 2,3 pkt. na 0,6 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia cyklosporyną (p<0,001) i z 2,5 pkt. na 0,6 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia metyloprednizolonem (p<0,001), a ocena w badaniu histologicznym – z 10,7 pkt. do 7,0 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia cyklosporyną (p=0,03) i z 10,8 pkt. do 5,0 pkt. w grupie chorych randomizowanych pierwotnie do leczenia metyloprednizolonem (p=0,002);

- **ocena bezpieczeństwa:**

- nie raportowano występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zmniej-

szczenie dawki u żadnego z chorych w analizowanych grupach w badaniu D'Haens 2001 (wyniki dotyczą całego okresu badania):

- o nadciśnienie i wymioty występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych cyklosporyną i metyloprednizolonem w fazie właściwej badania D'Haens (zarówno dla nadciśnienia, jak i wymiotów: RR=3,20 [95%CI: 0,14; 72,62], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,10; 0,25], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na); parestezje raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych cyklosporyną i w grupie leczonych metyloprednizolonem w fazie właściwej badania D'Haens 2001 (RR=0,36 [95%CI: 0,02; 8,07], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,24; 0,10], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na);

w fazie właściwej badania D'Haens 2001 z porównywalną częstością w grupie leczonych cyklosporyną i w grupie leczonych metyloprednizolonem raportowano również:

zakrzepowe zapalenie żył głębokich: RR=1,07 [95%CI: 0,07; 15,54], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,18; 0,19], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;

ból głowy: RR=2,14 [95%CI: 0,22; 21,10], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,15; 0,30], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;

ból mięśni: RR=2,14 [95%CI: 0,22; 21,10], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,15; 0,30], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;

dyskomfort w nadbrzuszu: RR=0,36 [95%CI: 0,02; 8,07], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,24; 0,10], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;

hipomagnezemię: RR=5,33 [95%CI: 0,28; 102,26], p=ns; RD=0,14 [95%CI: -0,06; 0,35], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;

hipokaliemię: RR=9,60 [95%CI: 0,56; 163,58], p=ns; RD=0,29 [95%CI: 0,04; 0,53], p=ns, NNH<sub>8dni</sub>=na;

oraz wzrost stężenia kreatyniny o 10% i napady padaczkowe nie-raportowane u żadnego chorego w badaniu;

- do zdarzeń niepożądanych raportowanych po 8-dniowej fazie właściwej badania D'Haens 2001 należą: przerost dziąseł, ból głowy, nadciśnienie, drżenie, utrata włosów, które występowały odpowiednio u: 3 (20%), 3 (20%), 1 (7%), 1 (7%), 1 (7%) chorych leczonych cyklosporyną;

- o nadciśnienie i wymioty występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych cyklosporyną i placebo w badaniu Lichtiger 1994 (wyniki dla całego, 28-dniowego, okresu badania; nadciśnienie: RR=3,27 [95%CI: 0,44; 24,34], p=ns; RD=0,25 [95%CI: -0,10; 0,60], p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na; wymioty i nudności: RR=0,82 [95%CI: 0,06; 11,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,29;

0,25], p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na), podczas gdy parestezje raportowano z istotnie większą częstością w grupie leczonych cyklosporyną niż w grupie przyjmujących placebo (RR=7,50 [95%CI: 0,46; 123,17], p=ns; RD=0,36 [95%CI: 0,06; 0,67], p=0,01, NNH<sub>28dni</sub>=3 [95%CI: 2; 18]);

w badaniu Lichtiger 1994 (w całym okresie badania) napad padaczkowy duży i hipocholesterolemię raportowano jedynie u jednego chorego leczonego cyklosporyną i u żadnego chorego przyjmującego placebo – różnica nieistotna statystycznie (RR=2,50 [95%CI: 0,11; 54,87], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,14; 0,32], p=ns, NNH<sub>28dni</sub>=na);

w badaniu Lichtiger 1994 nie raportowano występowania neurotoksyczności lub hepatotoksyczności u żadnego chorego w całym okresie badania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

## 12 Wnioski

Skuteczność infliksymabu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym glikokortykosteroidy, 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia analizowano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (badanie Jarnerot 2005 i badanie Sands 2001), łącznie u 27 chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. i 24 chorych przyjmujących placebo). Do przeglądu włączono również 2 randomizowane badania kliniczne dla porównania cyklosporyny z placebo (badanie Lichtiger 1994) lub z metyloprednizolonem (badanie D'Haens 2001; w ramach rozszerzonych kryteriów włączenia). Łącznie cyklosporynę analizowano u 25 chorych, placebo – u 9 chorych, a metyloprednizolon – u 15 chorych).

Zgodnie z wynikami włączonych do analizy badań dla infliksymabu, pojedyncze podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. było bardziej skuteczne od placebo w odniesieniu do odsetka odpowiedzi (zdefiniowanej w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa), a przede wszystkim związane było z rzadszym wykonywaniem zabiegów kolektomii. W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa, infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. i placebo charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, choć należy podkreślić, że pojedyncze dawki infliksymabu nie dają możliwości oceny udokumentowanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego<sup>15</sup> i rozpoznanego w wieloletniej praktyce klinicznej profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami włączonych do analizy badań dla cyklosporyny, cyklosporyna w dawce 4 mg/kg m.c. była bardziej skuteczna od placebo w odniesieniu do odsetka odpowiedzi, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność i bezpieczeństwo cyklosporyny w porównaniu z metyloprednizolonem były porównywalne dla obu terapii.

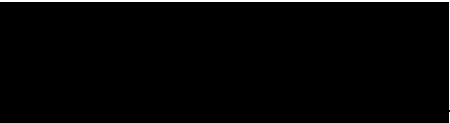
Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, infliksymab w porównaniu z placebo oraz cyklosporyna w porównaniu z placebo/metyloprednizolonem, oferują dodatkowe korzyści kliniczne chorym z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe i są dobrze tolerowane u tych chorych.

Brak jest opublikowanych badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną infliksymabu z cyklosporyną w analizowanej populacji, co skutkuje koniecznością przeprowadzenia wnioskowania pośredniego.

W celu wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków, potrzebne są badania bezpośrednio porównujące oceniane interwencje w populacji docelowej.

Ogólna jakość dowodów dla infliksymabu i cyklosporyny została uznana za wysoką wg Jadad. Zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania infliksymabu w porównaniu z placebo w docelowej populacji należy uznać za co najwyżej umiarkowaną z powodu małej liczebności ocenianej populacji i nieprecyzyjności wyników, a rekomendację stosowania cyklosporyny w porównaniu z placebo lub metyloprednizolonem w docelowej populacji należy uznać za niską ze względu na dodatkowe obniżenie jakości dowodów z powodu braku możliwości bezpośredniego przełożenia wyników z badania D'Haens 2001 na populację docelową (w badaniu brak jest informacji o wcześniejszym leczeniu standardowym, w tym glikokortykosteroidami w podaniu dożylnym).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE.<sup>43</sup> W aneksie 13.2 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.



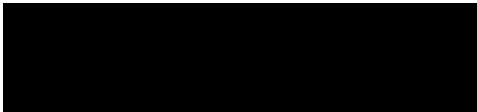
Tab. 54. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							IFX	PLA			
infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo (badanie Jarnerot 2005 i publikacja Gustavsson 2010 oraz badanie Sands 2001) – analiza skuteczności											
odpowiedź na leczenie	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	2/3	0/3	RR=5,00 [0,34; 74,52], p=ns; RD=0,67 [0,09; 1,24], p=0,02, NNT <sub>14dni</sub> =2 [1; 11]	krytyczna (8)	umiarkowana
zabieg kolektomii	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	duża nie-spójność wyników, dlatego bad. analizowano osobno (-2)	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	0/3	3/3	RR=0,14 [95%CI: 0,01; 1,96], p=ns; RD=-1,00 [-1,46; -0,54], p=0,00002, NNT <sub>14dni</sub> =1 [1; 2]	krytyczna (8)	niska
nieplanowy zabieg kolektomii	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	0/3	2/3	RR=0,20 [0,01; 2,98], p=ns; RD=-0,67 [-1,24; -0,09], p=0,02, NNT <sub>14dni</sub> =2 [1; 11]	krytyczna (8)	umiarkowana



Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych						Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							IFX	PLA			
zabieg kolekto-mii	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	duża nie-spójność wyników, dlatego bad. analizowano osobno (-2)	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	7/24	14/21	RR=0,44 [0,22; 0,87], p=0,02; RD=-0,37 [-0,65; -0,10], p=0,007, NNT <sub>3m-ce</sub> =3 [2; 10]	krytyczna (8)	niska
zabieg kolekto-mii	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	wyniki obserwacji po zakończeniu badania Jarnerot 2005 (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	12/24	16/21	RR=0,66 [0,41; 1,05], p=0,08; RD=-0,26 [-0,53; 0,01], p=0,06, NNT <sub>3lata</sub> =na	krytyczna (8)	niska
zabieg kolekto-mii – mniej nasiloną postać WZJG zgodnie ze skalą Seo	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	0/9	5/8	RR=0,08 [0,01; 1,28], p=ns, RD=-0,63 [-0,97; -0,28], p=0,0004, NNT <sub>3m-ce</sub> =2 [2; 4]	krytyczna (8)	umiarkowana
całkowita remisja choroby	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	6/15	2/6	RR=1,20 [0,33; 4,36], p=ns; RD=0,07 [-0,38; 0,52], p=ns, NNT <sub>3m-ce</sub> =na	krytyczna (9)	niska



Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							IFX	PLA			
infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo (badanie Jarnerot 2005 i publikacja Gustavsson 2010 oraz badanie Sands 2001) – analiza bezpieczeństwa											
ciężkie ZN (wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia)	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po 2 tyg. odślepianie badania (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	0/3	2/3	RR=0,20 [0,01; 2,98], p=ns; RD=-0,67 [-1,24; -0,09], p=0,02, NNH <sub>12tyg</sub> =na	krytyczna (8)	niska
ZN związane z leczeniem	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po 2 tyg. odślepianie badania (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	0/3	1/3	RR=0,33 [0,02; 5,97], p=ns; RD=-0,33 [-0,91; 0,24], p=ns, NNH <sub>12tyg</sub> =na	krytyczna (7)	niska
ZN po infuzji	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po 2 tyg. odślepianie badania (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	1/3	0/3	RR=3,00 [0,17; 53,71], p=ns; RD=0,33 [-0,24; 0,91], p=ns, NNH <sub>12tyg</sub> =na	krytyczna (7)	niska
wysypka	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)*	brak	1/24	2/21	RR=0,44 [95%CI: 0,04; 4,49], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,20; 0,10], p=ns, NNH <sub>3m-ce</sub> =na	wysoka (6)	umiarkowana

Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

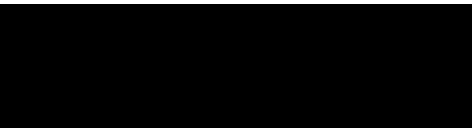
Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych						Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							IFX	PLA			
ból stawów	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)*	brak	2/24	1/21	RR=1,75 [95%CI: 0,17; 17,95], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,11; 0,18], p=ns, NNH <sub>3m-ce</sub> =na	wysoka (6)	umiarkowana

\* w przypadku małej liczby zdarzeń 95%CI może być szeroki dla efektu względnego (RR, OR), ale wąski dla efektu całkowitego (RD); w takim przypadku można nie obniżyć jakości dowodu.

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							CyA	PLA			
cyklosporyna w dawce 4 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo (badanie Lichtiger 1994) lub metyloprednizolonem (badanie D'Haens 2001) – analiza skuteczności											
odpowiedź na leczenie	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	umiarkowany (-1)*	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	9/14	8/15	RR=1,21 [0,65; 2,23], p=ns; RD=0,11 [-0,25; 0,47], p=ns, NNT <sub>8dni</sub> =na	krytyczna (8)	niska
odpowiedź na leczenie	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	9/11	0/9	RR=15,83 [1,05; 239,68], p=0,046; RD=0,82 [0,55; 1,08], p<0,00001, NNT <sub>14dni</sub> =2 [1; 2]	krytyczna (8)	umiarkowana
zabieg kolektomii	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	umiarkowany (-1)*	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	3/14	3/15	RR=1,07 [CI: 0,26; 4,45], p=ns; RD=0,01 [-0,28; 0,31], p=ns, NNT <sub>8dni</sub> =na	krytyczna (8)	niska
zabieg kolektomii	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	3/11	4/9	RR=0,61 [0,18; 2,06], p=ns; RD=-0,17 [-0,59; 0,25], p=ns, NNT <sub>14dni</sub> =na	krytyczna (8)	niska

Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych						Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							CyA	PLA			
zabieg kolekto-mii w ciągu roku	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po odślepieniu badania i zmianie leczenia (-1)	na	umiarkowany (-1)*	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	5/14	6/15	RR=0,89 [0,35; 2,28], p=ns; RD=-0,04 [-0,40; 0,31], p=ns, NNT <sub>1rok</sub> =na	krytyczna (8)	bardzo niska
zgony	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	0/11	1/9	RR=0,28 [0,01; 6,10], p=ns; RD=-0,11 [-0,36; 0,14], p=ns, NNT <sub>14dni</sub> =na	krytyczna (9)	niska
utrzymanie remisji choroby w ciągu 6 m-cy	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po odślepieniu badania i zmianie leczenia (-1)	na	umiarkowany (-1)*	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	8/9	4/8	RR=1,78 [0,86; 3,69], p=ns; RD=0,39 [-0,01; 0,79], p=0,06, NNT <sub>6m-cy</sub> =na	krytyczna (8)	bardzo niska
utrzymanie remisji choroby w ciągu 12 m-cy	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po odślepieniu badania i zmianie leczenia (-1)	na	umiarkowany (-1)*	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	7/9	3/8	RR=2,07 [0,79; 5,42], p=ns; RD=0,40 [-0,03; 0,83], p=0,07, NNT <sub>12m-cy</sub> =na	krytyczna (8)	bardzo niska
cyklosporyna w dawce 4 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo (badanie Lichtiger 1994) lub metyloprednizolonem (badanie D'Haens 2001) – analiza bezpieczeństwa											



Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							CyA	PLA			
nadciśnienie	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	umiarkowany (-1)*	mała liczebność zdarzeń (-1)**	brak	1/14	0/15	RR=3,20 [0,14; 72,62], p=ns; RD=0,07 [-0,10; 0,25], p=ns, NNH <sub>8dni</sub> =na	wysoka (6)	niska
nadciśnienie	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po odślepieniu badania i zmianie leczenia (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	4/11	1/9	RR=3,27 [0,44; 24,34], p=ns; RD=0,25 [-0,10; 0,60], p=ns, NNH <sub>28dni</sub> =na	wysoka (6)	niska
wymioty	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	umiarkowany (-1)*	mała liczebność zdarzeń (-1)**	brak	1/14	0/15	RR=3,20 [0,14; 72,62], p=ns; RD=0,07 [-0,10; 0,25], p=ns, NNH <sub>8dni</sub> =na	wysoka (6)	niska
wymioty i nudności	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po odślepieniu badania i zmianie leczenia (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (-2)	brak	1/11	1/9	RR=0,82 [0,06; 11,33], p=ns; RD=-0,02 [-0,29; 0,25], p=ns, NNH <sub>28dni</sub> =na	wysoka (6)	niska

Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych						Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badania	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyni- ków na popu- lację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodat- kowe czynni- ki	Liczba zda- rzeń/pacjentów		Wyniki	Waga punktu końco- wego	Jakość dowodów ogółem
							CyA	PLA			
parestezje	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	brak	na	umiarkowa- ny (-1)*	mała liczeb- ność zdarzeń (-1)**	brak	0/14	1/15	RR=0,36 [0,02; 8,07], p=ns; RD=-0,07 [-0,24; 0,10], p=ns, NNH <sub>8dni</sub> =na	wysoka (6)	niska
parestezje	randomizowane bada- nie kliniczne przepro- wadzone metodą podwójnie ślepej próby (1 bad.)	po odślepie- niu badania i zmianie leczenia (-1)	na	bezpośredni	mała liczeb- ność zdarzeń, wynik ns i RRR>25% (- 2)	brak	4/11	0/9	RR=7,50 [0,46; 123,17], p=ns; RD=0,36 [0,06; 0,67], p=0,01, NNH <sub>28dni</sub> =3 [2; 18]	wysoka (6)	niska

\* populacja – brak informacji o wcześniejszym leczeniu, w tym GKS i.v.;

\*\* w przypadku małej liczby zdarzeń 95%CI może być szeroki dla efektu względnego (RR, OR), ale wąski dla efektu całkowitego (RD); w takim przypadku można nie obniżać jakości dowodu.

## 13 Aneks

### 13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 55. 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.

### 13.2 Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
<b>krytyczna</b>	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
<b>wysoka</b>	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
<b>niska</b>	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Obniżenie punktacji
<b>wysoka</b>	Dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki	0
<b>umiarkowana</b>	Dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki	-1
<b>niska</b>	Dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę	-2; -3
<b>bardzo niska</b>	Oszacowane wyniki są niepewne	≤-4*

Wyjściowa jakość dowodów dla badań obserwacyjnych jest niska (obniżona o 2 punkty); \* w badaniach obserwacyjnych obniżenie punktacji o co najmniej 3.



Jakość badań				
	wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe badania)
Ograniczenia metodyki badań				
		bez ograniczeń	istotne	bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
Spójność wyników z różnych badań				
		brak istotnej niespójności	istotna niespójność	bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową				
		bezpośredni	umiarkowany	wątpliwy
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników				
		nie występuje	istotny	bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
Dodatkowe czynniki				
<i>błąd publikacji</i>		mało prawdopodobny	prawdopodobny	bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	-1	-2
<i>efekt kumulacji wyników</i>		brak	duży	bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	+1	+2
<i>efekt zakłócania wyników</i>		brak	zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	+1	+1
<i>efekt zależny od dawki</i>		brak	występuje	
modyfikacja oceny jakości badań	-	-	+1	

### 13.3 Skale diagnostyczne używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono opis skal oceny aktywności choroby użytych we włączonych do analizy badaniach oraz skalę oceny aktywności choroby w badaniu Florholmen 2011.

#### 13.3.1 Wskaźnik Seo (w tym *fluminant colitis index*; Jarnerot 2005)

Wskaźnik Seo (ang. *Seo index* lub *activity index*, AI) został stworzony w 1992 r. i dotyczył 18 klinicznych, laboratoryjnych i endoskopowych zmiennych w populacji chorych z WZJG, którzy doświadczyli zaostrzenia choroby.<sup>44</sup> W wyniku analizy wieloczynnikowej badacze zidentyfikowali 5 zmiennych (krew w stolcu, liczba wypróżnień, wskaźnik sedymentacji erytrocytów, stężenie hemoglobiny i albumin) skorelowanych z klasyfikacją Truelove'a i Wittsa i stworzyli równanie w celu oceny liczbowej aktywności choroby na podstawie tych zmiennych.<sup>45</sup>

$AI = 60 * \text{liczba stolców z krwią} + 13 * \text{liczba ruchów jelit} + 0,5 * \text{wskaźnik sedymentacji erytrocytów} - 4 * \text{stężenie hemoglobiny} - 15 * \text{stężenie albumin} + 200.$

Chorobę łagodną definiowano w przypadku oceny <150 pkt., umiarkowaną – dla przedziału od 150 do 200 pkt., a ciężką dla >200 pkt.<sup>46</sup>

Ocena <120 pkt. koreluje z remisją choroby definiowaną w ocenie chorego, a zmniejszenie oceny o >30 pkt. w odniesieniu do wartości początkowej koreluje z istotną poprawą choroby.<sup>47</sup>

#### 13.3.2 Skala Mayo (publikacja Gustavsson 2010)

Skala Mayo (ang. *the Mayo score*, *the Mayo Clinic Score* lub *Disease Activity Index*, DAI) jest jedną ze skal służących do oceny aktywności choroby. Oceny stanu pacjenta dokonuje się w następujących domenach:<sup>48,46,45</sup>

- częstość oddawania stolca,
- krwawienie z odbytnicy,
- zmiany endoskopowe,
- ocena przez lekarza prowadzącego.

W obrębie każdej domeny zakres możliwej oceny wynosi od 0 do 3 punktów. Większym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Łączna ocena jest sumą ocen cząstkowych uzyskanych w poszczególnych domenach – 12 punktów. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę poszczególnych domen wraz z odpowiadającą im punktacją.

**Tab. 56. Skala aktywności WZJG wg Mayo.<sup>49</sup>**

Ocena	Opis zmian
częstość oddawania stolca*	
0	normalna
1	1-2 więcej niż zwykle
2	3-4 więcej niż zwykle
3	5 i powyżej więcej niż zwykle
krwawienie z odbytnicy**	
0	bez krwawienia
1	smugi krwi w mniej niż połowie stolców
2	krew w większości stolców
3	krwawienie
zmiany endoskopowe#	
0	bez zmian lub choroba nieaktywna
1	łagodna postać choroby – zaczerwienienie, zanik rysunku naczyniowego, łagodna kruchość naczyń
2	umiarkowana postać choroby – znaczne zaczerwienienie, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki
3	ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia
ocena przez lekarza prowadzącego	
0	normalna
1	łagodna postać choroby
2	umiarkowana postać choroby
3	ciężka postać choroby

\* punktem odniesienia jest okres bezobjawowy;

\*\* najcięższe z krwawień obserwowanych w ciągu dnia;

# dyskomfort w podbrzuszu, ogólna ocena stanu zdrowia, stan sprawności.

### 13.3.3 Skala Truelove'a i Wittsa oraz jej zmodyfikowana wersja (skala Lichtiger'a)

Ogólnie przyjętym podziałem ciężkości rzutów choroby jest skala wg Truelove'a i Wittsa, która składa się z 6 zmiennych (liczba stolców na dobę, obecność krwi w stolcu, temperatura, tętno, stężenie hemoglobiny i wskaźnik sedymentacji erytrocytów).<sup>50,46,45</sup> Na podstawie tego podziału wyróżnia się rzuty lekkie, średnie i ciężkie:

- rzut lekki – charakteryzuje się dobrym ogólnym samopoczuciem chorego, oddawaniem mniej niż 4 stolców na dobę bez krwi w stolcu lub z niewielką domiesz-

ką, brak jest objawów ogólnoustrojowych, a wyniki badań dodatkowych są w normie;

- rzut średni – charakteryzuje się oddawaniem 4–6 stolców na dobę z wyraźną domieszką lub dużą ilością krwi w każdym wypróżnieniu. Mogą występować stany podgorączkowe i umiarkowana niedokrwistość;
- rzut ciężki – rozpoznajemy, gdy chory oddaje więcej niż 6 stolców na dobę, z dużą ilością krwi, niekiedy zaś wypróżnienia następują wyłącznie samą krwią, zmieszaną ze śluzem i ropą. Stolce oddawane są zarówno w dzień, jak i w nocy, występuje gorączka, znaczne ogólne osłabienie, nudności i wymioty, obrzęki kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się przyspieszone OB >30, leukocytozę, niedokrwistość, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe.

W badaniu D’Haens 2001 załączono zmodyfikowaną wersję tej skali (ang. *Modified Truelove and Witts Severity Index*, MTWSI lub *Lichtiger Index*) zastosowaną wcześniej w badaniu Lichtiger 1994 (zwana w tym badaniu *clinical activity index*). Dotyczy ona 8 zmiennych, a maksymalną możliwą oceną jest 21 pkt. (patrz tabela poniżej). Odpowiedź kliniczną w publikacji Lichtiger 1990<sup>10</sup> zdefiniowano jako zmniejszenie oceny w odniesieniu do wartości początkowej o  $\geq 50\%$ , a w badaniu Lichtiger 1994 – jako ocenę <10 pkt. w 2 kolejnych dniach. Ani skala, ani definicja odpowiedzi nie zostały do tej pory zwalidowane.<sup>46</sup>

**Tab. 57. Skala aktywności WZJG wg zmodyfikowanej skali Truelove’a i Wittsa (skali Lichtigera) na podstawie badania Lichtiger 1994 i D’Haens 2001.**

Ocena	Opis zmian
biegunka – liczba stolców w ciągu dnia	
0	0-2
1	3-4
2	5-6
3	7-9
4	10
biegunka nocna	
0	nie
1	tak
widoczna krew w stolcu (% wypróżnień)	
0	0
1	<50%
2	$\geq 50\%$
3	100%
nietrzymanie kału	

Ocena	Opis zmian
0	nie
1	tak
ból brzucha/skurcze	
0	brak
1	łagodny
2	umiarkowany
3	ciężki
ogólne samopoczucie	
0	doskonałe
1	bardzo dobre
2	dobrze
3	średnie
4	złe
5	bardzo złe
tkliwość brzucha	
0	brak
1	łagodna/zlokalizowana
2	łagodna-umiarkowana/rozlany
3	ciężka/z odbicia
potrzeba leków przeciwbiegunkowych	
0	nie
1	tak

### 13.3.4 Skala UCDAI (Florholmen 2011)

Skala UCDAI (ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* lub *Disease Activity Index* lub *Sutherland Index*) jest 12-pkt. skalą oceny aktywności choroby bazującą na ocenie 4 zmiennych (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, wygląd błony śluzowej, ocena przez lekarza prowadzącego).<sup>51,46,45</sup> Autorzy badania Sutherland 1987 zdefiniowali poprawę kliniczną jako zmniejszenie wyniku o 3 lub więcej punktów, remisję – jako wynik 1 lub mniejszy z krwawieniem i oceną częstości oddawania stolca na 0 i co najmniej 1-punktowe zmniejszenie oceny w odniesieniu do wartości początkowej w odniesieniu do sigmoidoskopii i kruchości. W kolejnych badaniach klinicznych definicja remisji uległa zmianie (przyjęto bardziej rygorystyczne warunki). Pomimo braku formalnej walidacji wskaźnika, wykazano, że wynik <2,5 pkt. jest skorelowany z remisją choroby wg oceny chorego.<sup>47</sup>

### 13.4 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W poszukiwaniu badań klinicznych w toku, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdział 3.1) do przeglądu systematycznego literatury, przejrzano następujące bazy danych (02.09.2011 r.): ClinicalTrials.gov, Controlled-Trials.com, Clinicalstudyresults.org oraz witryny internetowe analizowanych produktów leczniczych i ich producentów:

- <http://janssen-biologics.nl/>,
- <http://www.remicade.com/>,
- <http://www.medisinternational.cz/>,
- [http://www.novartis.pl/leki/sandimmun\\_neoral/index.php](http://www.novartis.pl/leki/sandimmun_neoral/index.php),
- <http://www.novartisclinicaltrials.com/>,
- <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>,
- <http://www.equoral.net/>,
- <http://www.tevapharm.com/>,
- <http://www.gengraf.com/>,
- <http://www.abbott.com/index2.htm>, <http://www.abbott.pl/>.

Wykorzystano następujące słowa kluczowe: *infliximab*, *ciclosporine* i *ulcerative colitis*.

Odnaleziono 2 badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury, bezpośrednio porównujące stosowanie infliksymabu i cyklosporyny u chorych z ciężką postacią WZJG – badanie CYSIF (badania ukończone, dostępny abstrakt konferencyjny) i badanie CONSTRUCT (badanie w toku, dostępny protokół z badania; patrz rozdz. 7). Odnaleziono również 1 badanie (P04807AM3, badanie ukończone, dostępny abstrakt konferencyjny), które nie może być ocenione pod kątem zgodności z kryteriami włączenia ze względu na ograniczone informacje dostępne w abstrakcie. Chorzy w tym badaniu to pacjenci z WZJG od postaci umiarkowanej do ciężkiej, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, brak jest informacji czy nieskuteczność dotyczyła podawania sterydów dożylnie. Opis wymienionych badań przedstawiono poniżej.

Tytuł badania	Study Comparing Cyclosporine With Infliximab in Steroid-refractory Severe Attacks of Ulcerative Colitis (CYSIF)
Numer identyfikacyjny	NCT00542152
Źródło	<a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://www.controlled-trials.com">http://www.controlled-trials.com</a>
Sponsor	Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives
Interwencja	cyklosporyna
Komparator	infliksymab
Typ badania	wieloośrodkowe kontrolowane otwarte badanie kliniczne z randomizacją
Początek badania	czerwiec 2007
Koniec badania	październik 2010
Status	badanie ukończone

Tytuł badania	Comparison of infliximab and ciclosporin in steroid resistant ulcerative colitis: a trial (CONSTRUCT)
Numer identyfikacyjny	ISRCTN22663589
Źródło	<a href="http://www.controlled-trials.com">http://www.controlled-trials.com</a>
Sponsor	NIHR Health Technology Assessment Programme – HTA (UK)
Interwencja	infliksymab
Komparator	cyklosporyna
Typ badania	wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
Początek badania	wrzesień 2008
Koniec badania	sierpień 2012
Status	badanie w toku

---

Tytuł badania	Efficacy & Safety of Infliximab Monotherapy Vs Combination Therapy Vs AZA Monotherapy in Ulcerative Colitis (Part 1) Maintenance Vs Intermittent Therapy for Maintaining Remission (Part 2)(Study P04807AM3)(COMPLETED)
Numer identyfikacyjny	NCT00537316
Źródło	<a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://www.controlled-trials.com">http://www.controlled-trials.com</a>
Sponsor	Schering-Plough
Interwencja	infiksymab
Komparator	azatiopryna, infliksymab + azatiopryna
Typ badania	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Początek badania	lipiec 2007
Koniec badania	luty 2010
Status	badanie ukończone



### 13.5 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Infliksymab</b>		
1	Jarnerot 2005	Jarnerot G, Hertervig E, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. <i>Gastroenterology</i> 128(7):1805-11.  Gustavsson A, Jarnerot G, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled Infliximab study. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2010;32(8):984-9.
2	Sands 2011	Sands BE, Tremaine WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2001;7(2):83-8.
<b>Cyklosporyna</b>		
3	Lichtiger 1994	Lichtiger S, Present DH, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. <i>N Engl J Med</i> 1994;330(26):1841-5.
4	D'Haens 2001	D'Haens G, Lemmens L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> 2001;120(6):1323-9.
badania wtórne – przeglądy literatury		
5	Bryan 2010	Bryan S, Andronis L, et al. Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. <i>Health Technol Assess</i> 2010;14(Suppl1):9-15.
6	Shibolet 2005	Shibolet O, Regushevskaya E, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2005;(1):CD004277.

\* w wyniku przeglądu piśmiennictwa z włączonych badań.

### 13.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Armuzzi A, De Pascalis B, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. <i>European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences</i> 2004;8(5):231-3.	WZJG zależne od glikokortykosteroidów, choroby z WZJG od umiarkowanego do ciężkiego z oddziaływaniem wewnętrznym; brak informacji o stosowaniu wcześniej GKS i.v.
2	Laharie, D., A. Bourreille, et al. Cyclosporin Versus Infliximab in Acute Severe Ulcerative Colitis Refractory to Intravenous Steroids: A Randomized Study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2011;5(1):S8, abstrakt 12, ECCO 2011.  Overland G, Goll R, et al. Short and Long Term Clinical Outcome of Infliximab	<b>abstrakty konferencyjne</b>

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	<p>mab in Fulminant Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis 2011;5(1):S55,P102. ECCO 2011.</p> <p>Ochsenkuhn T, Sackmann M, et al. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16(11):1167-71.</p>	<p>chorzy nieoporni na sterydy, z ciężkim WZJG, hospitalizowani z powodu leczenia WZJG; brak informacji o stosowaniu wcześniej GKS i.v.</p>
4	<p>Panaccione R, Ghosh S, et al. Infliximab, Azathioprine, or Infliximab + Azathioprine for Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis: The Uc Success Trial. Journal of Crohn's and Colitis 2011;5(1):S8,abstract 13,ECCO 2011.</p>	<p><b>abstrakt konferencyjny</b>, brak informacji o hospitalizacji chorych, analizowano chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami, ale nie wiadomo, czy dożylnymi, czy doustnymi</p>
5	<p>Probert CS, Hearing SD, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut 2003;52(7):998-1002.</p>	<p>kryterium wykluczenia z badania: ciężka choroba, brak informacji o hospitalizacji chorych</p>
6	<p>ACT 1 i ACT 2:</p> <p>Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353(23):2462-76.</p> <p>Feagan BG, Reinisch W, et al. The effects of Infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. Am J Gastroenterol 2007;102(4):794-802.</p> <p>Sandborn, WJ, Rutgeerts P, et al. Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab. Gastroenterology 2009;137(4):1250-60.</p> <p>Reinisch W, Sandborn WJ, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. Inflamm Bowel Dis 2011.</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. Gastroenterology. 2011 Jun 30.</p>	<p>niewłaściwa populacja* aktywna postać choroby od umiarkowanej po ciężką, ale pacjenci leczeni ambulatoryjnie</p>
7	<p>Sandborn WJ, Tremaine WJ, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. Gastroenterology 1994;106(6):1429-35.</p>	<p>aktywna postać choroby od łagodnej od umiarkowanej</p>
8	<p>Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, Present DH. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis.</p>	<p>badania obserwacyjne</p>

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	<p>J Clin Gastroenterol. 2011 Feb;45(2):107-12.*</p> <p>Ferrante M, D'Hoore A, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2009;15(7):1062-70.</p> <p>Molnár T, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. Long-term efficacy and safety of cyclosporine as a rescue therapy in acute, steroid-refractory severe ulcerative colitis: switching to infliximab is more effective than treating with concomitant immunomodulators. <i>J Clin Gastroenterol</i>. 2011 Apr;45(4):380-1.</p>	
9	<p>Gies N, Kroeker KI, et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2010;32(4):522-8.</p>	badanie nierandomizowane
10	<p>Kohn A, Daperno M, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2007;26(5):747-56.</p> <p>Kohn A, Prantera C, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. <i>Dig Liver Dis</i> 2002;34(9):626-30.</p> <p>Kohn A, Prantera C, et al. Infliximab in the treatment of severe ulcerative colitis: a follow-up study. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2004;8(5):235-7.</p>	badanie niekontrolowane
11	<p>Lees CW, Ali AI, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2009;29(3):286-97.</p>	badanie obserwacyjne, retrospektywne, niekontrolowane
12	<p>Su C, Salzberg BA, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. <i>Am J Gastroenterol</i> 2002;97(10):2577-84.</p>	badanie obserwacyjne, niekontrolowane
13	<p>Ljung T, Karlen P, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. <i>Gut</i> 2004;53(6):849-53.</p>	wszyscy chorzy leczeni IFX
14	<p>Ruiz P, San Salvador P, Ortiz de Zárate J, Cabezudo P, Marcé L, Polo F, Blanco S, Orive V. [Infliximab as treatment for a severe outbreak of ulcerative colitis]. <i>Gastroenterol Hepatol</i> 2004;27(7):430-1.</p>	opis przypadków, w języku hiszpańskim
15	<p>Willert RP, Lawrance IC. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependant and refractory ulcerative colitis. <i>World J Gastroenterol</i> 2008;14(16):2544-9.</p> <p>Yamamoto-Furusho JK, Uzcanga LF. Infliximab as a rescue therapy for hospitalized patients with severe ulcerative colitis refractory to systemic corticosteroids. <i>Dig Surg</i> 2008;25(5):383-6.</p>	serie przypadków
16	<p>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;13(9):1135-40.</p>	publikacja wtórna (ACT I i ACT II – chorzy ambulatoryjni)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
17	Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> 2003;125(4):1025-31.	porównanie różnych dawek cyklosporyny
18	Batchu, Ramesh B.; Qazi, Aamer; Semaan, Assaad; Chamala, Sreedhar; Seward, Shelly; Steffes, Christopher P.; et. al. EZH2 in PANC-1 Cells Both In Vitro and In Vivo <i>Gastroenterology</i> 2009;138(suppl1):S685.*	badanie niekontrolowane, dostępny jedynie abstrakt
18	Svanoni F, Bonassi U, Bagnolo F, Caporuscio S. Effectiveness of Cyclosporine A (CsA) in the Treatment of Active Refractory Ulcerative Colitis (UC). <i>Gastroenterology</i> ;114(4):A1096,AGA ABSTRACTS G4484.*	dostępny jedynie abstrakt, w przeglądzie Garcia-Lopez 2005 napisano, że w tym badaniu nie wszyscy chorzy byli oporni na sterydy
badania wtórne – przeglądy literatury		
20	Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007;25(1):19-37.** Panaccione R, Fedorak RN, et al. Review and clinical perspectives for the use of infliximab in ulcerative colitis. <i>Can J Gastroenterol</i> 2008;22(3):261-72.**	wyniki zarówno dla chorych hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych
21	Filippi J, Allen PB, Hébuterne X, Peyrin-Biroulet L. Does Anti-TNF Therapy Reduce the Requirement for Surgery in Ulcerative Colitis? A Systematic Review. <i>Curr Drug Targets</i> 2011.**	włączono badania również dla postaci łagodnej i umiarkowanej WZJG
22	Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, et al. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. <i>Gastroenterol Hepatol</i> 2005;28(10):607-14.**	odpowiedni cel przeglądu (populacja), ale włączono różne badania, w tym badanie będące porównaniem różnych dawek cyklosporyny
23	Pham CQ, Efros CB, Berardi RR. Cyclosporine for severe ulcerative colitis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2006;40(1):96-101.**	przegląd systematyczny (choć nie wiadomo, ile osób przeszukiwało bazy), włączono różne badania, w tym porównanie różnych dawek cyklosporyny
24	Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ blockers on ulcerative colitis. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2011;67(8):759-66.** Rahimi R, Nikfar S, et al. Meta-analysis technique confirms the effectiveness of anti-TNF-alpha in the management of active ulcerative colitis when administered in combination with corticosteroids. <i>Medical Science Monitor</i> 2007;13(7):PI13-8.**	wyniki nierozdzielone ze względu na postać choroby (postać od umiarkowanej po ciężką)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
25	<p>Ford AC, Sandborn WJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis." Am J Gastroenterol 2011;106(4):644-59.**</p> <p>Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2006;Issue 3.**</p> <p>A Systemic Review and Meta-analysis of the Efficacy and Adverse Events of Infliximab in Comparison to Corticosteroids and Placebo in Active Ulcerative Colitis.**</p>	włączono badania dla umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG, ale zarówno dla chorych hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych
26	<p>Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):630-42.**</p>	badania dotyczące remisji lub nawrotu WZJG lub choroby Crohna (wyłączenie badania Lichtiger 1994), nie wiadomo, ile osób przeszukiwało bazy
27	<p>Hyde C, Bryan S, et al. Infliximab for ulcerative colitis. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&amp;D HTA Programme on behalf of NICE 2007.</p>	postać WZJG od umiarkowanej po ciężką u chorych ambulatoryjnych
28	<p>Wilhelm SM, McKenney KA, et al. A review of infliximab use in ulcerative colitis. Clin Ther 2008;30(2):223-30.</p> <p>Hart AL, Ng SC. Review article: the optimal medical management of acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2010;32(5):615-27.</p>	przegląd niesystematyczny (jedynie baza MEDLINE/PubMed)
29	<p>Blonski W, Lichtenstein GR. Safety of biologic therapy. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(6):769-96.</p>	przegląd niesystematyczny
30	<p>Blonski W, Paradowski L. [Cyclosporine in the treatment of inflammatory bowel disease.] Advances in Clinical and Experimental Medicine 2004;13(1):143-50.</p>	artykuł poglądowy
31	<p>Levin A, Shibolet O. Infliximab in ulcerative colitis. Biologics. 2008;2(3):379-88.</p>	nie wymieniono baz, z jakich korzystano
32	<p>Yang Z, Wu Q, et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2010;31(4):486-92.</p>	korzystano jedynie z bazy PubMed, MEDLINE; włączono różne badania dla IFX (m.in. różna postać WZJG)

\* publikacje odnalezione w wyniku przeglądu piśmiennictwa;

\*\* prezentacja wyników w tych opracowaniach umożliwia analizę wyników z badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, dlatego ich wyniki opisano w rozdz. 4.1.

## 13.7 Krytyczna ocena badań randomizowanych

Tab. 58. Ocena krytyczna badań włączonych do przeglądu.

Jarnerot 2005					
Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Populacja (Horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupami równoległymi	10 ośrodków w Szwecji i Danii	hospitalizowani chorzy >18. r.ż. z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG niereagujący na standardowe leczenie, w tym GKS podawane i.v. (N=45)  horyzont czasowy: 3 miesiące (oraz 3-letni okres obserwacji)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX 5 mg/kg, N=24</li> <li>• PLA, N=21</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ kolektomia lub zgon w ciągu 90 dni od infuzji;</li> <li>○ remisja choroby wg skali Seo i remisja wg oceny endoskopowej miesiąc lub 3 miesiące po infuzji IFX/PLA;</li> <li>○ ZN</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznane WZJG na podstawie obrazu klinicznego choroby, badania endoskopowego oraz przy wykluczeniu chorób zakaźnych;</li> <li>• wiek 18-75 lat;</li> <li>• przy przyjęciu do szpitala umiarkowany lub ciężki rzut choroby oceniony wg indeksu Seo;</li> <li>• indeks postaci piorunującej <math>\geq 8</math> w 3. dniu leczenia GKS i.v. lub indeks Seo w 5., 6. lub 7. dniu odpowiadający umiarkowanemu lub ciężkiemu rzutowi WZJG, które nie reaguje na leczenie GSK</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>• rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego;</li> <li>• choroba infekcyjna, w tym zakażenie układu moczowego, układu nerwowego;</li> <li>• czynna postać gruźlicy lub kontakt z osobą chorą na gruźlicę;</li> <li>• stosowanie infliksymabu lub innych antagonistów TNF;</li> <li>• stwardnienie rozsiane, choroba nowotworowa, niewydolność serca oraz inne schorzenia wpływające negatywnie na możliwość ukończenia badania</li> </ul>		
Komentarz					
brak					

Sands 2001					
Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Populacja (Horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wielo- ośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupami równoległymi	6 ośrodków w USA i Belgii	chorzy >18. r.ż. z ciężką aktywną postacią WZJG hospitalizowani z powodu leczenia WZJG oporni na leczenie GSK podawane i.v. (N=11)  horyzont czasowy: faza zaślepienia: 2 tyg., obserwacja: 10 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX 5 mg/kg, N=3</li> <li>• IFX 10 mg/kg, N=3</li> <li>• IFX 20 mg/kg, N=2</li> <li>• PLA, N=3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>niepowodzenie leczenia po 2 tyg. od infuzji leku;</b></li> <li>○ mierzone w 2. tyg.: poszczególne składowe niepowodzenia leczenia*, zmiana oceny w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa w odniesieniu do wartości początkowej, ocena odpowiedzi wg lekarza i pacjenta (ang. <i>global response evaluation</i>), wartość ESR, stężenie CRP, ocena na podstawie sigmoidoskopii, wskaźnik aktywności choroby na podstawie badania histologicznego,</li> <li>○ ZN</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznane WZJG na podstawie obrazu klinicznego choroby, badania endoskopowego i histopatologicznego;</li> <li>• wiek 18-75 lat;</li> <li>• aktywna ciężka postać choroby oceniona na &gt;10 wg skali Truelove'a i Wittsa;</li> <li>• umiarkowania lub ciężka postać choroby wg skali Blackstone;</li> <li>• stosowanie GSK przez co najmniej 7 dni (40-60 mg/d ekwiwalentu prednizonu), z czego 5 dni w postaci dożyłnej;</li> <li>• ustalone dawki aspiryny, antybiotyków, 6-merkaptopuryny, azatiopryny lub leków przeciwbiegunkowych</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie cyklosporyny &lt;3 m-ce od kwalifikacji do badania;</li> <li>• przeciwwskazania do endoskopii. <i>toxic megacolon</i>, perforacja jelita grubego;</li> <li>• choroba ograniczona do odbytu;</li> <li>• zakażenie <i>Clostridium difficile</i></li> </ul>		
Komentarz					
* niepowodzenie leczenia definiowano w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: 1) w ciągu 2 tyg. chory nie osiągnął odpowiedzi klinicznej zdefiniowanej w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa jako ocena <10 i zmniejszenie oceny o 5-punktów w porównaniu do wartości początkowej; 2) jeżeli chory otrzymywał kortykosteroidy w dawce >60 mg/d, był leczony cyklosporyną lub innymi lekami modulującymi procesy immunologiczne z powodu braku poprawy lub pogorszenia stanu klinicznego; 3) jeżeli pacjent przebył nieplanowy zabieg kolektomii; 4) jeżeli chory zmarł z powodu WZJG. Dodatkowo niepowodzenie leczenia definiowano u chorych, którzy przeżyli planowy zabieg kolektomii.					

D'Haens 2001\*

Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Populacja (Horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
jednoośrodkowe randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupami równoległymi	1 ośrodek w Belgii	chorzy >18. r.ż. hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu WZJG (N=30)  horyzont czasowy: faza zaślepienia: 8 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CyA 4 mg/kg, N=15</li> <li>• MPRED, N=15</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ocena aktywności choroby (8 dni);**</li> <li>○ odpowiedź na leczenie, liczba chorych wypisanych ze szpitala, remisja choroby w okresie do 12 miesięcy od podania terapii dożylnej,</li> <li>○ czas do uzyskania odpowiedzi, zmiana oceny WZJG na podstawie badania endoskopowego i histologicznego oraz na podstawie scyntygrafii, odsetek zabiegów kolektomii, ocena niewydolności nerek, ZN</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku 18-70 lat;</li> <li>• hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu WZJG;</li> <li>• rozpoznane endoskopowe WZJG, z zajęciem jelita co najmniej do lewego zgięcia okrężnicy;</li> <li>• dopuszczalne było leczenie glikokortykosteroidami p.o. do 14 dni, chyba że następowała poprawa w wyniku ich stosowania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność w próbkach kału pasożytów lub toksyn <i>Clostridium difficile</i>, lub szczepów eneteropatogennych;</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy &gt;2 mg/dl), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (&gt;2-krotna górna granica normy), aktywne zakażenia, ciąża;</li> <li>• stosowanie azatiopryny przez &lt;3 m-ce lub jeżeli zmieniono jej dawkę w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania</li> </ul>		
Komentarz					
* badanie porównujące CyA z kortykosteroidami dożylnymi jako początkowe leczenie po hospitalizacji;					
** odpowiedź zdefiniowana jako ocena <10 pkt. w dniach 7. i 8. ze zmniejszeniem oceny od dnia 1. do 8. o co najmniej 3 pkt. oraz możliwością wypisu ze szpitala.					



Lichtiger 1994					
Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Populacja (Horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupami równoległymi	2 ośrodki w USA	chorzy >18. r.ż. z ciężką aktywną postacią WZJG niereagujący na leczenie GKS podawane i.v. (N=20)  horyzont czasowy: 14 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CyA 4 mg/kg, N=11</li> <li>• PLA, N=9*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ocena aktywności choroby (14 dni);**</li> <li>○ stężenie cyklosporyny we krwi,</li> <li>○ zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy przyjęci do szpitala Mt. Sinai w Nowym Jorku lub szpitala uniwersyteckiego w Chicago (w wieku 18-65 lat), którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie (równoważność 300 mg hydrokortyzonu na dzień) stosowane ≥7 dni (również przeniesieni do innej placówki);</li> <li>• chorzy z nawrotem aktywnej choroby po ostatniej hospitalizacji, podczas której odpowiadali na i.v. i potem p.o. kortykosteroidoterapię również mogli być włączeni do badania, jeżeli nie reagowali na leczenie kortykosteroidami i.v. przez dodatkowe 60h;</li> <li>• ocena ≥10 wg skali aktywności choroby użytej we wcześniejszym otwartym badaniu dla cyklosporyny</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność w stolcu bakterii lub pasożytów, dodatni wynik testu na obecność toksyn <i>Clostridium difficile</i>, posocznica, perforacja jelita, megacolon, czynne zakażenie grzybicze lub infekcja wirusowa, niekontrolowane nadciśnienie, stosowanie azatiopryny, merkaptopuryny lub innego leku doświadczalnego w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>• podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (&gt;3-krotnie ponad normę), hiperbilirubinemia (stężenie &gt;2x niż norma), zaburzenia nerek (stężenie kreatyniny w surowicy większe o &gt;33% w odniesieniu do górnej granicy normy), stężenie cholesterolu &lt; 120 mg/dl (3,1 mmol/l)</li> </ul>		
Komentarz					
<p>* 5 chorym bez odpowiedzi z grupy PLA podano bez zaślepienia cyklosporyną i.v. (<i>crossover</i>), a po uzyskaniu przez nich odpowiedzi – cyklosporynę p.o.;</p> <p>** odpowiedź zdefiniowana jako ocena aktywności choroby &lt;10 pkt. w dwóch kolejnych dniach (ocena w drugim z tych dni traktowana była jako wynik końcowy); brak odpowiedzi na leczenie stwierdzano u chorych z brakiem oceny &lt;10 pkt. w dwóch kolejnych dniach po 14 dniach leczenia lub u których nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego.</p>					

## 13.8 Florholmen 2011

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis i wyniki badania Florholmen 2011,<sup>52</sup> dotyczącego porównania IFX w skojarzeniu z prednizolonem i.v. w porównaniu z prednizolonem w monoterapii u chorych z ciężkim WZJG o przebiegu piorunującym nieodpowiadających na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami i.v., spełniającego kryteria włączenia do analizy, ale nieodnanalezonego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego – do 31 sierpnia 2011 r. (data odcięcia przeglądu) badanie to nie zostało opublikowane (w ramach przeglądu zidentyfikowano jedynie abstrakt konferencyjny Overland 2011 dotyczący tego badania).

### 13.8.1 Metodyka badań, kryteria włączenia i wykluczenia oraz zestawienie punktów końcowych

W badaniu Florholmen 2011 IFX i.v. w dawce 5 mg/kg m.c. w skojarzeniu z prednizolonem podawanym dożylnie (PRED i.v.) porównywano z brakiem leczenia IFX – monoterapią prednizolonem podawanym dożylnie (kontynuacja wcześniejszego 3-dniowego leczenia).

Badanie Florholmen 2011 jest jednośrodkowym (przeprowadzonym w Norwegii), otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym, w którym analizowano 26 chorych z ciężkim WZJG o przebiegu piorunującym, nieodpowiadających na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami.

W badaniu Florholmen 2011 przydzielono losowo do grup leczonych IFX<sup>§§§§§§</sup> i prednizolonem po 13 chorych, ale z powodu dobrej odpowiedzi u chorych leczonych IFX w porównaniu z grupą kontrolną, porzucono proces randomizacji ze względów etycznych i w 7. dniu badania chorym z grupy kontrolnej, u których nie wykazano efektu klinicznego, wciąż spełniającym kryteria WZJG o piorunującym przebiegu i bez konieczności nagłej kolektomii (7 chorych), podano IFX. Obserwacja chorych po 42 dniach dotyczyła leczenia dostosowywanego indywidualnie, na podstawie praktyki stosowanej w danym ośrodku klinicznym. Schemat badania Florholmen 2011 przedstawiono na poniższej rycinie.

W badaniu Florholmen 2011 uzasadniono liczebność próby, ale nie postawiono formalnej hipotezy badawczej.

Przeżycie wolne od kolektomii analizowano na dwa sposoby:

- 1) zgodnie z analizą ITT (analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention-to-treat*); założono, że chorzy nieodpowiadający na leczenie sterydami w ciągu 10

---

<sup>§§§§§§</sup> Schemat podawania IFX w badaniu: 5 mg/kg m.c. w dniu 1., a następnie dodatkowe infuzje (w dawce 5 mg/kg m.c.) po 2 i 6 (dzień 42.) tygodniach od pierwszego podania.

dni (3 dni przed włączeniem do badania i 7 dni od randomizacji chorych do odpowiednich grup) uznani zostają za chorych „mających wykonany zabieg wczesnej kolektomii”, pomimo niewykonania go u części chorych i zmiany leczenia po pierwszym tyg. badania u tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie sterydami i u których nie wykonano kolektomii w ciągu pierwszego tygodnia;

- 2) analiza *per protocol* – jako że część chorych z grupy kontrolnej otrzymała później leczenie IFX, analizę tę przeprowadzono u wszystkich chorych leczonych terapią anty-TNF.

Do ocenianych punktów końcowych w badaniu Florholmen 2011 należały (w badaniu nie określono pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych):

- potrzeba wczesnej kolektomii w dniu 7.,
- remisja choroby,
- potrzeba późnej kolektomii (wykonanej po pierwszym tyg. badania) oraz liczba chorych, u których nie wykonano kolektomii,
- czas do późnego zabiegu kolektomii i czas bez zabiegu kolektomii,
- zdarzenia niepożądane.

Całkowita odpowiedź na leczenie (remisja kliniczna) została zdefiniowana jako zmniejszenie oceny aktywności choroby wg skali UCDAI (*Ulcerative Colitis Disease Activity Index*) do <3 pkt. łącznie, z wynikiem w ocenie endoskopowej wynoszącym 0 lub 1.

W badaniu Florholmen 2011 nie ma informacji o liczbie chorych, którzy ukończyli badanie. Na podstawie informacji, że chorzy, u których wykonano kolektomię w dniu 7. lub później byli wykluczani z dalszej oceny, można stwierdzić, że w grupie kontrolnej nie ukończyło badania 4 chorych – 3 (23%) z powodu wczesnej kolektomii (do dnia 7.) i kolejny chory z powodu późnej kolektomii (łącznie 31% chorych w tej grupie), podczas gdy w grupie leczonych IFX do 7. dnia żaden chory nie przerwał badania z tego powodu. W 7. dniu badania chorym z grupy kontrolnej, u których nie wykazano efektu klinicznego, wciąż spełniającym kryteria WZJG o piorunującym przebiegu i bez konieczności nagłej kolektomii, podano IFX ze względów etycznych. W tak zwiększonej grupie leczonych IFX (łącznie 20 chorych, z tego 7 wcześniej leczonych PLA), w dalszym okresie badania 6 chorych (pochodzących pierwotnie z grupy 13 chorych randomizowanych do leczenia IFX, co stanowi 46% tych chorych) przebyło późny zabieg kolektomii.

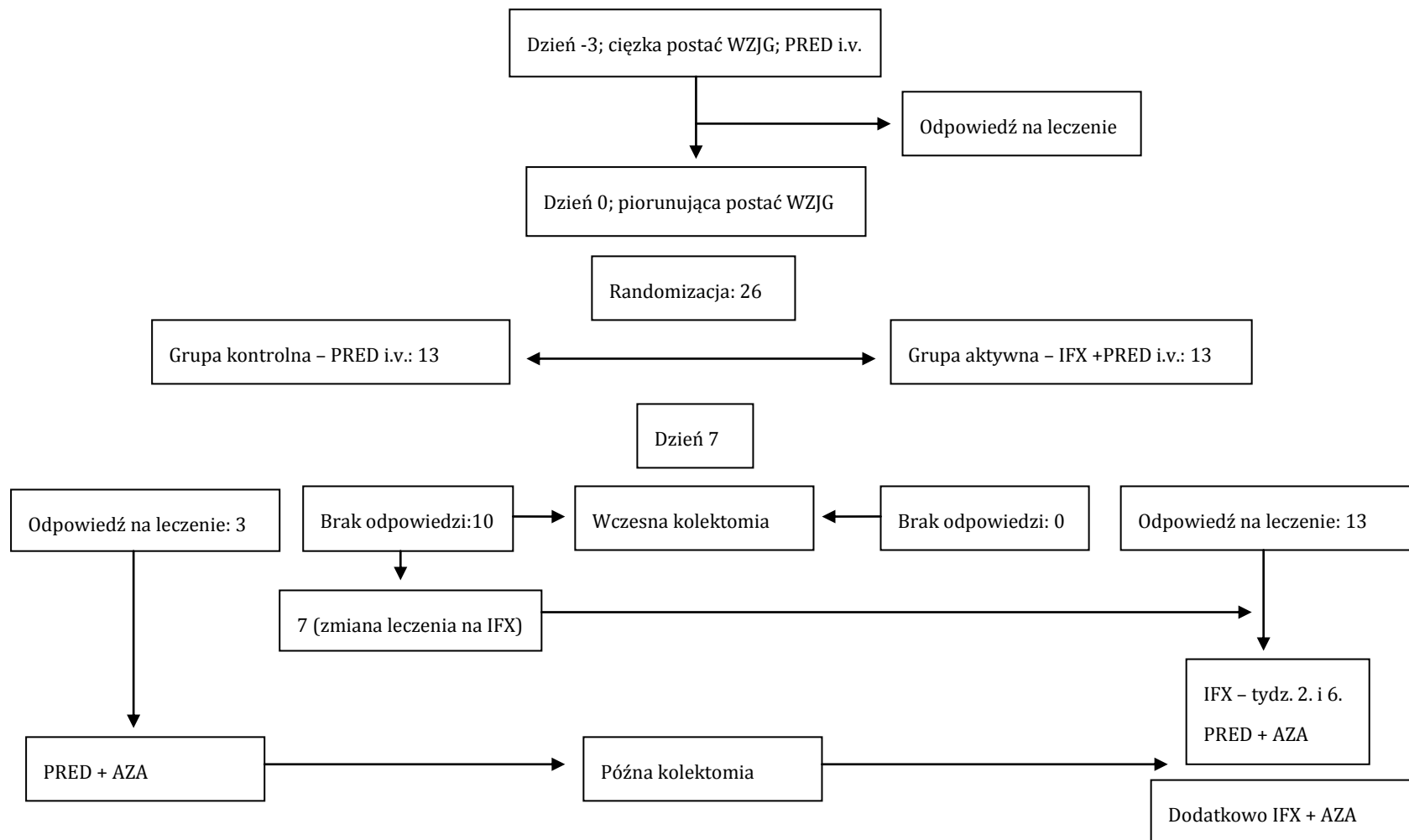
W poniższych tabelach zebrano dane dotyczące metodyki badania.

Tabela 63. przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu Florholmen 2011.

Skale diagnostyczne stosowane w badaniu opisano w aneksie – patrz rozdz. 13.3.



Ryc. 45. Schemat badania Florholmen 2011.



**Tab. 59. Charakterystyka randomizowanego badania pierwotnego Florholmen 2011.**

Bada- nie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokali- zacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji (tyg.)	Populacja	Porównywane in- terwencje (N)
Florho- lmen 2011	jednoośrodkowe, randomi- zowane, otwarte, kontrolo- wane badanie kliniczne	równno- ległe	1 ośrodek, Norwegia	26	7 dni faza właściwa*; mediana obserwacji 52 m-ce, maksymalnie obserwacja trwała 91 m-cy	chorzy z ciężkim WZJG o przebie- gu piorunującym nieodpowiada- jący na 3-dniowe leczenie korty- kosteroidami i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX 5 mg/kg m.c. + PRED i.v., N=13*</li> <li>• PRED i.v., N=13*</li> </ul>

\* opis w tekście; przez 3 dni przed włączeniem do badania chorzy dostawali kortykosteroidy dożylnie, aby sprawdzić, czy odpowiadają na leczenie GKS – brak odpowiedzi na to leczenie stanowił jeden z warunków włączenia do badania.

**Tab. 60. Charakterystyka randomizowanego badania pierwotnego Florholmen 2011 c.d.**

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody staty- styczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczeb- ności próby
Florholmen 2011	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Northern Norway Re- gional Health Authority and Schering-Plough A/S	tak*	H: brak formal- nej hipotezy	tak

\* oraz analiza *per protocol*.

**Tab. 61. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów – badanie pierwotne Florholmen 2011.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Florholmen 2011	<ul style="list-style-type: none"><li>• chorzy z ciężką postacią WZJG przyjęci do <i>University Hospital of North Norway</i>, którzy nie odpowiedzieli na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie przeprowadzone przed włączeniem do badania oraz spełnili kryteria postaci piorunującej WZJG zgodnie ze skalą Truelove'a i Wittsa;</li><li>• ciężka choroba zdefiniowana została jako ocena <math>\geq 8</math> wg <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> (UCDAI, zakres 0–12).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• wiek <math>&lt; 18</math>. r.ż., ciąża lub planowana ciąża w kolejnych 15 miesiącach;</li><li>• obecna lub przebyta gruźlica, ciężkie WZJG z objawami toksycznego rozszerzenia okrężnicy i/lub perforacją;</li><li>• zakażenia, które zgodnie z opinią klinicysty mogą stanowić przeciwwskazanie dla IFX, ciężka choroba i nadwrażliwość na IFX.</li></ul>

UCDAI – indeks aktywności choroby (WZJG; ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*).

### 13.8.2 Ocena jakości badania Florholmen 2011 wg skali Jadad

Badanie Florholmen 2011 charakteryzowało się niską jakością. Ocena jakości dowodów wyniosła 1 pkt.

Krytyczna ocena badania wynika z braku metody zaślepienia, braku szczegółowego opisu metody randomizacji oraz opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania.

Zestawienie oceny jakości włączonego do analizy badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 62. Ocena jakości randomizowanego badania pierwotnego Florholmen 2011 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Florholmen 2011	1 - brak opisu metod randomizacji	0	0	1	IIA

### 13.8.3 Charakterystyka populacji

W badaniu Florholmen 2011 analizowano chorych z ciężkim WZJG o przebiegu piorunującym nieodpowiadających na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami i.v.

Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, z wyjątkiem wyższego wieku chorych leczonych IFX w skojarzeniu z prednizolonem (mediana wieku dla chorych leczonych IFX wyniosła 47 – wyższa o 20 lat w porównaniu z chorymi leczonymi prednizolonem).

62% chorych w grupie IFX w skojarzeniu z prednizolonem i 77% w grupie PRED w monoterapii stanowili mężczyźni, a mediana czasu trwania choroby wyniosła 0,5-1 rok.

W momencie włączenia do badania leczonych mesalaminą było 54% chorych w grupie IFX w skojarzeniu z prednizolonem i 34% w grupie PRED w monoterapii.

WZJG zlokalizowane w lewej części okrężnicy występowało u 31% chorych leczonych IFX+PRED i 23% leczonych PRED.

Aktywność choroby u chorych randomizowanych do grupy IFX oceniano na 12 pkt.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych dla chorych z ciężką postacią WZJG z badania Florholmen 2011 znajduje się w poniższych tabelach.

**Tab. 63. Charakterystyka populacji.**

Badanie	Wiek, lata, mediana (zakres)	Płeć męska, n (%)	Palenie papierosów, n (%)	Czas trwania cho- roby, lata, mediana (zakres)	Lokalizacja choroby, n (%)			Ocena aktywności choroby, mediana (zakres)
<b>Florholmen 2011</b>					prawostronna	lewa część okrężni- cy	inna	UCDAI, pkt.
IFX+PRED, N=13	47 (29-66)	8 (62)	0 (0)	1 (0-19)	2 (15)		7 (54)	12 (12-12)
PRED, N=13	27 (15-76)	10 (77)	2 (15)	0,5 (0-10)	1 (8)	4 (31)	9 (69)	12 (12-12)
						3 (23)		

**Tab. 64. Charakterystyka populacji c.d.**

Badanie	Leczenie w momencie włączenia do badania*, n (%)	Stężenie hemoglobiny, g/dl, mediana (zakres)	Stężenie albumin, g/l, mediana (zakres)	Stężenie CRP, mg/l, mediana (zakres)	ESR, mm/h, mediana (zakres)
<b>Florholmen 2011</b>	5-ASA	leki immunosupresyjne			
IFX+PRED, N=13	7 (54)	0 (0)	11,7 (6,8-16,1)	32,6 (22,1-43,9)	59 (6-263)
PRED, N=13	4 (34)	1 (8)	12,7 (9,3-14,1)	32,9 (23,4-38,4)	72 (7-316)

5-ASA – kwas 5-aminosalicylowy (mesalamina, ang. *5-aminosalicylic acid*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); ESR – wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ang. *erythrocyte sedimentation rate*).



### 13.8.4 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

W badaniu Florholmen 2011 chorzy w grupie kontrolnej leczeni byli prednizolonem w podaniu dożylnym, a pozostali dodatkowo IFX – do grup randomizowano po 13 chorych.

Obserwacja chorych w grupach randomizowanych trwała 7 dni w badaniu Florholmen 2011. Po tym okresie porzucono proces randomizacji ze względów etycznych i części chorych leczonych PRED w monoterapii (7 chorych) podano IFX – wyniki dla tej części badania przedstawiono oddzielnie od wyników z pierwszego tygodnia badania.

W ciągu pierwszych 7 dni badania analizowano odpowiedź na leczenie lub poprawę stanu chorych, potrzebę wczesnej kolektomii oraz przeżycie wolne od zabiegu kolektomii.

Wyniki dotyczące obserwacji po 7 dniach od randomizacji przedstawiono w rozdz. 13.8.4.1.1 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** i odnoszą się one do wyników z pierwszego tyg. obserwacji oraz z okresu po 7 dniach od randomizacji łącznie. Mediana obserwacji w badaniu Florholmen 2011 wyniosła 52 m-ce, a maksymalnie obserwacja trwała 91 m-cy. W badaniu nie ma szczegółowych informacji dotyczących okresu, w którym oceniono analizowane punkty końcowe.

W badaniu Florholmen 2001 brak jest informacji o zgonach.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności z badania Florholmen 2011.

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

Wyniki z badania Florholmen 2011 u chorych z grupy kontrolnej po zmianie leczenia na IFX przedstawiono opisowo.

**Tab. 65. Ocena skuteczności dla infliksymabu. Badanie Florholmen 2011.**

Badanie	N	Odpowiedź na leczenie, n (%)	Zabieg kolektomii, n (%)	Przeżycie wolne od kolektomii, m-ce, średnia [95%CI]
<b>Florholmen 2011</b>		lub poprawa, w 7. dniu	potrzeba wczesnej kolektomii w 7. dniu, p<0,001*	ITT, p<0,0005, test log-rank, Mantel-Cox
IFX+PRED	13	13 (100)	0 (0)	56 [35; 76]
PRED	13	3 (23)	10 (77)	6 [0; 13]

\* po tym, jak u pierwszych 3 chorych wykonano kolektomię (w ciągu 1. tyg.), z powodu wyników wskazujących na przewagę skuteczności IFX nad PRED, ze względów etycznych zdecydowano się zakończyć obserwację tych chorych w ramach grupy kontrolnej i zmienić u nich terapię na IFX, aby uniknąć kolektomii, jeżeli to tylko możliwe.

**Tab. 66. Ocena skuteczności dla infliksymabu na podstawie wyników po 7. dniu badania Florholmen 2011.**

Badanie	N	Remisja choroby, n (%)	Odpowiedź na leczenie, n (%)	Poprawa stanu chorego, n (%)	Brak odpowiedzi, n (%)	Późna kolektomia, n (%)	Czas do późnej kolektomii, m-ce, mediana (zakres)	Liczba chorych bez kolektomii, n (%)	Całkowity czas obserwacji bez kolektomii, m-ce, mediana (zakres)
<b>Florholmen 2011*</b>									
IFX, wszyscy chorzy	20	9 (45)	8 (40)	2 (10)	1 (5)	6 (30)	17 (7-37)	14 (70)	52 (20-91)
IFX, pierwotnie przydzieleni	13	5 (38)	6 (46)	1 (8)	1 (8)	6 (46)	17 (7-37)	7 (54)	60 (26-91)
kontrola, wcześniej leczeni PRED	7	4 (57)	2 (29)	1 (14)	0 (0)	0	-	7 (100)	40 (20-58)
PRED, z odpowiedzią po 7. dniach	3	bd	bd	bd	bd	1 (33)	12 (bd)	2 (67)	19 (2-36)

\* większość kolektomii wykonano w ciągu pierwszych 36 m-cy badania; z 7 chorych z późną kolektomią na 20 leczonych IFX, żaden nie stosował azatiopryny, podczas gdy na 14 chorych bez późnej kolektomii leczonych IFX, 12 stosowało także azatioprynę (p<0,0005, dokładny test Fishera), ale badanie nie było pierwotnie zaplanowane w celu zbadania dodatkowego wpływu azatiopryny; prawdopodobieństwo uniknięcia kolektomii wyniosło 0,66 po maksymalnym czasie obserwacji (91 m-cy); jedynie 24% chorych miało kolektomię i mediana czasu przeżycia wolnego od kolektomii nie została ustalona, ale 75 percentyl stanowił 18. m-c.

### 13.8.4.1 Odpowiedź na leczenie lub poprawa kliniczna

W badaniu Florholmen 2011 w pierwszym tyg. leczenia oceniano wystąpienie odpowiedzi na leczenie lub jakiegokolwiek poprawy klinicznej (w tym w odniesieniu do oceny postaci piorunującej).

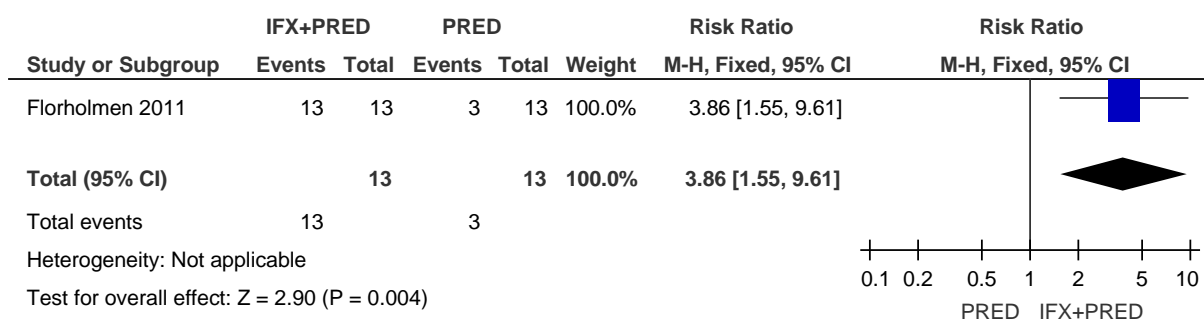
Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako zmniejszenie oceny łącznej aktywności choroby wg skali UCDAI (*Ulcerative Colitis Disease Activity Index*) o co najmniej 3 pkt. w odniesieniu do wartości początkowej łącznie, a poprawa – jako zmniejszenie oceny aktywności choroby wg tej skali o 1-3 pkt. (brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako brak zmniejszenia oceny aktywności choroby wg skali UCDAI).

Odpowiedź na leczenie lub poprawa kliniczna po 7 dniach występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IFX+PRED niż w grupie otrzymujących PRED w monoterapii: RR=3,86 [95%CI: 1,55; 9,61], p=0,004; RD=0,77 [95%CI: 0,52; 1,02], p<0,00001, NNT<sub>7dni</sub>=2 [95%CI: 1; 2].

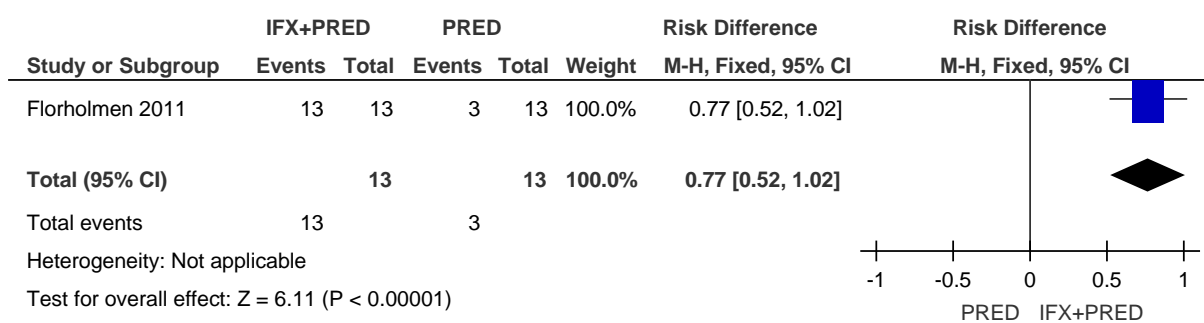
**Tab. 67. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Odpowiedź na leczenie lub poprawa kliniczna (okres 7 dni).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Florholmen 2011	13/13	3,86 [1,55; 9,61]	0,004	0,77 [0,52; 1,02]	<0,00001	2 [1; 2]

**Ryc. 46. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Odpowiedź na leczenie (RR).**



**Ryc. 47. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Odpowiedź na leczenie (RD).**



#### 13.8.4.1.1 Wyniki ocenione po 7 dniach od randomizacji chorych w badaniu Florholmen 2011

W badaniu Florholmen 2011 oceniano częstość remisji choroby, odpowiedzi na leczenie, poprawy stanu chorego oraz braku odpowiedzi po 7 dniach od randomizacji u wszystkich chorych leczonych IFX (N=20), w tym pierwotnie randomizowanych do leczenia IFX (N=13) i wcześniej leczonych PRED (N=7). Nie podano wyników dla chorych randomizowanych do leczenia PRED, nieleczonych IFX (N=3). Wyniki przedstawiono opisowo.

Remisję choroby, odpowiedź na leczenie, poprawę stanu chorego i brak odpowiedzi raportowano odpowiednio u: 9 (45%) chorych, 8 (40%) chorych, 2 (10%) chorych i 1 (5%) chorego z wszystkich 20 chorych leczonych IFX; 5 (38%) chorych, 6 (46%) chorych, 1 (8%) chorego, 1 (8%) chorego z 13 chorych pierwotnie randomizowanych do leczenia IFX; 4 (57%) chorych, 2 (29%) chorych, 1 (14%) chorego, 0 (0%) chorych z 7 chorych leczonych wcześniej PRED, a następnie IFX.

#### 13.8.4.2 Zabieg kolektomii

Poniżej przedstawiono wyniki dla liczby chorych w 7. dniu badania Florholmen 2011, u których raportowano potrzebę wykonania wczesnej kolektomii, mimo iż nie u wszystkich chorych została ona wykonana w tym czasie.\*\*\*\*\* Wczesna kolektomia nie została wykonana u wszystkich chorych jej potrzebujących, ponieważ po tym, jak u pierwszych 3 chorych wykonano kolektomię (w ciągu 1. tyg.), z powodu wyników wskazujących na przewagę skuteczności IFX nad PRED, ze względów etycznych zdecydowano się zakończyć obserwację tych chorych w ramach grupy kontrolnej. U chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie PRED zmieniono terapię na IFX w celu uniknięcia kolektomii. Po zmianie grupy z PRED na IFX u chorych pierwotnie leczonych PLA nie raportowano zabiegu kolektomii do końca badania (raportowano jedynie 6 przypadków późnej kolektomii w grupie pierwotnie leczonych IFX).

Potrzeba wykonania kolektomii oceniona w pierwszym tyg. badania Florholmen 2011 była istotnie statystycznie mniejsza w grupie leczonych IFX w dawce 5 mg/kg m.c. w skojarzeniu z prednizolonem niż w grupie chorych bez aktywnego leczenia (prednizolon w monoterapii): RR=0,05 [95%CI: 0,003; 0,74], p=0,03; RD=-0,77 [95%CI: -1,02; -0,52], p<0,00001, NNT<sub>7dni</sub>=2 [95%CI: 1; 2].

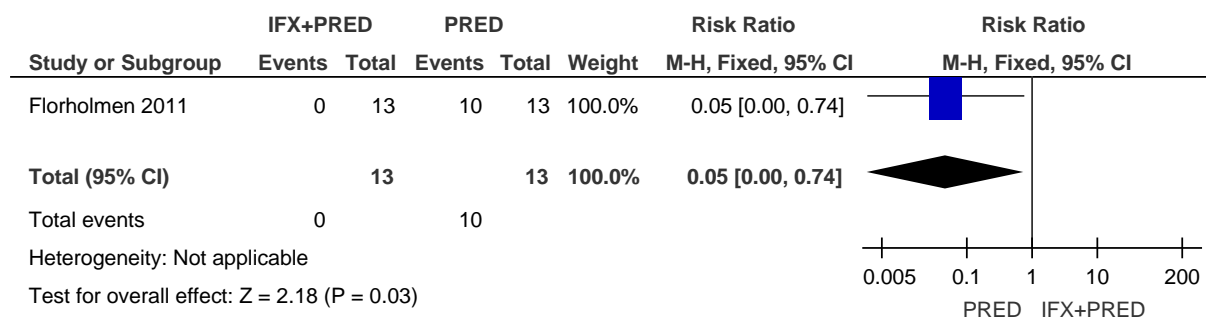
---

\*\*\*\*\* W badaniu założono, że chorzy nieodpowiadający na leczenie sterydami w ciągu 10 dni (3 dni przed włączeniem do badania i 7 dni od randomizacji chorych do odpowiednich grup) uznani zostają za chorych „mających wykonany zabieg wczesnej kolektomii”, pomimo niewykonania go u części chorych i zmiany leczenia po pierwszym tyg. badania u u tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie sterydami i u których nie wykonano kolektomii w ciągu pierwszego tygodnia.

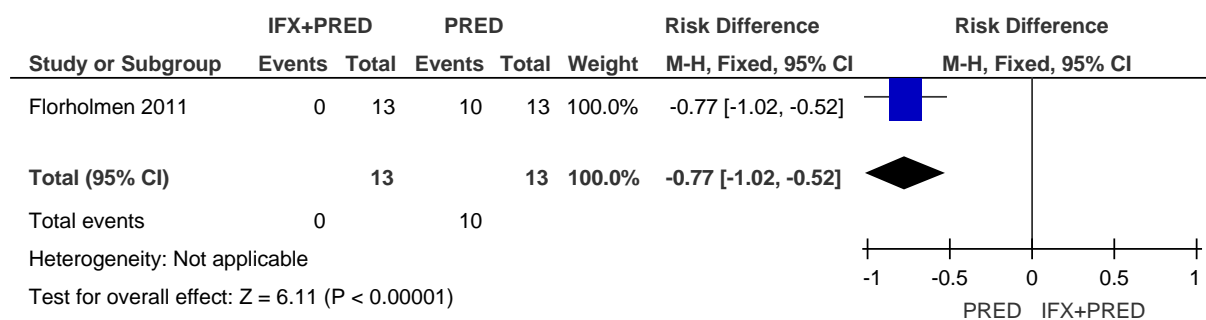
**Tab. 68. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Zabieg kolektomii. Badnie Florholmen 2011 (okres 7 dni).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Florholmen 2011	13/13	0,05 [0,003; 0,74]	0,03	-0,77 [-1,02; -0,52]	<0,00001	2 [1; 2]

**Ryc. 48. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Zabieg kolektomii (RR).**



**Ryc. 49. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Zabieg kolektomii (RD).**



#### 13.8.4.2.1 Wyniki ocenione po 7 dniach od randomizacji chorych w badaniu Florholmen 2011

Kolektomia późna<sup>+++++</sup> w badaniu Florholmen 2011 została wykonana u 6 chorych leczonych IFX w którymkolwiek momencie badania (13 chorych pierwotnie randomizowanych do grupy IFX i 7 chorych leczonych wcześniej PRED bez IFX) i u żadnego chorego po zmianie leczenia z PRED na IFX.

W przypadku chorych randomizowanych pierwotnie w badaniu Florholmen 2011 do grupy leczonych IFX+PRED zabieg kolektomii wykonano u 6 chorych (46%), a u chorych randomizowanych pierwotnie do grupy przyjmujących PRED, u których nie zmieniono leczenia na IFX (z odpowiedzią na leczenie w ciągu pierwszego tygodnia) zabieg kolektomii wykonano u 1 chorego (33%) w całym okresie obserwacji – różnica nieistotna statystycznie (RR=1,38 [95%CI: 0,25; 7,61], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,47; 0,73], p=ns, NNT<sub>91m-cy</sub>=na).

<sup>+++++</sup> W badaniu nie zdefiniowano, w jakim okresie analizowano występowanie późnej kolektomii.

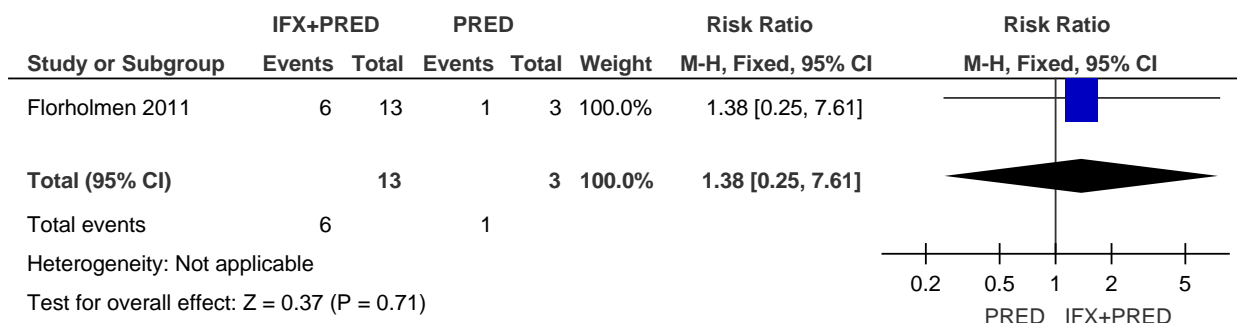
Czas do wykonania późnej kolektomii wyniósł 17 miesięcy (mediana, zakres: 7-37 m-cy) od randomizacji wśród chorych leczonych IFX od początku badania i wśród chorych leczonych IFX w którymkolwiek momencie badania (13 chorych pierwotnie randomizowanych do grupy IFX i 7 chorych leczonych wcześniej PRED bez IFX) oraz 12 miesięcy (mediana) wśród chorych leczonych PRED, u których nie zmieniono leczenia na IFX (z odpowiedzią na leczenie w ciągu pierwszego tygodnia). Całkowity czas obserwacji bez kolektomii wyniósł 52 miesiące (mediana, zakres: 20-91 m-cy) wśród chorych leczonych IFX w którymkolwiek momencie badania, 60 miesięcy (mediana, zakres: 26-91 m-cy) wśród chorych leczonych IFX od początku badania, 40 miesięcy (mediana, zakres: 20-58 m-cy) wśród chorych randomizowanych pierwotnie do PRED, u których zmieniono leczenie na IFX oraz 19 miesięcy (mediana, zakres: 2-36 miesięcy) wśród chorych leczonych PRED, u których nie zmieniono leczenia na IFX.

Średnio przeżycie wolne od kolektomii było istotnie statystycznie dłuższe w grupie leczonych IFX+PRED niż PRED: MD=50,00 [95%CI: 28,80; 71,20] miesięcy,  $p < 0,00001$ .

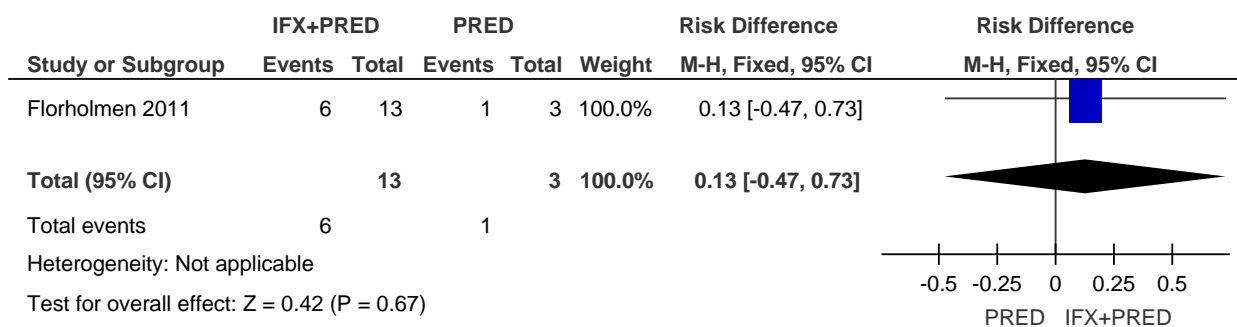
**Tab. 69. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Kolektomia późna. Badanie Florholmen 2011 (91 miesięcy).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Florholmen 2011	13/3	1,38 [0,25; 7,61]	ns	0,13 [-0,47; 0,73]	ns	na

**Ryc. 50. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PLA. Kolektomia późna. Badanie Florholmen 2011 (RR).**



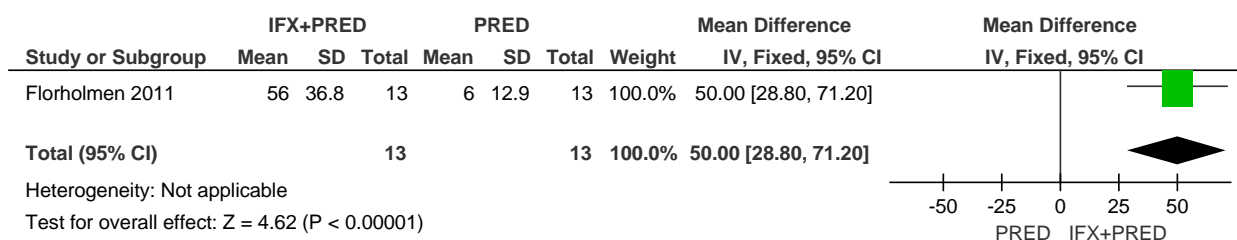
**Ryc. 51. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PLA. Kolektomia późna. Badanie Florholmen 2011 (RD).**



**Tab. 70. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Przeżycie wolne od kolektomii. Badanie Florholmen 2011 (91 miesięcy).**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Florholmen 2011	13/3	50,00 [28,80; 71,20]	<0,00001

**Ryc. 52. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Przeżycie wolne od kolektomii. Badanie Florholmen 2011 (MD).**



### 13.8.5 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

W badaniu Florholmen 2011 z wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii, ocenionych po 7. dniu od randomizacji,##### podano jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie 20 chorych (chorzy randomizowani do grupy IFX+PRED – 13, plus chorzy leczeni IFX randomizowani i leczeni wcześniej PRED w monoterapii – 7) – w grupie tej raportowano 1 ciężkie ZN – ostre zapalenie trzustki najprawdopodobniej z powodu leczenia azatiopryną; dodatkowo 6 (30%) chorych przerwało stosowanie azatiopryny z powodu biegunki.

### 13.8.6 Krytyczna ocena badania Florholmen 2011

##### Wyniki łącznie dla pierwszego tyg. obserwacji oraz okresu po 7 dniach od randomizacji. W badaniu brak jest szczegółowych informacji dotyczących okresu, w którym przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa.

**Tab. 71. Ocena krytyczna badania Florholmen 2011.**

Florholmen 2011					
Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Populacja (Horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
jednoośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z grupami równoległymi	1 ośrodek, Norwegia	chorzy z ciężkim WZJG o przebiegu piorunującym, nieodpowiadający na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami i.v.  horyzont czasowy: 7 dni (podstawowa część badania)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX 5 mg/kg + PRED i.v., N=13*</li> <li>• prednizolon i.v., N=13</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>potrzeba wczesnej kolektomii w dniu 7;</b></li> <li>○ remisja choroby,</li> <li>○ potrzeba późnej kolektomii oraz liczba chorych, których nie wykonano kolektomii,</li> <li>○ czas do późnego zabiegu kolektomii i czas bez zabiegu kolektomii,</li> <li>○ zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z ciężką postacią WZJG przyjęci do <i>University Hospital of North Norway</i>, którzy nie odpowiedzieli na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie przeprowadzone przed włączeniem do badania oraz spełnili kryteria postaci piorunującej WZJG zgodnie ze skalą Truelove'a i Wittsa;</li> <li>• ciężka choroba zdefiniowana została jako ocena <math>\geq 8</math> wg <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> (UCDAI, zakres 0–12)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &lt;18. r.ż., ciąża lub planowana ciąża w kolejnych 15 miesiącach;</li> <li>• obecna lub przebyta gruźlica, ciężkie WZJG z objawami toksycznego rozszerzenia okrężnicy i/lub perforacją;</li> <li>• zakażenia, które zgodnie z opinią klinicysty mogą stanowić przeciwwskazanie dla IFX, ciężka choroba i nadwrażliwość na IFX</li> </ul>		
Komentarz					
* przez 3 dni przed włączeniem do badania chorzy dostawali kortykosteroidy dożylnie, aby sprawdzić, czy odpowiadają na leczenie GKS – brak odpowiedzi na to leczenie stanowił jeden z warunków włączenia do badania.					



## 14 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	18
Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności infliksymabu w leczeniu WZGJ w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.08.2011 r. ....	21
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności infliksymabu w leczeniu WZGJ w systemie bazy EMBASE (Ovid); dane na dzień 31.08.2011 r. ....	23
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności infliksymabu w leczeniu WZGJ w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 31.08.2011 r. ( <i>Issue 3 of 4, 2011 z wyjątkiem Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Groups Issue 8 of 12, Aug 2011</i> ). ....	24
Tab. 5. Charakterystyka opracowań wtórnych. ....	33
Tab. 6. Charakterystyka opracowań wtórnych.* ....	37
Tab. 7. Charakterystyka randomizowanych badań pierwotnych włączonych do analizy. ....	47
Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań pierwotnych włączonych do analizy c.d. ....	48
Tab. 9. Ocena jakości randomizowanych badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM. ....	49
Tab. 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów – badania pierwotne. ....	50
Tab. 11. Charakterystyka populacji. ....	54
Tab. 12. Charakterystyka populacji c.d. ....	55
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych. ....	56
Tab. 14. Ocena skuteczności infliksymabu i cyklosporyny. ....	60
Tab. 15. Ocena skuteczności infliksymabu. Badanie Jarnerot 2005. Zabieg kolektomii ze względu na początkową charakterystykę chorych – wyniki w podgrupach oraz wyniki analizy regresji. ....	61
Tab. 16. Ocena skuteczności infliksymabu. Badanie Jarnerot 2005. Całkowita remisja po 3 miesiącach i wyniki podane łącznie dla obydwu grup. ....	62
Tab. 17. Ocena skuteczności infliksymabu na podstawie analizy retrospektywnej chorych z badania Jarnerot 2005 (publikacja Gustavsson 2010). ....	62
Tab. 18. Ocena skuteczności infliksymabu. Badanie Sands 2001 – pozostałe wyniki. ....	63
Tab. 19. Zmiana oceny wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa, pkt., średnia – wartości na podstawie wykresu. Badanie Sands 2001. ....	64
Tab. 20. Ocena skuteczności cyklosporyny – pozostałe punkty oceny skuteczności – badanie D'Haens 2001.* ....	64
Tab. 21. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Odpowiedź na leczenie. Badanie Sands 2001 (14-dniowa obserwacja). ....	67
Tab. 22. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Składowe niepowodzenia leczenia. Badanie Sands 2001 (14-dniowa obserwacja). ....	69
Tab. 23. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Jarnerot 2005 (w okresie 90 dni). ....	72
Tab. 24. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Sands 2001 (14-dniowa obserwacja). ....	73
Tab. 25. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005 (3 miesiące). ....	74

---

Tab. 26. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005).....	77
Tab. 27. Ocena skuteczności: IFX. vs PLA. Całkowita remisja choroby. Badanie Jarnerot 2005 (3 miesiące).....	78
Tab. 28. Ocena skuteczności: IFX. vs PLA.* Leczenie w okresie od 3. miesiąca po randomizacji chorych do 3. roku włącznie. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005). ....	80
Tab. 29. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Odpowiedź na leczenie. Badanie D’Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).....	84
Tab. 30. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Odpowiedź na leczenie. Badanie Lichtiger 1994 (14-dniowa obserwacja).....	84
Tab. 31. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Badanie D’Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).....	85
Tab. 32. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zmniejszenie aktywności choroby. Badanie D’Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).....	86
Tab. 33. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D’Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).....	88
Tab. 34. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Lichtiger 1994 (14-dniowa obserwacja).....	88
Tab. 35. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D’Haens 2001 (roczna obserwacja).....	89
Tab. 36. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny. Badanie Lichtiger 1994 (14-dniowa obserwacja).....	90
Tab. 37. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Pozostałe punkty końcowe. Badanie D’Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).....	91
Tab. 38. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Utrzymanie remisji. Badanie D’Haens 2001 (długofalowa obserwacja).....	93
Tab. 39. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu i cyklosporyny.....	98
Tab. 40. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu na podstawie badania Jarnerot 2005.....	99
Tab. 41. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu na podstawie badania Jarnerot 2005 c.d.....	99
Tab. 42. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu na podstawie badania Jarnerot 2005 – zdarzenia pooperacyjne. ....	100
Tab. 43. Ocena bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny na podstawie badania D’Haens 2001.....	100
Tab. 44. Ocena bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny na podstawie badania D’Haens 2001.....	101
Tab. 45. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Ogólne zdarzenia niepożądane. Badanie Sands 2001 (okres 12 tyg.).....	104
Tab. 46. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Liczba hospitalizowanych chorych. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna chorych z badania Jarnerot 2005; okres od 3 miesięcy do 3. roku włącznie). ....	105
Tab. 47. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Wysypka i ból stawów. Badanie Jarnerot 2005 (3 miesiące).....	107
Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs PLA. Zdarzenia niepożądane. Badanie D’Haens 2001 (8-dniowa obserwacja).....	110

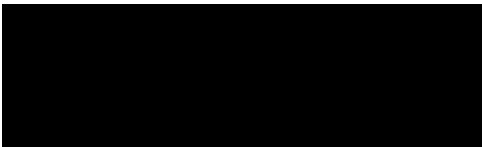
---

Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs PLA. Zdarzenia niepożądane. Badanie Lichtiger 1994 (28-dniowa obserwacja).....	113
Tab. 50. Odsetek kolektomii we włączonych RCT, n/N (%). .....	120
Tab. 51. Wyniki dla zabiegu kolektomii w okresie 0-3 miesiące (Bryan 2010).....	122
Tab. 52. Wyniki dla zabiegu kolektomii w okresie 0-12 miesięcy (Bryan 2010).....	122
Tab. 53. Wyniki dla zabiegu kolektomii w okresie 3-12 miesięcy (Bryan 2010).....	123
Tab. 54. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.....	144
Tab. 55. Arkusz oceny badania wg Jadad. ....	152
Tab. 56. Skala aktywności WZJG wg Mayo.....	155
Tab. 57. Skala aktywności WZJG wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa (skali Lichtigera) na podstawie badania Lichtiger 1994 i D'Haens 2001. ....	156
Tab. 58. Ocena krytyczna badań włączonych do przeglądu.....	166
Tab. 59. Charakterystyka randomizowanego badania pierwotnego Florholmen 2011.....	173
Tab. 60. Charakterystyka randomizowanego badania pierwotnego Florholmen 2011 c.d.....	173
Tab. 61. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów – badanie pierwotne Florholmen 2011.....	174
Tab. 62. Ocena jakości randomizowanego badania pierwotnego Florholmen 2011 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM. ....	175
Tab. 63. Charakterystyka populacji.....	176
Tab. 64. Charakterystyka populacji c.d. ....	176
Tab. 65. Ocena skuteczności dla infliksymabu. Badanie Florholmen 2011.....	178
Tab. 66. Ocena skuteczności dla infliksymabu na podstawie wyników po 7. dniu badania Florholmen 2011.....	178
Tab. 67. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Odpowiedź na leczenie lub poprawa kliniczna (okres 7 dni). ....	179
Tab. 68. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Zabieg kolektomii. Badanie Florholmen 2011 (okres 7 dni).....	181
Tab. 69. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Kolektomia późna. Badanie Florholmen 2011 (91 miesięcy).....	182
Tab. 70. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Przeżycie wolne od kolektomii. Badanie Florholmen 2011 (91 miesięcy). ....	183
Tab. 71. Ocena krytyczna badania Florholmen 2011.....	184

## 15 Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu i cyklosporyny (diagram QUOROM9).....	43
Ryc. 2. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Odpowiedź na leczenie (RR).....	67
Ryc. 3. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Odpowiedź na leczenie (RD).....	67
Ryc. 4. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Składowe niepowodzenia leczenia. Badanie Sands 2001 (RR).....	70
Ryc. 5. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Składowe niepowodzenia leczenia. Badanie Sands 2001 (RD).....	70
Ryc. 6. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Jarnerot 2005 (RR). ....	72
Ryc. 7. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Jarnerot 2005 (RD). ....	72
Ryc. 8. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Sands 2001 (RR). ....	73
Ryc. 9. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Sands 2001 (RD). ....	73
Ryc. 10. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005 (RR). ....	75
Ryc. 11. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii w podgrupach ze względu na początkową charakterystykę chorych w badaniu Jarnerot 2005 (RD). ....	76
Ryc. 12. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005; RR).....	77
Ryc. 13. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Zabieg kolektomii. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005; RD). ....	77
Ryc. 14. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Całkowita remisja choroby. Badanie Jarnerot 2005 (RR).....	78
Ryc. 15. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Całkowita remisja choroby. Badanie Jarnerot 2005 (RD).....	79
Ryc. 16. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. w okresie od 3. miesiąca po randomizacji chorych do 3. roku włącznie. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005; RR). ....	81
Ryc. 17. Ocena skuteczności: IFX vs PLA. Leczenie w okresie od 3. miesiąca po randomizacji chorych do 3. roku włącznie. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna po 3 latach od randomizacji chorych z badania Jarnerot 2005; RD). ....	82
Ryc. 18. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Odpowiedź na leczenie. Badanie D'Haens 2001 (RR).....	84
Ryc. 19. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Odpowiedź na leczenie. Badanie D'Haens 2001 (RD).....	84
Ryc. 20. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Odpowiedź na leczenie. Badanie Lichtiger 1994 (RR).....	85
Ryc. 21. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Odpowiedź na leczenie. Badanie Lichtiger 1994 (RD).....	85
Ryc. 22. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Badanie D'Haens 2001 (MD).....	86
Ryc. 23. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zmniejszenie aktywności choroby. Badanie D'Haens 2001 (MD).....	87

Ryc. 24. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D’Haens 2001 (RR).....	88
Ryc. 25. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D’Haens 2001 (RD).....	88
Ryc. 26. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Lichtiger 1994 (RR).....	88
Ryc. 27. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zabieg kolektomii. Badanie Lichtiger 1994 (RD).....	89
Ryc. 28. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D’Haens 2001 (RR).....	89
Ryc. 29. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Zabieg kolektomii. Badanie D’Haens 2001 (RD).....	89
Ryc. 30. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny. Badanie Lichtiger 1994 (RR).....	90
Ryc. 31. Ocena skuteczności: CyA vs PLA. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny. Badanie Lichtiger 1994 (RD).....	90
Ryc. 32. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Pozostałe punkty końcowe. Badanie D’Haens 2001 (MD).....	92
Ryc. 33. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Utrzymanie remisji. Badanie D’Haens 2001 (RR).....	93
Ryc. 34. Ocena skuteczności: CyA vs MPRED. Utrzymanie remisji. Badanie D’Haens 2001 (RD).....	94
Ryc. 35. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Ogólne zdarzenia niepożądane. Badanie Sands 2001 (RR).....	104
Ryc. 36. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Ogólne zdarzenia niepożądane. Badanie Sands 2001 (RD).....	105
Ryc. 37. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Liczba hospitalizowanych chorych. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna chorych z badania Jarnerot 2005; okres od 3 miesięcy do 3. roku włącznie; RR).....	106
Ryc. 38. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Liczba hospitalizowanych chorych. Publikacja Gustavsson 2010 (analiza retrospektywna chorych z badania Jarnerot 2005; okres od 3 miesięcy do 3. roku włącznie; RD).....	106
Ryc. 39. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Wysypka i ból stawów. Badanie Jarnerot 2005 (RR).....	107
Ryc. 40. Ocena bezpieczeństwa: IFX vs PLA. Wysypka i ból stawów. Badanie Jarnerot 2005 (RD).....	108
Ryc. 41. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs MPRED. Zdarzenia niepożądane. Badanie D’Haens 2001 (RR).....	111
Ryc. 42. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs MPRED. Zdarzenia niepożądane. Badanie D’Haens 2001 (RD).....	112
Ryc. 43. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs PLA. Zdarzenia niepożądane. Badanie Lichtiger 1994 (RR).....	114
Ryc. 44. Ocena bezpieczeństwa: CyA vs PLA. Zdarzenia niepożądane. Badanie Lichtiger 1994 (RD).....	115
Ryc. 45. Schemat badania Florholmen 2011.....	172
Ryc. 46. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Odpowiedź na leczenie (RR).....	179
Ryc. 47. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Odpowiedź na leczenie (RD).....	179
Ryc. 48. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Zabieg kolektomii (RR).....	181




---

Ryc. 49. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Zabieg kolektomii (RD).....	181
Ryc. 50. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PLA. Kolektomia późna. Badanie Florholmen 2011 (RR).....	182
Ryc. 51. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PLA. Kolektomia późna. Badanie Florholmen 2011 (RD).....	182
Ryc. 52. Ocena skuteczności: IFX+PRED vs PRED. Przeżycie wolne od kolektomii. Badanie Florholmen 2011 (MD).....	183

## 16 Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of
- <sup>2</sup> 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;quiz 524.
- <sup>3</sup> Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12104/42744/42744.pdf>, [dostęp 07.02.2011].
- <sup>4</sup> INAHTA, <http://www.inahta.org/Search2/?pub=1>, [dostęp 05.09.2011].
- <sup>5</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008]*. The Cochrane Collaboration, 2008. Dostępne na: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.
- <sup>8</sup> Kalkulator dostępny na <http://moosenose.com/EBCalculator.htm>.
- <sup>9</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. 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.
- <sup>10</sup> Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporine in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990;336(8706):16-9.
- <sup>11</sup> Lichtiger S. Cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease: open-label experience. *Mt Sinai J Med* 1990;57(5):315-9.
- <sup>12</sup> Blackstone M, ed. *Endoscopic Interpretation: Normal and Pathologic Appearance of the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press, 1984.
- <sup>13</sup> Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
- <sup>14</sup> Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticoid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831-5.
- <sup>15</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf), [dostęp 21.12.2010].



---

<sup>16</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://www.urpl.gov.pl/>, [dostęp 29.08.2011].

<sup>17</sup> 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>, [dostęp 05.09.2011].

<sup>18</sup> Safety Update on TNF- $\alpha$  Antagonists: Infliximab and Etanercept, [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2\\_01\\_cber\\_safety%20revision2.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety%20revision2.pdf), [dostęp 05.09.2011].

<sup>19</sup> Postmarketing Reviews - Volume 1, Number 2, Winter 2008, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm119034.htm>, [dostęp 05.09.2011].

<sup>20</sup> Remicade REMS, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM193310.pdf>, Remicade, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/103772s5189lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103772s5189lbl.pdf), [dostęp 05.09.2011].

<sup>21</sup> Laharie, D., A. Bourreille, et al. Ciclosporin Versus Infliximab in Acute Severe Ulcerative Colitis Refractory to Intravenous Steroids: A Randomized Study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011;5(1):S8,abstrakt 12,ECCO 2011.

<sup>22</sup> Comparison of infliximab and ciclosporin in Steroid Resistant Ulcerative Colitis: a Trial; ISRCTN22663589. Protocol. National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (HTA) 06/78/03;Version 3-2 20Aug2010, <http://www.hta.ac.uk/protocols/200600780003.pdf> [dostęp 05.09.2011 r.].

<sup>23</sup> Panaccione R, Ghosh S, et al. Infliximab, Azathioprine, or Infliximab + Azathioprine for Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis: The Uc Success Trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011;5(1):S8,abstract 13,ECCO 2011.

<sup>24</sup> Overland G, Goll R, et al. Short and Long Term Clinical Outcome of Infliximab in Fulminant Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011;5(1):S55,P102. ECCO 2011.

<sup>25</sup> Schering-Plough Ltd. REMICADE® (infliximab). Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. A Submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence. 8 may 2007:1-141.

<sup>26</sup> Bryan S, Andronis L, et al. Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *Health Technol Assess* 2010;14(Suppl1):9-15.

<sup>27</sup> Punekar YS, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *Eur J Health Econ.* 2010;11:67-76.



<sup>28</sup> Safety of infliximab use during pregnancy.

Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, Koren G.

Reprod Toxicol. 2011 Jul;32(1):93-7.

<sup>29</sup> A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis.

Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochocki MC, Otuki MF, Pontarolo R.

Clin Rheumatol. 2009 Dec;28(12):1365-73.

<sup>30</sup> Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases.

Reddy JG, Loftus EV Jr.

Gastroenterol Clin North Am. 2006 Dec;35(4):837-55

<sup>31</sup> Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers on ulcerative colitis. Eur J Clin Pharmacol 2011;67(8):759-66.

<sup>32</sup> BioDrugs. 2010 Dec 14;24 Suppl 1:3-14. doi: 10.2165/11586290-000000000-00000.

Management of inflammatory bowel disease with infliximab and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies.

Magro F, Portela F.

<sup>33</sup> Durai D, Hawthorne AB. Review article: how and when to use ciclosporin in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Nov 15;22(10):907-16.

<sup>34</sup> Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin In ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1587-92.

<sup>35</sup> Haslam N, Hearing SD, Probert CS. Audit of cyclosporin use In inflammatory bowel disease: limited benefits, numerous sideeffects. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 657-60.

<sup>36</sup> Rowe FA, Walker JH, Karp LC, Vasiliauskas EA, Plevy SE, Targan SR. Factors predictive of response to cyclosporine treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2000-8.

<sup>37</sup> Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. Dig Dis Sci 1996; 41: 2471-6.

<sup>38</sup> Stack WA, Long RG, Hawkey CJ. Short- and long-term outcome of patients treated with cyclosporin for severe acute ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:973-8.

<sup>39</sup> Actis GC, Aimo G, Priolo G, Moscato D, Rizzetto M, Pagni R. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporine versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporin in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open-label retrospective trial. Inflamm Bowel Dis 1998; 4:276-9.

<sup>40</sup> Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 73-8.

41 Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (5).

42 Charakterystyka Produktu Leczniczego,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf), [dostęp 21.12.2010].

43 Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.

44 Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:971–6.

45 Assessment of Ulcerative Colitis Severity – MEDVERSATION.com,  
<http://www.medversation.com/medversation/hcp/section/PRE/sF3BB1FDF-4076-4256-8588-B70A832C16E1.html>, [dostęp 20.10.2011].

46 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):763-86.

47 Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut*. 2005 Jun;54(6):782-8.

48 Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.

49 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i wsp. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.

50 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041–8.

51 Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894–8.

52 Florholmen J, Øverland G, Olsen T, Rismo R, Cui G, Christiansen I, Paulssen EJ, Goll R. Short-and Long-Term Clinical Outcomes of Infliximab in Fulminant Ulcerative Colitis 2011, Article ID 156407.