

Analiza efektywności klinicznej
Infliksymbab (*Remsima*[®]) w leczeniu
ciężkiej postaci wrzodziejącego jelita
grubego u dzieci i młodzieży w wieku
6- 17 lat

Analiza Efektywności Klinicznej

Autorzy:

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW	4
3.	STRESZCZENIE	6
4.	CEL OPRACOWANIA	12
5.	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	14
5.1.	Źródła danych	14
5.2.	Etapy selekcji badań	14
5.3.	Kryteria włączenia i wykluczenia	15
6.	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	16
7.	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH	21
7.1.	Źródła danych	21
7.2.	Etapy selekcji badań	22
7.3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	22
7.4.	Ekstrakcja danych	28
7.5.	Ocena wiarygodności	28
7.6.	Metody analizy i syntezy danych	28
7.6.1.	Analiza statystyczna	28
7.7.	Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	28
8.	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	30
8.1.	Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji	30
8.2.	Zidentyfikowane badania (komplikacje po kolektomii)	31
9.	OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU	32
9.1.	Wyniki wyszukiwania	32
9.2.	Metodyka badań	38
9.3.	Populacja	46
9.4.	Interwencja	50
9.5.	Punkty końcowe	53
9.6.	Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG	59
9.6.1.	Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną	59
9.6.2.	Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej	66
9.6.3.	Podsumowanie wyników	70
9.7.	Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną -ciężką postacią WZJG	74
9.7.1.	Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną -ciężką postacią WZJG na podstawie randomizowanych badań klinicznych	74
9.7.2.	Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej	85
9.7.3.	Podsumowanie wyników	95
10.	ANALIZA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ZWIĄZANYCH Z ZABIEGIEM KOLEKTOMII	98
10.1.	Wyniki wyszukiwania	98
10.2.	Metodyka badań	103
10.3.	Populacja	114

10.4.	Interwencja	117
10.5.	Punkty końcowe – komplikacje po kolektomii	120
10.6.	Analiza działań niepożądanych związanych z przeprowadzeniem zabiegu kolektomii u dzieci z WZIG na podstawie dostępnych badań	121
10.6.1.	Komplikacje po kolektomii - wczesne	122
10.6.2.	Komplikacje po kolektomii - późne	124
10.6.3.	Komplikacje po kolektomii - ogółem	125
10.6.4.	Podsumowanie wyników	127
11.	DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA.....	129
11.1.	Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)	130
11.2.	Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL.....	133
11.2.1.	FDA	133
11.2.1.	EMA	134
11.2.2.	URPL.....	134
11.3.	Dane pochodzące z przeglądów systematycznych	134
12.	WNIOSKI Z ANALIZY GŁÓWNEJ	136
13.	WNIOSKI Z DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA.....	137
14.	OGRANICZENIA	138
15.	DYSKUSJA	142
16.	WKŁAD PRACY	148
17.	ZAŁĄCZNIKI	149
17.1.	Strategie wyszukiwania.....	149
17.2.	Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane).....	160
17.3.	Ocena wiarygodności badań	161
17.3.1.	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD.	161
17.3.2.	Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane.....	162
17.4.	Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań	170
17.5.	Skale wykorzystane w badaniach włączonych do analizy.....	180
17.5.1.	Klasyfikacja PUCAI (ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index).....	180
17.5.2.	Skala Mayo	182
17.5.3.	Skala LCAI (Lichtiger Clinical Activity Index)	183
17.5.4.	Skala Truelove and Witts.....	184
17.6.	Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach.....	186
17.7.	Formularz ekstrakcji danych	188
18.	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH	190
19.	SPIS TABEL	196
20.	REFERENCJE.....	200

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
6-MP	6-Mercaptopurín	6 - merkaptopuryna
5-ASA	5-aminosalicylic acid	Kwas 5-aminosalicylowy
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	-	Analiza problemu decyzyjnego
AZA	Azathioprine	Azatiopryna
Bd	-	Brak danych
ChPL	-	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Confidence interval	Przedział ufności
CRD	Center for Reviews and Dissemination	
DCF	Data Collection Form	Arkusze ekstrakcji danych
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization	
EMA	European Medicines Agency	Europejska Agencja Leków
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition	
FDA	Food and Drug Administration	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	-	Glikokortykosteroidy
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	
HTA	Health Technology Assessment	Ocena Technologii Medycznych
i.v.	Intra-venous	Dożylnie
IAA	Ileoanal anastomosis	Zespolenie ileoanalne
IACA	Ileal pouch-anal canal anastomosis	Zespolenie pomiędzy zbiornikiem krętniczym a kanałem odbytu
IM	Immunomodulators	Immunomodulatory
INF	Infliximab	Inflixymab
IPAA	Ileal pouch-anal anastomosis	Zespolenie pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem
kg	-	Kilogram
LA	Laparoscopic assisted	Zabieg wsparty laparoskopowo
LCAI	Lichtiger Clinical Activity Index	
mc.	Body weight	Masa ciała
mg	-	Miligram
msc	-	Miesiąc
MZ	-	Ministerstwo Zdrowia
N	-	Liczba pacjentów
NIJ	Inflammatory bowel disease	Nieswoiste zapalenie jelit
NOS	The Newcastle-Ottawa Scale	

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
OR	<i>Odds ratio</i>	Iloraz szans
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PIRA	<i>J-pouch ileorectal anastomosis</i>	Zespolenie krętniczo-odbytnicze ze zbiornikiem J-pouch
PL	-	Program lekowy
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>	
pts.	<i>Patients</i>	Pacjenci
PUCAI	<i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i>	Pediatriańska skala aktywności choroby
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
RP	<i>Restorative proctocolectomy</i>	Proktokolektomia odtwórcza
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
SIL	<i>Single incision laparoscopy</i>	Jedno nacięcie laparoskopowe
TAC	<i>Total abdominal colectomy</i>	Całkowita kolektomia brzuszna
TPC	<i>Total proctocolectomy</i>	Całkowita proktokolektomia
URPL	-	Urząd Rejestracji Leków i Produktów Biobójczych
WZJG	<i>Ulcerative colitis</i>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

3. Streszczenie



Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej infliksymabu (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

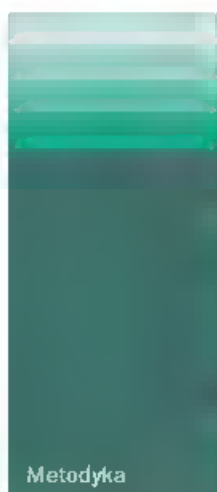
- z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP), (ocena ≥ 65 pkt w skali PUCAI) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) [4].

Wykonanie zabiegu kolektomii uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy Remsima®).

W analizie klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego. Nieinwazyjne opcje terapeutyczne (INF) odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii w populacji osób chorujących na WZJG. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość). Biorąc pod uwagę wyczerpanie lekowych opcji terapeutycznych w polskiej praktyce w analizowanej populacji docelowej, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. Mając na uwadze wiarygodność analizy ekonomicznej, w analizie klinicznej (AKL) dokonano dodatkowo przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).



Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez *ClinicalTrials.gov*, odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: *Gastroenterologia Praktyczna*, *Pediatrya Współczesna Gastroenterologia*, *Hepatologia i Żywność Dziecka*, *Inflammatory Bowel Diseases*, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* oraz strony organizacji: *European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)*, *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)*, *Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita*. Dodatkowo zasięgnięto opinii ekspertów medycznych¹.



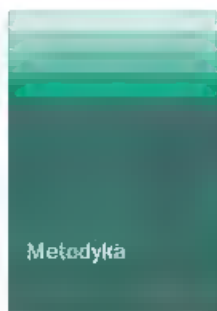
Oceny efektywności klinicznej dokonano zgodnie z wytycznymi AOTMiT, jak również zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. [1, 2, 3]

Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 17.6.

Ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedynie badania o charakterze obserwacyjnym (brak randomizowanych badań klinicznych), autorzy raportu uznali za zasadne rozszerzyć kryteria włączenia o badania dotyczące szerszej populacji pacjentów tj. pacjenci pediatryczni z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG. Zatem do analizy głównej włączano badania z randomizacją, badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa zostaną włączone przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa pacjentów z WZJG uwzględniające populację pediatryczną. Takie podejście wynika, z faktu włączenia do AKL badań obserwacyjnych oraz rozszerzenia danych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) odnośnie stosowania INF

1



w populacji mieszanej (umiarkowana - ciężka postać WZJG). Dodatkowo uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, EMA, URPL i FDA. Ocena skuteczności praktycznej została oparta na badaniach włączonych do analizy głównej. W analizie klinicznej dokonano dodatkowo przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwiła skala JADAD. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) lub skalę NICE, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została rozważona z użyciem programu *Review Manager 5.2*.



Populacja pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania (*Aloi 2015, Turner 2010, Fanjiang 2007*) spełniające kryteria włączenia do analizy. Badania *Aloi 2015, Turner 2010* stanowiły badania prospektywne z grupą kontrolną, natomiast w publikacji *Fanjiang 2007* opisano badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej.

Należy podkreślić, iż badanie *Turner 2010* stanowiło badanie najwyższej wiarygodności, które oceniało INF w populacji docelowej. Stanowiło ono wieloośrodkowe badanie włączające 128 dzieci z ciężką postacią WZJG. Natomiast badania *Aloi 2015 i Fanjiang 2007* charakteryzowały się niższą wiarygodnością ze względu na tylko 1 ośrodek uczestniczący w badaniu i małą liczebność próby.

W związku z tym możemy stwierdzić, iż badanie *Turner 2010* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

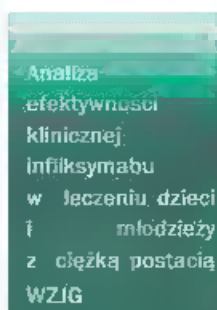
Populacja pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG

Zidentyfikowano łącznie 8 badań (w tym 1 badanie RCT: *T72 trial*), w których uczestniczyli pacjenci pediatryczni z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia standardowego. Siedem pozostałych badań (*Mamula 2002/2004, Russef 2004, Eidelwein 2005, McGinnis 2008, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014, Kim 2014*) było badaniami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej o charakterze retrospektywnym.

Częstość wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 19 retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących występowania komplikacji po zastosowaniu kolektomii u dzieci i młodzieży z WZJG (*Dolgın 2010, Gray 2012, Hait 2007, Kelley-Quon 2012, Linden 2012, Mahida 2015, Markef 2008, Mattioli 2005, Mattioli 2011, Mattioli 2012, Mattioli 2015, Mir 2014, Nagar 2000, Polties 2015, Rintala 2002, Sako 2006, Soon 2014, Uchida 2010, Wewer 2005*). Dodatkowo odnaleziono badanie *Kennedy 2012*, którego wyniki ze względu na odmienny niż pozostałe cel i charakter badania (ocena wpływu infliksymabu, zdefiniowana grupa kontrolna) zostało pod kątem powikłań przeanalizowane osobno.

Badania bez grupy kontrolnej oceniono za pomocą skali NICE. Ocena jakości wskazała, że żadne z opracowań nie charakteryzowało się wysoką jakością metodologiczną (najczęściej 3-4 pkt na 8).



Analiza na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną

W badaniu *Turner 2010* wśród 128 dzieci z ciężką postacią WZJG 37 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami i zostało zakwalifikowanych do grup: infliksymabu, kolektomii oraz cyklosporyny. W niniejszej analizie grupę kontrolną dla ocenianej interwencji stanowiła kolektomia.

Natomiast w badaniu *Aloi 2015* wśród 110 chorych z ciężką postacią WZJG, 10 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami i następnie zostało zakwalifikowanych do leczenia INF. Grupę kontrolną w tym przypadku stanowili pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami, zatem nie stanowili grupy kontrolnej zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Aktywność choroby mierzona za pomocą skali PUCAI (Aloi 2015, Turner 2010) wynosiła średnio od 71,2 do 74 punktów i wskazywała na ciężką postać choroby w momencie rozpoczęcia leczenia INF.

W badaniu Turner 2010 nie zawarto informacji, po jakim czasie oceniano odpowiedź na leczenie w trakcie terapii indukcyjnej. Na podstawie przedstawionych wyników, można wnioskować, iż pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź po pierwszej dawce infliksymabu w fazie indukcji utrzymują odpowiedź do momentu oceny leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Wg wytycznych klinicznych ESPGHAN leczenia WZJG u dzieci i młodzieży (Turner 2011) ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 7- 10 dniu od podania pierwszej dawki infliksymabu w terapii indukcyjnej. Należy podkreślić, iż wczesna odpowiedź na leczenie u pacjentów z ciężką postacią WZJG ma na celu uniknięcie zabiegu kolektomii.

Zatem w badaniu Turner 2010 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wczesną odpowiedź na leczenie po podaniu 1 dawki INF. Taką samą terminologię dla wyżej omawianego punktu końcowego przyjęto w badaniu Aloi 2015.

Skuteczność kliniczna

- ❖ **Odpowiedź na leczenie:** W badaniach Aloi 2015, Turner 2010 w trakcie terapii indukcyjnej blisko 80% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie. W badaniach (Aloi 2015, Turner 2010) w dłuższym okresie obserwacji (od 12 do 24 msc) czyli w trakcie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%. W badaniu Turner 2010 podczas 1-letniego okresu obserwacji, 18 (55%) dzieci utrzymywało trwałą odpowiedź na leczenie, gdzie 15 (45%) z nich uzyskało ją wolną od terapii kortykosteroidami.
- ❖ **Brak odpowiedzi na leczenie i zabieg kolektomii:** W badaniach Aloi 2015 i Turner 2010 odsetek pacjentów, którzy nie uzyskali wczesnej odpowiedzi na leczenie INF i wykonano u nich zabieg kolektomii wynosił 20% do 24%. W badaniu Turner 2010 po 12 msc okresie obserwacji tylko u 28% (7/25) dzieci, które uzyskały wczesną odpowiedź na leczenie wykonano zabieg kolektomii. Natomiast wśród pacjentów otrzymujących INF w terapii podtrzymującej, odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie wyniósł 35,3% (6/17). W publikacji Aloi 2015 większość zabiegów kolektomii została wykonana już po 3 msc od momentu wystąpienia ciężkiego epizodu WZJG. Podczas 24 msc. okresu obserwacji łącznie odnotowano 5 zabiegów kolektomii.

Bezpieczeństwo

- ❖ W badaniach Turner 2010, Aloi 2015 nie odnotowano zgonów w trakcie trwania badań. W badaniu Turner 2010 raportowano utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Głównymi powodami przerwania leczenia INF były: reakcje związane z infuzją oraz głęboka neutropenia, wysięk osierdziowy z kardiomiopatią. W publikacji Turner 2010 odnotowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania (1 dziecko doświadczyło łagodnej reakcji na wlew, natomiast u 2 dziecka zaobserwowano rozwijającą się ospę wietrzną wymagającą hospitalizacji). Z kolei w badaniu Aloi 2015 nie odnotowano przypadków ostrego rozdzęcia okrężnicy.

Analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

Do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa INF w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży włączono do analizy 1 badanie (Fanjiang 2007). Badanie Fanjiang 2007 stanowiło badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne).

Wyniki zostały przedstawione dla 2 grup pacjentów: 1) ostra postać WZJG oraz przewlekła postać WZJG.

Skuteczność kliniczna

- ❖ **Odpowiedź na leczenie:** odpowiedź na leczenie została zmierzona za pomocą skali LCAI. Po 2 msc od rozpoczęcia terapii INF liczba punktów zmniejszyła się z 11,4 pkt do 0,3 pkt w grupie z ostrą postacią WZJG oraz z 11,2 do 5,5 pkt w grupie z przewlekłą postacią WZJG (p=0,01). Pod koniec okresu obserwacji, długoterminową odpowiedź na leczenie uzyskało, aż 75% dzieci z aktywną postacią WZJG, natomiast u dzieci z przewlekłą postacią WZJG (pacjenci kortykosteroidozależni) odsetek ten był znacznie niższy i wynosił 27%. Autorzy badania podkreślają, iż INF może być bardziej skuteczny, jeśli terapia z jego udziałem zostanie wcześniej wprowadzona u pacjentów kortykosteroidozależnych.



- ❖ **Zabieg kolektomii:** zabieg kolektomii wykonano tylko u 13% dzieci z ostrą postacią WZJG po leczeniu INF. U dzieci z przewlekłą postacią WZJG odsetek ten był znacznie wyższy i wyniósł 55%.

Bezpieczeństwo

- ❖ U 2 pts. przerwano leczenie INF z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (1 pts. miał rozwijające się zapalenie szpiku kostnego po urazie oraz u 1 pts. zaobserwowano rozwijającą się rodzinną kardiomiopatię).



Analiza na podstawie randomizowanych badań klinicznych

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) przeprowadzone w grupach równoległych, spełniające kryteria włączenia do analizy (T72 trial). Zidentyfikowano 3 publikacje do badania T72 trial (*Hyams 2012, Turner 2013, Adedokun 2013*). Opracowanie *Hyams 2012* stanowiło główną publikację do badania i na niej została oparta analiza. Z kolei 2 pozostałe publikacje analizowały punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz oceniano w nich wpływ wyników w skali PUCAI (< lub ≥ 10 punktów) na remisję choroby.

Próba kliniczna ocenia efektywność kliniczną INF w leczeniu 60 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej, czynnej postaci WZJG, którzy niedostatecznie reaguja na leczenie standardowe.

Skuteczność

- ❖ **Odpowiedź na leczenie:** odpowiedź na leczenie definiowaną wg skali Mayo uzyskało 73% dzieci podczas leczenia indukcyjnego.
- ❖ **Remisja choroby:** w 8 tyg. remisję kliniczną wg skali Mayo uzyskano u 40% dzieci, natomiast 33% dzieci osiągnęło remisję kliniczną definiowaną skalą PUCAI (<10 pkt). W 30 i 54 tyg. odsetek pacjentów pediatrycznych z remisją kliniczną wg skali PUCAI również był wysoki i wynosił ok 40%. W przypadku dzieci leczonych w punkcie wyjęcia kortykosteroidami, odsetek pacjentów w stanie remisji klinicznej, którzy nie stosowali kortykosteroidów w 30 i 54 tyg, wyniósł odpowiednio: 41,% i 38,5%.
- ❖ **Zabieg kolektomii:** odsetek dzieci, u których wykonano zabieg kolektomii po 54 tyg. obserwacji wynosił 4,5%.

Bezpieczeństwo

- ❖ Po 8 tyg. leczenia 25% dzieci utracono z badania. W długim okresie obserwacji (8 do 54 tyg.) odsetek ten wynosił 18,2%. Głównymi powodami utrat pacjentów z badania były zdarzenia niepożądane lub brak odpowiedzi na leczenie. Odsetek dzieci, które doświadczyły przynajmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego wynosił 33,3% w 8 tyg. oraz 18,2% w okresie od 8 do 54 tyg. obserwacji. Głównymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowywanymi w trakcie trwania badania były reakcje związane z infuzją oraz zakażenia. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

Do oceny efektywności klinicznej INF w leczeniu umiarkowanej - ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży włączono do analizy 7 badań (*Mamula 2002/2004, Russel 2004, Eidelwein 2005, McGinnis 2008, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014, Kim 2014*). Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach byli po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami lub byli kortykosteroidooporni lub kortykosteroidozależni. Kryteria włączenia w badaniach (*Dan Nielsen 2014, Russel 2004, Mamula 2002/2004*) obejmowały również pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub nietolerowali leczenia AZA lub 6-MP.

W badaniach odpowiedź na leczenie określona jako uzyskanie ≤2 pkt w skali LCAI (*Cucchiara 2008, Russel 2004, Mamula 2002*) oraz uzyskanie w skali PUCAI = 0 pkt po zastosowaniu INF (*Kim 2014*) była traktowana jako uzyskanie remisji choroby. Postać bezobjawowa choroby w skali PUCAI jest określana, jako uzyskanie <10 punktów w tej skali, natomiast niska liczba punktów w skali LCAI (max. 21 punktów) również sugeruje brak aktywności choroby. Zatem biorąc pod uwagę powyższe, autorzy raportu postanowili przedstawić wyniki dla odpowiedzi na leczenie ww. badaniach określając ją, jako remisję choroby.

Analiza efektywności klinicznej Infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG

Analiza efektywności klinicznej infiksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG

Skuteczność

- ❖ **Odpowiedź na leczenie:** W analizowanych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej odsetek dzieci z umiarkowaną - ciężką WZJG, które osiągnęły odpowiedź na leczenie (niezależnie od zastosowanej definicji punktu końcowego) zarówno w krótkim jak i długim okresie obserwacji był wysoki. W długim okresie obserwacji odsetek dzieci z całkowitą odpowiedzią na leczenie wynosił od 49% (*Dan Nielsen 2014*) do 80% (*McGinnis 2008*).
- ❖ **Remisja choroby:** Remisja choroby w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej była wyższa w porównaniu do wyników z RCT. W badaniu *Cucchiara 2008* odsetek dzieci z remisją choroby (wg skali LCAI) wyniósł 54,5% w 54 tyg., z kolei w badaniu *Kim 2014* remisję choroby (wg skali PUCAI) odnotowano u 9/11 (82%) dzieci po 54 tyg. obserwacji. Remisję choroby mierzoną skalą LCAI w badaniu *Russei 2004* uzyskano u 8 (88%) dzieci, które nie były steroidozależne.
- ❖ **Utrata odpowiedzi na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie:** Odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie (*Kim 2014*, *Eidelwein 2005*, *Cucchiara 2008*, *Dan Nielsen 2014*) w długim okresie obserwacji mieścił się w zakresie od 18% do 33,3%.
- ❖ **Zabieg kolektomii:** W badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej odsetek dzieci, u których wykonano zabieg kolektomii wynosił od 9,1% do 35%.

Bezpieczeństwo

W odnalezionych badaniach obserwacyjnych głównym powodem utraty pacjentów były zdarzenia niepożądane. Głównym zdarzeniem niepożądanym odnotowywanym w badaniach obserwacyjnych były reakcje związane z infuzją (ból w klatce piersiowej, pocenie się, niedociśnienie, zmniejszenie saturacji tlenem z częstoskurczem, drętwienie twarzy, wysypka).

Analiza działań niepożądanych związanych z zabiegiem kolektomii

Analiza komplikacji po kolektomii na podstawie badań obserwacyjnych

Opracowania dotyczyły występowania komplikacji u dzieci i młodzieży z WZJG, u których przeprowadzono zabieg kolektomii. Większość analiz obejmowało nie więcej niż 30 pacjentów, 2 opracowania dotyczyły ponad stu przypadków, a jedna duża analiza przypadków w publikacji *Soon 2014* – ponad 1500 młodych pacjentów. Zabiegi kolektomii wykonywano techniką otwartą lub laparoskopową (1-3 nacięć lub asysta laparoskopowa). Procedury składały się z 1-3 etapów. Wskazanie najczęściej stanowiła nieskuteczność dotychczasowego leczenia, a w trybie pilnym wskazywano m.in. na krwawienia z przewodu pokarmowego oraz ostre rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*).

Komplikacje wczesne:

- ❖ Odsetek wczesnych powikłań po kolektomii z 14 badań znajdował się w przedziale 8,5 – 42%. Natomiast w badaniu *Soon 2014* wielkość próby wyraźnie odbiegała od pozostałych, a odsetek komplikacji wczesnych zawierał się w tym przedziale i był równy 25%. Przeprowadzona na potrzeby analizy ekonomicznej metaanaliza proporcji wyniosła 24,08%.

Komplikacje późne:

- ❖ Odsetek z 4 badań zawierał się w przedziale 19,2 – 53% (metaanaliza proporcji wyniosła 36,93%). Rozbieżność wyników może być związana z niewielką populacją analizowaną w badaniach oraz czasem trwania i stopniem zaawansowania choroby. Nie bez znaczenia pozostaje również metoda przeprowadzania zabiegu, doświadczenie chirurga i placówki medycznej pełniącej opiekę nad pacjentem pediatrycznym.

Komplikacje ogółem:

- ❖ Zakres odsetka komplikacji ogółem z 4 badań waha się od 50% do 90,1% i przedstawia różne okresy obserwacji (od kilku msc do kilku lat). Dane charakteryzują się dużą rozbieżnością, co uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia WZJG u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych (ACT 1, ACT 2) były zbliżone. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie WZJG, reakcje związane z infuzją oraz zakażenia. Reakcje związane z infuzją miały charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami w obrębie układu oddechowego były zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie gardła. Na stronach FDA zidentyfikowano 8 alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania infliksymabu w populacji pacjentów pediatrycznych. Większość ostrzeżeń dotyczyła możliwości wystąpienia chłoniaka T- komórkowego (wątrobowo-śledzionowy) oraz innych nowotworów u dzieci i młodzieży po zastosowaniu inhibitorów TNF. Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem infliksymabu pokrywały się z działaniami niepożądanymi zaprezentowanymi w ChPL produktu Remsima®. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na 2 przeglądach systematycznych wykazała, iż u dzieci z NZJ (w tym WZJG) częściej rozwijały się łagodne zakażenia niż ciężkie po leczeniu infliksymabem. Ponadto, nie odnotowano istotnego ryzyka wystąpienia chłoniaków w grupie leczonych inhibitorami TNF w porównaniu do ogólnej populacji pediatrycznej (p=0,18).

Profil bezpieczeństwa infliksymabu zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie głównej i ChPL.

Wnioski

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci charakteryzuje się ciężkim przebiegiem choroby i rozległymi zmianami zapalnymi błony śluzowej jelita grubego. Ujawnienie się choroby we wczesnym dzieciństwie wiąże się jednak z ciężkim przebiegiem klinicznym opornym na leczenie konwencjonalne, wymagające intensywnego leczenia.²

Preparat Remsima® (infliksymab) w rozpatrywanym wskazaniu powinien być podawany w dawce: 5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. W leczeniu podtrzymującym infliksymab podaje się w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla infliksymabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG dowiedziono, iż INF przyczynia się do zmniejszenia częstości wykonywania zabiegów kolektomii, u pacjentów, u których standardowe metody leczenia (kortykosteroidy) są nieskuteczne. W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010* w trakcie terapii indukcyjnej blisko 80% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie. W długim okresie obserwacji (terapia podtrzymująca) odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%. Zastosowanie INF w leczeniu WZJG wiązało się również z uzyskaniem remisji choroby bez konieczności przyjmowania kortykosteroidów. Zbliżone wyniki dla odpowiedzi na leczenie uzyskano w badaniach analizujących populację mieszaną (umiarkowana -ciężka postać WZJG). Z kolei ponad 80% dzieci po leczeniu INF uzyskiwało nieaktywną postać WZJG (remisja choroby).

Infliksymab był lekiem dobrze tolerowanym i na ogół był bezpieczny (ciężka postać WZJG oraz umiarkowana -ciężka postać WZJG). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były reakcje związane z infuzją, oraz zakażenia. Ponadto, nie odnotowano przypadków zgonów w trakcie trwania badań.

Celem każdej terapii jest uzyskanie maksymalnej możliwej poprawy jakości życia pacjenta. Wybór infliksymabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu ciężkich postaci WZJG, u pacjentów pediatrycznych pozwala na skuteczne kontrolowanie objawów choroby i w konsekwencji zahamować wyniszczające organizm procesy zapalne oraz uniknąć okaleczających operacji usuwania jelita, wyłaniania stomii i związanych z tym powikłań.

Niezaspokojona potrzeba stworzenia programu lekowego obejmującego populację dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG oporną na konwencjonalne leczenie była w ostatnim czasie wielokrotnie podnoszona. Już na etapie tworzenia programu lekowego dla dorosłych w 2012 r. (program lekowy B.55 tj. „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) eksperci jednogłośnie wskazywali za bezwzględną konieczność rozszerzenia wnioskowanej technologii o grupę pacjentów w wieku 6-17 lat.

Rozszerzenie programu o grupę najmłodszych pacjentów pozwoli w istotny sposób wpłynąć na rokowanie, przebieg choroby oraz poprawić jakość życia tych dzieci, a w przyszłości dorosłych, umożliwiając im naukę, pracę oraz posiadanie potomstwa. Terapia infliksymabem jest ponadto, z wielkim sukcesem stosowana w wielu krajach na całym świecie.

² Iwańczak B., Iwańczak F.: Zmienność epidemiologiczna i kliniczna zapaleń Jelit u dzieci. *Pediatra Współczesna* 2009,11 (2): 63-66; Iwańczak B., Iwańczak F.: Leczenie ciężkiego ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. *Pediatra Współczesna* 2011,13(3):175-180.

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej infliksymabu (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP), (ocena ≥ 65 pkt w skali PUCAI) lub;
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub;
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) [4].

Wykonanie zabiegu kolektomii uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Remsima*®). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów klinicznych).

W analizie klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego. Nieinwazyjne opcje terapeutyczne (INF) odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii w populacji osób chorujących na WZJG. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość). Biorąc pod uwagę wyczerpanie lekowych opcji terapeutycznych w polskiej praktyce w analizowanej populacji docelowej, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. Na potrzeby analizy ekonomicznej dokonano dodatkowo przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [3], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione

we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *EGIS Polska Sp. z o.o.*

5. Metodyka dla opracowań wtórnych

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] oraz w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [3].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

5.1. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*);
- ❖ *EMBASE*;
- ❖ *Cochrane Library*;
- ❖ *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*) składającą się z: *DARE* (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*); *NHS EED* (*NHS Economic Evaluation Database*); *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: od 31.08.2015 r do 01.09.2015 r.

5.2. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia

z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji.

Kryteria włączenia:

- ❖ Populacja: leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (szersza populacja chorych względem populacji docelowej);
- ❖ Interwencja: infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. podawany w infuzji dożylniej, a następnie po 2. i 6. tygodniach od pierwszej infuzji (indukcja remisji). W leczeniu podtrzymującym INF w dawce 5 mg/kg mc. podawany co 8 tyg. do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 12 msc od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej;
- ❖ Punkty końcowe: przeglądy systematyczne analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: odpowiedź na leczenie, remisja choroby, zabieg kolektomii oraz oceny bezpieczeństwa: reakcje związane z infuzją, zakażenia, działania niepożądane, rezygnacje z badania;
- ❖ Ramy czasowe: od 2010 r. do 01.09.2015 roku.

Kryteria wyłączenia:

- ❖ Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- ❖ Poglądowy charakter publikacji.

6. Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i analizowanej interwencji.

W ramach analizy zostaną włączone najbardziej aktualne przeglądy systematyczne, przyjmując granice czasowe od 2010 r. do września 2015 r.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Przeglądy *Dulai 2014* [6], *Toussi 2013* [7] skoncentrowane były przede wszystkim na punktach końcowych z zakresu bezpieczeństwa, zatem powyższe opracowania zostały opisane w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Tabela 1 Odnalezione przeglądy systematyczne (Turner 2011, Filippi 2011, Wilson 2010, Oussalah 2010, Buitman 2010)

Publikacja	Cel opracowania/wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Interwencja/ Komparator	Wyniki
Turner 2011 [8]	<p>Cel: Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej leczenia farmakologicznego ciężkiej postaci WZIG u dzieci i młodzieży.</p> <p>Wyszukiwanie: Medline (1966–2010), Healthstar on Ovid (1966–2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz dodatkowo przeszukano stronę the American College of Physicians Journal Club.</p> <p>Wyszukiwanie do stycznia 2010 r.</p> <p>Typ badania: badania >5 pts.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa (metaanaliza)</p> <p>Podtyp: IA</p> <p>Źródło finansowania: nie podano</p>	<p>Dzieci z ciężką postacią WZIG</p>	<p>Inflksymab, cyklosporyna, glikokortykosteroidy, takrolimus</p>	<p>Włączone badania: (Turner 2010, Hyams 2010, McGinnis 2008, Farjhang 2007, Russell 2004, Kugathasan 2002).</p> <p>Łączna liczba pacjentów: 126</p> <p>Wyniki:</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza oceniająca skuteczność kliniczną inflksymabu w leczeniu ciężkiej postaci WZIG:</p> <p>Odpowiedź na leczenie:</p> <p>wynik metaanalizy: 75% (95% CI: 67%; 83%),</p> <p>Odszetek pacjentów niewymagających kolektomii (odległa odpowiedź na leczenie):</p> <p>Wynik metaanalizy: 64% (95% CI: 56%; 72%)</p> <p>Wnioski: Inflksymab wykazał wysoką skuteczność kliniczną w leczeniu ciężkiej postaci WZIG u dzieci i młodzieży zarówno w początkowej odpowiedzi na leczenie (75%) jak w odległej odpowiedzi na leczenie wyrażonej odszetkiem pacjentów niewymagających kolektomii (64%).</p> <p>Ponadto, należy podkreślić, że INF wykazał wysoką skuteczność kliniczną u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, gdzie oszacowany wskaźnik wyrażony odszetkiem pacjentów z niepowodzeniem terapii kortykosteroidami podawanymi dożylnie przez autorów przeglądu wynosi 34% (metaanaliza z 5 badań).</p>

<p>Filippi 2011 [12]</p>	<p>Cel: Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej INF w odniesieniu do częstości kolektomii u pacjentów WZJG.</p> <p>Wyszukiwanie: <i>Medline</i> (przez Pubmed, 1966 do września 2010), <i>Embase</i> (1980-2010), Dodatkowo, przeszukano abstrakty z konferencji: <i>Digestive Disease Week, the United European Gastroenterology</i> (2004 do 2010 r.) oraz abstrakty z konferencji <i>European Crohn's & Colitis Organization</i> (2006-2010).</p> <p>Typ badania: brak jasno sprecyzowanych kryteriów.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Podtyp: IB</p> <p>Źródło finansowania: nie określono</p>	<p>Dorośli i dzieci z WZJG</p>	<p>Terapia biologiczna: infliksymab adalimumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> Włączone badania analizujące zastosowanie INF w leczeniu pacjentów pediatrycznych z WZJG: (Turner 2010, Hyams 2010); W badaniu Turner 2010 osesetek kolektomii przy wypisie ze szpitala wynosił 9%, z kolei po 1 roku terapii INF 19%. Z kolei z publikacji Hyams 2010 wykazano, iż po 1 oraz 2 latach terapii INF kolektomie wykonano odpowiednio u 28% oraz 39% dzieci.
<p>Wilson 2010 [11]</p>	<p>Cel: Ocena dowodów naukowych dotyczących leczenia pacjentów (farmakologicznego oraz żywieniowego) pediatrycznych z chorobami nieswoistego zapalenia jelita (w tym WZJG).</p> <p>Wyszukiwanie: bazy medyczne: <i>Cochrane Group IB, Medline</i> (1950 r. do grudnia 2006 r.), <i>Embase</i> (1980 to grudnia 2006 r.)</p> <p>Wyszukiwanie do stycznia 2007 r.</p> <p>Inne źródła: m. in.: <i>Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition, North American Society of Pediatric Gastroenterology.</i></p> <p>Typ badania: wytyczne kliniczne, przeglądy systematyczne i metaanalizy, RCT, inne badania z grupą kontrolną, badania kohortowe, serie przypadków, opinie ekspertów</p>	<p>Pacjenci pediatryczni z NZJ (w tym WZJG)</p>	<p>Leki immunomodulujące (azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus, talidomid, mykofenolan mofetylu); Preparaty 5-ASA; Kortykosteroidy; Leki biologiczne: Antybiotyki; Terapia przeciwciał przeciwko i probiotyki; Odżywianie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 13 publikacji analizujących INF w leczeniu pacjentów pediatrycznych z NZJ. W tym 4 badania (Mamula 2002, Mamula 2004, Russell 2004, Eidelwein 2005) oceniające INF w leczeniu WZJG. W badaniu Mamula 2002/2004 u 7/9 pts. zaobserwowano zmniejszenie aktywności choroby w skali PGA, 7/9 pts. odpowiedziało na leczenie indukcyjne, u 5 pts. zaobserwowano trwałą odpowiedź na leczenie w długim okresie obserwacji (26-33 msc), natomiast tylko 2 pts. poddano zabiegowi kolektomii. W badaniu Eidelwein 2005 9/12 pts. uzyskało kliniczną odpowiedź na leczenie po terapii INF; Natomiast w badaniu Russell 2004 9/14 uzyskało odpowiedź na leczenie po terapii INF.

	<p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Podtyp: IB</p> <p>Źródło finansowania: Crohn's in Childhood Research Association (CICRA) and from the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (BSPGHAN).</p>			
<p>Oussalah 2010 (10)</p>	<p>Cel: Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej inhibitorów TNF (w tym infliksymabu) w leczeniu dorosłych i dzieci z NZJ.</p> <p>Wyszukiwanie: <i>Medline</i> (Pubmed: 1996 do 2009 r.), <i>Cochrane</i> (2009), <i>Embase</i> (1996 do 2009), <i>Ovi Medline</i> (1996 do 2009 r.). Dodatkowo przeszukano następujące źródła: abstrakty ze spotkań <i>European Digestive Disease Week</i>, oraz stronę <i>United European Gastroenterology</i> pomiędzy 2004 a 2009 r.; abstrakty z konferencji <i>European Crohn's i Colitis Organisation</i>.</p> <p>Typ badania: prospektywne, retrospektywne (publikacje w postaci abstraktów oraz pełnotekstowe).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Podtyp: IB</p> <p>Źródło finansowania: UCB Pharma</p>	<p>Pacjenci pediatryczni z WZJG</p>	<p>Analizowane interwencje: infliksymab certolizumab adalimumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu Oussalah 2010 włączono 2 badania Marmura 2004 oraz McGinnis 2008. Głównym punktem końcowym, które oceniono była długotrwała odpowiedź na leczenie. Na podstawie danych z badania Marmura 2002/2004 wykazano, iż po 1 dawce INF u 82% (14/17) pacjentów udato się uzyskać odpowiedź na leczenie, trwała odpowiedź na leczenie u 63% (10/16) pacjentów. Z kolei u 12% (2/17) chorych nie udato się uzyskać długotrwałej odpowiedzi na leczenie i wykonano u nich zabieg kolektromii. W badaniu McGinnis 2008 odpowiedź kliniczną po zastosowaniu INF uzyskano u 70% pacjentów.
<p>Bukman 2010 (9)</p>	<p>Cel: Wpływ leczenia inhibitorami anty TNF u pacjentów z NZJ na (zmniejszających zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy „steroid-sparing“)</p> <p>Wyszukiwanie: <i>Medline</i> (do stycznia 2009).</p> <p>Typ badania: RCT, badanie z grupą kontrolną (ub bez).</p> <p>Zastosowane filtry: język angielski, ludzie.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p>	<p>Dorośli oraz pediatryczni pacjenci z czynną nieopierunującą postacią WZJG</p>	<p>Analizowane interwencje inhibitory anty TNF: adalimumab, infliksymab</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przeglądzie Bukman 2010 u około 75% dzieci i młodzieży z WZJG lub chorobą Crohna zapobiegowano zmniejszeniu zapotrzebowania na kortykosteroidy po leczeniu infliksymabem. Wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego zostały oparte na podstawie publikacji Cucchiera 2008.

Podtyp: 1B				
Źródło finansowania: Schering-Plough	Abbott	Laboratories	and	

7. Metodyka dla badań pierwotnych

7.1. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów. Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w rozdziale Załączniki [17.1].

Wyszukiwanie dla ocenianej interwencji przeprowadzono w dniu: 31.08.2015 do 01.09.2015 r. Ostatnie wyszukiwanie dla zabiegu kolektomii przeprowadzono 15.09.2015 r.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed);
- ❖ EMBASE;
- ❖ Cochrane Library;

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- ❖ Przegląd rejestrów klinicznych: www.clinical.trials.gov (wyniki zostały przedstawione w załączniku 17.2 oraz w rozdziale 7.7);
- ❖ Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- ❖ Czasopisma medyczne: Gastroenterologia Praktyczna, Pediatria Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka, *Inflammatory Bowel Diseases*, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*;
- ❖ Strony organizacji: *European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)*, *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)*, Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita;
- ❖ Konsultacje z ekspertami medycznymi.³ [13]

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

7.2. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych [Tabela 2]. Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków). Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

7.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dotyczące analizowanej interwencji (INF) zgodne ze schematem PICOS oraz analizy komplikacji po zabiegu kolektomii.

Tabela 2 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z analizy interwencji - infliksymab

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <p>¹ Dzieci i młodzież (od 6 do 17 lat) z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe** w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) (ocena ≥ 65 pkt w skali PUCAL) lub; ❖ nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub; ❖ mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) [10]. <p>² Dodatkowo uwzględniano badania dotyczące populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG.^{va}</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Infliksymab (INF) należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożyłnej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji (leczenie indukcyjne); ❖ W leczeniu podtrzymującym INF w dawce 5 mg/kg mc podawany co 8 tygodni do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 12 msc od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej (maksymalnie 8 podań leku). <p>Komparator:</p> <p>³ Zabieg kolektomii.</p> <p>⁴ W analizie klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego. Ponadto, zabieg kolektomii jest związany z możliwością wystąpienia powikłań poopercyjnych.</p>	<p>^{va}Na podstawie zidentyfikowanych obracowań wtórnych odnaleziono jedynie 2 badania kliniczne, które zostały do nich włączone (Turner 2010, Farjhan 2007) analizujące efektywność kliniczną INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG.</p> <p>Pozostałe badania obejmowały populację szerszą tj. chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG.</p> <p>Mając na uwadze przedstawienie pełnego profilu efektywności klinicznej ocenianej interwencji uznano za zasadne włączenie badań dotyczących populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG.</p> <p>Jeżeli nie zostaną zidentyfikowane badania z populacją pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG, która miała przeciwwskazanie lub niewskazanie do leczenia cyklosporyną to kryteria zostaną rozszerzone o populację, która nie odpowiedziała na standardowe leczenie (AZA, 6-MP).</p> <p>Zidentyfikowano badania, w których brano pod uwagę zastosowanie INF w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym.</p> <p>W kolejnej tabeli zamieszczono kryteria włączenia i wykluczenia do analizy komplikacji po kolektomii.</p>

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<p>Mając na uwadze wiarygodność analizy ekonomicznej w AKL dokonano przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).</p>	
	<p>Rodzaj badania:</p> <p>Analiza główna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania z randomizacją. • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej. 	
	<p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</p> <p>Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa została włączona przeglądy systematyczne ukinowane na ocenę bezpieczeństwa pacjentów z WZIG uwzględniające populację pediatriczną. Takie podjęcie wynika z faktu włączenia do AKL badań obserwacyjnych oraz rozszerzenia danych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) odnośnie stosowania INF w populacji mieszanej (umiarkowana - ciężka postać WZIG).</p> <p>Dodatkowo uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL, FDA.</p> <p>Praktyka kliniczna:</p> <p>Ocena skuteczności praktycznej INF zostanie oparta na badaniach włączonych do analizy głównej (kryteria włączenia i wykluczenia obejmują również badania obserwacyjne, a zatem oceniałając efektywność praktyczną).</p>	<p>Do analizy została włączona badania o najwyższej dostępnej wiarygodności.</p>
	<p>Filtry: Tak</p>	<p>1) Językowie: angielski, polski, niemiecki, francuski, 2) wiek*.</p>
	<p>Punkty końcowe:</p>	<p>Punkty końcowe wybrane na podstawie EMA, wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów medycznych.</p>

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<p>Włączone zostaną badania, w których analizaowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Odpowiedź na leczenie (wg skali PUGAL, LCAI, Truelove and Writs); ❖ Remisja choroby* ❖ Remisja choroby bez przyjmowania kortykosteroidów; ❖ Zabieg kolektamiil; ❖ Zgony; ❖ Utraty pacjentów z badania; ❖ Działania niepożądane (w tym zakażenia, reakcje związane z intuzją). 	
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Populacja pacjentów pediatrycznych z WZIG niezgodna ze wskazaniami zawartym we wniosku o refundację (proponowany program lekowy); ❖ Niezgodna z kryteriami włączenia np. dorośli pacjenci z WZIG, łagodna postać WZIG; ❖ Badania <10 pacjentów w grupie leczonej INF. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Infliksymab podawany w dawce innej niż określonej w CHPL oraz proponowanym PL; ❖ Brak leczenia podtrzymującego (INF podawany tylko jako indukcja remisji). <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Opis przypadku (case study); ❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowane; ❖ Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze. 	

* zmodyfikowany filtr na podstawie publikacji *Leclercq 2013* (46); ** Zgodnie z projektem programu lekowego oraz opinią polskich ekspertów medycznych, nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZIG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

Tabela 3 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy działań niepożądanych związanych z zabiegiem kolektomii

Parametr	Ocena występowania komplikacji	Komentarz
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dzieci i młodzież (od 6 do 17 lat) z rozpoznanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego poddani zabiegowi chirurgicznemu ze wskazań medycznych. <p>Intervencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Zabieg kolektomii wykonywany w roku 1990 lub później. <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej. Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. <p>Filtry: Tak</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Włączone zostaną badania, w których analizowane będą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Komplikacje (krótko i długo terminowe; ogółem) <p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Mieszana populacja pacjentów: różne jednostki chorobowe, pacjenci pediatryczni i pełnoletni (od 18 r²) <p>Intervencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dane uwzględniające przeprowadzenie zabiegów kolektomii przed 1990 rokiem. <p>Wyniki:</p>	<p>Komentarz</p> <p>Ze względu na postęp technik operacyjnych oraz standardów opieki medycznej okres ostatnich 25 lat uznano za wystarczająco długi w celu określenia aktualnego profilu komplikacji u pacjentów pediatrycznych.</p> <p>Ze względu na charakter interwencji (chirurgiczna) nie spodziewano się zidentyfikować badań z randomizacją w schemacie grup równoległych.</p> <p>Do analizy została włączona literatura o najwyższej dostępnej wiarygodności.</p> <p>1) Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski, 2) Wiek.</p> <p>Ocena komplikacji jest niezbędna do przygotowania modelu ekonomicznego.</p>
Kryteria wykluczenia		

Parametr	Ocena występowania komplikacji	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Przedstawione łącznie dla populacji WZG i innych jednostek chorobowych np. polipowatości rodzinnej, choroby Crohna; ❖ Brak wyników liczbowych dla komplikacji po zabiegu kolektomii <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ opis przypadku (case study); ❖ badania < 10 pacjentów; ❖ publikacja w języku innym niż predefiniowany; ❖ badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze; ❖ opracowania wtórne 	

7.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

7.5. Ocena wiarygodności

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zakwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT [1].

Ocena wiarygodności badań uwzględniała następujące narzędzia:

- ❖ dla randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do analizy - skala JADAD [14];
- ❖ dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną - kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [15];
- ❖ dla badań niekomparatywnych - skala NICE [16].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [17].

7.6. Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

7.6.1. Analiza statystyczna

Charakter włączonych do analizy badań pozwolił na przedstawienie wyników w formie opisowej (liczby i odsetki pacjentów) oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań.

7.7. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (infixymab) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „*infiximab and ulcerative*

colitis". Dodatkowo, zastosowano filtr ze względu na wiek: „child” (filtr obejmujący osoby w wieku 0-17 lat).

W wyniku przeszukiwania rejestru (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 16 prób klinicznych: 9 otwartych, 6 zamkniętych oraz 1 badanie o statusie „unknown”.

Wśród zidentyfikowanych badań odnaleziono 2 próby kliniczne, które zostały włączone do niniejszej analizy głównej tj.: *T72 trial (NCT00336492)*, *Aloi 2015 (NCT02170714)*.

Szczegółowe informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku (17.2).

8. Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

8.1. Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 1540 abstraktów, wśród których 11 badań pełnotekstowych (14 publikacji) spełniających kryteria włączenia do analizy głównej. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [19], które były zgodne z zaleceniami QUOROM [18]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

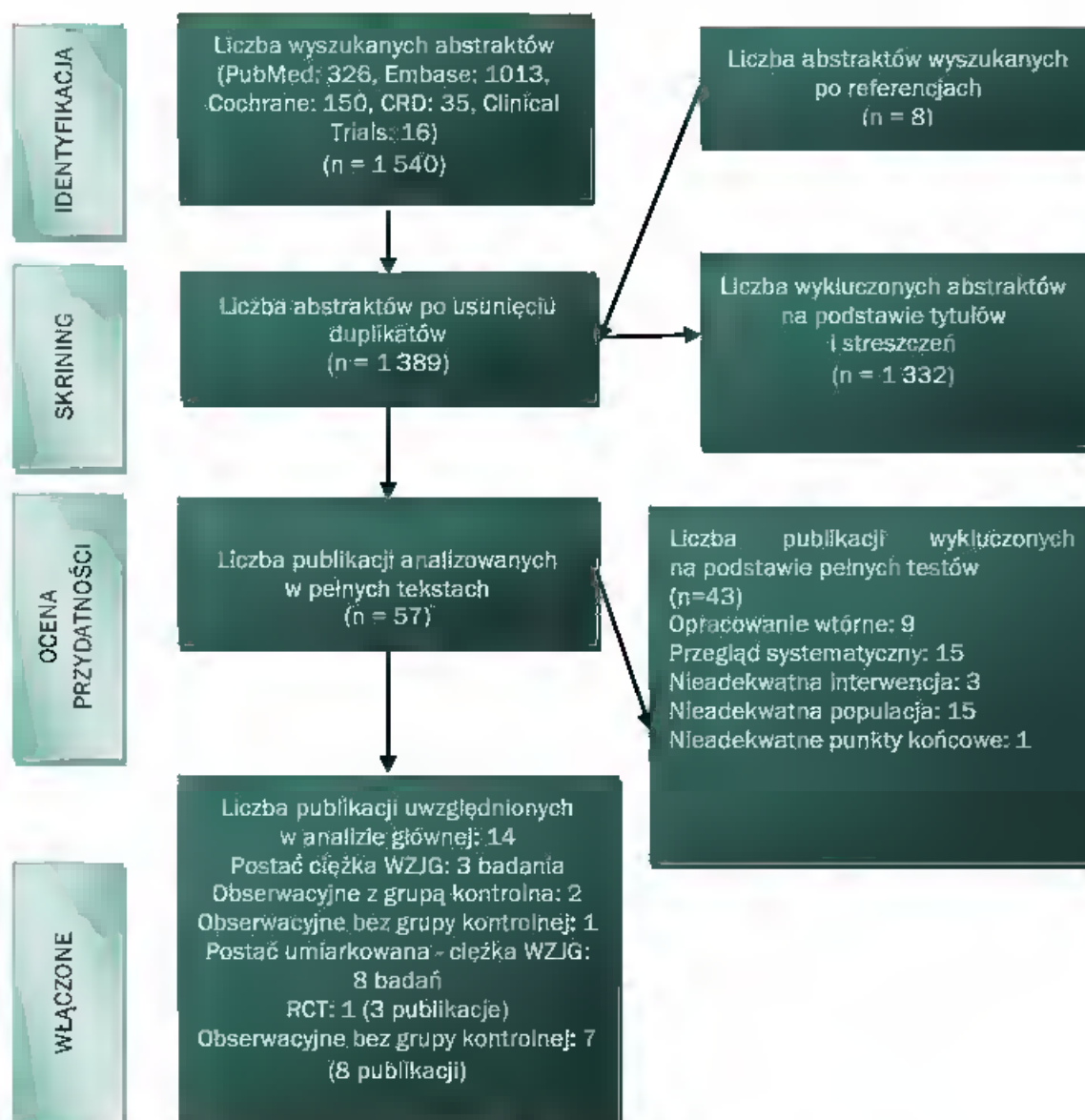


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [19]

8.2. Zidentyfikowane badania (komplikacje po kolektomii)

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 1792 abstraktów, wśród których 20 badań pełnotekstowych spełniało kryteria włączenia do analizy powikłań po kolektomii. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [19], które były zgodne z zaleceniami QUOROM [18]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

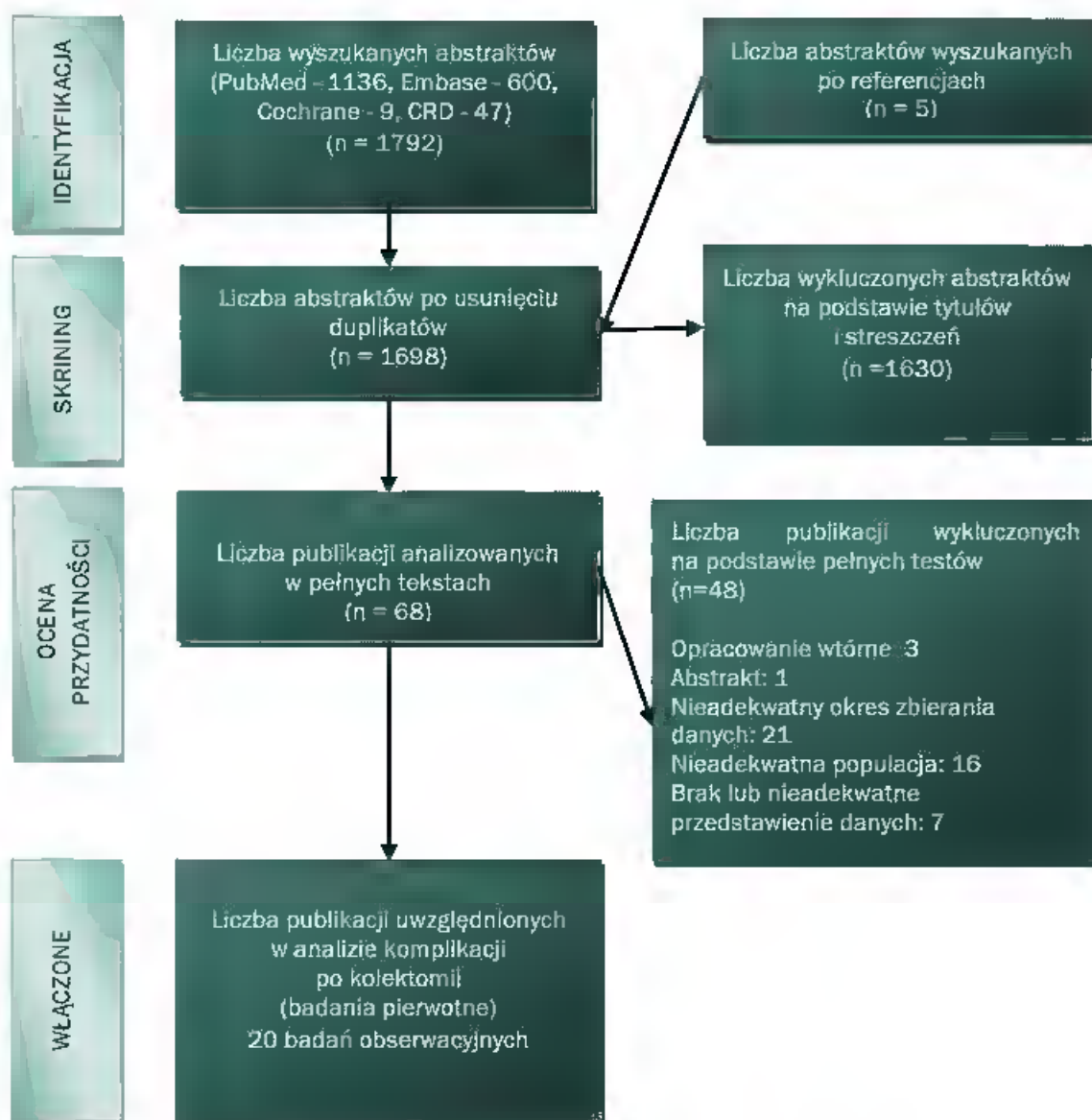


Diagram 2 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [19]

9. Ocena efektywności klinicznej infliksymabu

9.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 prospektywne badanie z grupą kontrolną (*Turner 2010*) stanowiące wieloośrodkową próbę kliniczną włączającą pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG. Wśród 128 dzieci z ciężką postacią WZJG, 37 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami, i zostało zakwalifikowanych do grup: infliksymabu, kolektomii oraz cyklosporyny. W niniejszej analizie grupę kontrolną dla ocenianej interwencji stanowiła kolektomia.

Dodatkowo, odnaleziono 2 publikacje analizujące efektywność kliniczną INF w populacji pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG. Badanie *Aloi 2015* stanowiące jednoośrodkowe, prospektywne badanie z grupą kontrolną oraz badanie *Fanjiang 2007* opisane jako retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej.

Należy podkreślić, iż spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność INF w populacji docelowej (*Turner 2010, Aloi 2015, Fanjiang 2007*), badanie *Turner 2010* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością (próba wieloośrodkowa, prospektywna, przeprowadzona na stosunkowo dużej populacji). Pozostałe dwa badania charakteryzowały się niższą wiarygodnością z uwagi na: małą liczebność próby (*Aloi 2015, Fanjiang 2007*), retrospektywny charakter, brak grupy kontrolnej (*Fanjiang 2007*), próba jednoośrodkowa (*Aloi 2015*).

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badanie *Turner 2010* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Przedmiot analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG, które nie odpowiedziały lub nie tolerowały wcześniejszego leczenia standardowego, w tym kortykosteroidów podawanych w postaci dożylniej.

Ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedynie badania o charakterze obserwacyjnym (brak randomizowanych badań klinicznych), autorzy raportu uznali za zasadne włączenie również badań dotyczących szerszej populacji pacjentów tj. pacjenci pediatryczni z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG.

Zidentyfikowano łącznie 8 badań (w tym 1 badanie RCT), w których uczestniczyli pacjenci pediatryczni z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia standardowego.

We wszystkich włączonych badaniach infliksymab podawany był zarówno w leczeniu indukcyjnym (3 dawki) jak i w leczeniu podtrzymującym.

We włączonych badaniach zabieg kolektomii traktowany był jako punkt końcowy oceny skuteczności klinicznej INF (odsetek pacjentów, u których przeprowadzono lub uniknięto zabiegu kolektomii).

Na podstawie referencji zidentyfikowano polską publikację *Szycha 2012* (badanie przeprowadzone w Polsce), która oceniała skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo INF w średnio - ciężkiej i ciężkiej postaci WZJG. Ze względu na fakt, iż infliksymab oceniany był wyłącznie w leczeniu indukcyjnym (3 dawki INF, ocena i wyniki po 8 tyg.) badanie nie zostało włączone do analizy głównej (powód wykluczenia badania: nieadekwatna interwencja), jego wyniki przedstawiono w dyskusji niniejszego raportu.

Ponadto, zidentyfikowano badanie *Hyams 2010*, do którego włączono 52 dzieci, które otrzymywały INF. Wskazaniem do jego stosowania była u 84% dzieci umiarkowana do ciężkiej postać WZJG. 11% dzieci miało łagodną postać choroby, co stanowi niewątpliwe ograniczenie tego badania. W związku, z czym zostało wykluczone z analizy (nieadekwatna populacja), a jego wyniki również pokrótce zostały przedstawione w dyskusji.

W tabelach poniżej zaprezentowano wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne analizujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo INF w leczeniu pacjentów pediatrycznych z WZJG. W tabeli 4 uwzględniono badania, które spełniały kryteria włączenia do analizy głównej (posegregowane względem wiarygodności wewnętrznej badania), natomiast w 5 tabeli publikacje wyłączone po pełnych tekstach wraz z powodem ich wykluczenia.

Tabela 4. Włączzone badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo Inflixymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką oraz umiarkowaną do ciężkiej WZJG

Publikacje	Typ badania	Liczba pacjentów	Stan zaawansowanie choroby	Ocenił/a interwencja	Okres obserwacji
Ciężka postać WZJG- obserwacyjna z grupą kontrolną (wieloośrodkowa, prospektywne)					
Turner 2010 (25)	Prospektywne z grupą kontrolną	128 (ramię INF: 33)	Ciężka postać WZJG (po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami podawanymi doustnie).	INF podawany w leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymującym.	12 msc
Ciężka postać WZJG- obserwacyjna z grupą kontrolną (jednośrodkowe, prospektywne)					
Alai 2015 NCT02170714 (20)	Prospektywne z grupą kontrolną	110 (ramię INF: 10)	Pacjenci pediatryczni hospitalizowani z powodu ostrego, ciężkiego WZJG (PUCAI >65). Pacjenci po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami. (i.v.)	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	24 msc
Ciężka postać WZJG- obserwacyjna bez grupy kontrolnej (retrospektywne)					
Fanjiang 2007 (28)	Retrospektywne	27	Pacjenci pediatryczni z ciężką postacią WZJG, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowe. Średni stopień aktywności choroby w skali LCAI $\geq 11,2-11,4$.	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	27 msc (5 do 53 msc)
Umiarkowana - ciężka postać WZJG - randomizowane badania kliniczne					
NCT00336492 (72) (3 publikacje: Hyams 2012, Turner 2013, Ardeokun 2013) (23, 24, 42)	Randomizowane badanie kliniczne	60	Pacjenci w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej, czynnej postaci WZJG (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe. Średnia aktywność choroby w skali PUCAI: 55	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 lub 12 tyg. (w leczeniu podtrzymującym). [^]	54 tyg.

Umiarowana - ciężka postać WZJG - obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)						
				Sredni wskaźnik Mayo: 8,0 (N=60)		
Mamula 2002/2004 (31, 32)	Retrospektywne	17	Pacjenci pediatryczni z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG, którzy nie odpowiedzieli na standardowe leczenie.	INF w dawce 5 mg/kg mc. podawany w leczeniu indukcyjnym, a następnie w leczeniu podtrzymującym. Mediana leczenia INF (zakres: 26-36 msc)		Mediana 28 msc
Kim 2014 (21)	Retrospektywne	11	Pacjenci pediatryczni z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami. Stopień aktywności choroby w skali PUCAI: Mediana 70 pkt (zakres: 45-85)	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).		54 tyg.
Çuopçhara 2008 (27)	Retrospektywne	22	Pacjenci pediatryczni z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG.* Stopień aktywności choroby w skali LCAI >9.	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie co 8 lub 12 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).		54 tyg.
Russell 2004 (30)	Retrospektywne	14	Pacjenci pediatryczni z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG.* Stopień aktywności choroby w skali LCAI ≥11	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. a następnie, co 6 - 8 tyg.		6 do 52 tyg. (średnia 27 tyg.).
Dan Nielsen 2014 (22)	Retrospektywne	45	Pacjenci pediatryczni z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG.*	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).		15 msc
McGinnis 2008 (26)	Retrospektywne	40	Pacjenci pediatryczni z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG.*	INF w dawce 5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc w 0, 2 i 6 tyg.		Mediana 19 msc

				(w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	
Eidelwein 2005 (29)	Retrospektywne	12	Pacjenci pediatryczni umiarkowana – ciężka postacią WZJG.*	INF w dawce 5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym) a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	Mediana 10,4 msc

*W 8 tygodniu 45 pacjentów randomizowano do grup leczenia podtrzymującego INF w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podawanym raz na 8 lub raz na 12 tygodni; ** postać WZJG została zweryfikowana przez eksperta medycznego

Tabela 5 Publikacje wyłączone

Publikacja	Powód wyłączenia
Fatalye 2014	Nieadekwatna populacja (populacja WZJG i nieokreślona postać NIJ)
Hoekman 2016	Nieadekwatna populacja (8 pts. z WZJG)
Kelsen 2014	Nieadekwatna populacja (4 pts. z WZJG).
Nattiv 2012	Nieadekwatna interwencja (INF w dawce 10 mg/kg mc.)
Kořho 2014	Nieadekwatna populacja (populacja WZJG i nieokreślona postać NIJ)
Crandall 2003	Nieadekwatna populacja (brak pacjentów z WZJG)
Paganelli 2007	Nieadekwatna populacja (brak dokładnie sprecyzowanej populacji pacjentów z WZJG, stopień nasilenia rzutu choroby w skali Powella – Tucka (średnia 7,8- postać łagodna)**
Hammelner 2011	Nieadekwatne punkty końcowe (poziom kalprotektyny w próbkach kału)
Miele 2004	Nieadekwatna populacja (4 pts. z WZJG).
Yeates 2009	Nieadekwatna populacja (2 pacjentów z WZJG)

Friesen 2004	Nieadekwatna interwencja (brak sprezyzowanego schematu podawania INF)
Kennedy 2012*	Nieadekwatna populacja (nieokreślony stopień zaawansowania WZJG) [^]
Serrano 2001	Nieadekwatna populacja (3 pts. z WZJG)
Mir 2014*	Nieadekwatna populacja (nieokreślony stopień zaawansowania WZJG) [^]
Szychia 2012	Nieadekwatna interwencja (tylko leczenie indukcyjne)
Tiem 2010	Nieadekwatna populacja (7 pts. z WZJG)
Yahabnezhad 2014	Nieadekwatna populacja (nieokreślony stopień zaawansowania WZJG) [^]
Hyams 2010	Nieadekwatna populacja (11% pacjentów z łagodną postacią WZJG)
Cameron 2015	Nieadekwatna populacja (13% pacjentów z łagodną postacią WZJG)

* Uwzględnione w rozdziale dotyczącym komplikacji po zabiegu kolektomii; [^] postać WZJG została zwerfikowana przez eksperta medycznego (ekspert medyczny nie był w jednoznacznie określić postaci WZJG).

9.2. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do analizy głównej.

Tabela 6 Metodyka badań

ID badania	Typ badania	Liczba ośrodków	Populacja	Intencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NOS	Punkty końcowe
Turner 2010	Prospektywne z grupą kontrolną Klasyfikacja AOTMII: III B	Wieloośrodkowe (10 ośrodków)	33 pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG (po niepowodzeniu leczeniem glikokortykosteroidami podawanymi doustnie). Średnia aktywność choroby w skali PUCAI: 74	INF podawany w leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymującym.	W okresie obserwacji utracono 2 pacjentów z grupy otrzymującej INF. 4 pts. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	12 msc	Oceana przedstawiła w załączniku [17.3.2]	Odpowiedź na leczenie; Remisja choroby wg skali PUCAI; Zabieg kolektomii; Działania niepożądane; Zgony.
Publikacje	Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TB, Lusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otley AR, Keljo D, Mamula P, Kugathasan S, Hyams J, Griffiths AM. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. <i>Gastroenterology</i> . 2010 Jun;138(7):2282-91.							
Sponsor	Schering-Plough Canada, Inc.							
ID badania	Typ badania	Liczba ośrodków	Populacja	Intencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NOS	Punkty końcowe
Alo1 2015 NCT02170714	Prospektywne z grupą kontrolną Klasyfikacja AOTMII: III B	Jednośrodkowe (Włochy)	10 pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych z powodu ostrego, ciężkiego WZJG (PUCAI >65).	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym) a następnie, co	Nie podano informacji o utracie, pacjentów z badania	24 msc	Oceana przedstawiła w załączniku [17.3.2]	Odpowiedź na leczenie wg skali PUCAI; Zabieg kolektomii;

					8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).					Działania niepożądane: Zgony
Publikacje	Aloi M, D'Arcangelo G, Capponi M. <i>Managing paediatric acute severe ulcerative colitis according to the 2011 ECCO-ESPGHAN guidelines: Efficacy of infliximab as a rescue therapy. Dig Liver Dis. 2015 Jun;47(6):455-9.</i>									
Sponsor	Nie określono									
ID badania	Typ badania	Łeczba ośrodków	Populacja	Interwencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty kartkowe		
<i>Fanjiang 2007</i>	Observacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	Jednośrodkowe (Stary Zjednoczone)	27 pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowe (kortykosteroidy podawane w postaci dożylnej).	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 lub 12 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	U 2 pts. przerwano leczenie INF z powodu wystąpienia działań niepożądanych	27 msc (5 do 53 msc)	6/8	Zabieg kolektomiit	Działania niepożądane.	
Publikacje	Fanjiang G, Russell GH, Katz AJ. <i>Short- and long-term response to and weaning from infliximab therapy in pediatric ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Mar;44(3):312-7.</i>									
Sponsor	Centocor, Inc, Malvern, PA oraz grant T32-HS00060 z Agencji Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej									
ID badania	Typ badania	Łeczba ośrodków	Populacja	Interwencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala JADAD	Punkty kartkowe		
<i>T72 trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne	Wieloośrodkowe (23 ośrodki: z Kanady, Stanów Zjednoczonych, Belgii oraz Holandii)	60 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej, czynnej postaci WZJG (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2).	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co	Podczas terapii Indukcyjnej INF utracono 15 pts, a następnie w grupie otrzymującej INF w dawce 5 mg/kg	54 tyg.	4	Remisja kliniczna w skali PUCAI lub Mayo;	Kliniczna odpowiedź na leczenie!	

											który niedostatecznie reagują na leczenie standardowe. Średnia aktywność choroby w skali PUCAI: 55 (N=60). Średni wskaźnik Mayo: 8,0 (N=60).									Gojenie śluzówkowe; Zbieg kolektorów; Działania niepożądane.	
Randomizacja: zasłепienie, ukrycie kodu alokacji																					
Wielkość próby																					Liczebność próby została oszacowana na podstawie badania ACT1 oraz ACT2, gdzie wskaźnik odpowiedzi klinicznej wynosił 67% w 8 tyg. po leczeniu INF w dawce 5 mg/kg mc.
Analiza ITT																					Zachowana dla oceny skuteczności klinicznej (remisja kliniczna w skali Mayo i PUCAI, gojenie śluzówkowe) po 8 tyg. leczenia INF oraz dla analizy bezpieczeństwa.
Testowana hipoteza																					Nie było możliwości wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi: (INF podawany co 6 tyg. vs INF podawany co 12 tyg.), jednak dla punktu końcowego: remisja kliniczna w skali PUCAI w 54 tyg. starano się wykazać różnicę pomiędzy grupami za pomocą testu dwustronnego na poziomie istotności równej 0,05 (test chi-kwadrat).
Publikacje																					Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veeraman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. <i>Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2012 Apr;10(4):391-9.e1. 2. Adedokun OJ, Xu Z, Padgett L, Blank M. <i>Pharmacokinetics of infliximab in children with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study.</i> <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2013 Dec;19(13):2753-62. 3. Turner D, Griffiths AM, Veerman G. <i>Endoscopic and Clinical Variables That Predict Sustained Remission in Children With Ulcerative Colitis Treated With Infliximab.</i> <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2013;11:1460-1465.
Sponsor																					Janssen Research & Development, LLC
ID badania	Tyło badania	Lecza ośrodków	Populacja	Interwencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe													

<p>Mamula 2002/2004</p>	<p>Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIIT: IV C</p>	<p>Jednośrodkowe (Stany Zjednoczone)</p>	<p>17 pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną oraz ciężką postacią WZIG, którzy nie odpowiedzieli na standardowe leczenie. Pacjenci pediatryczni hospitalizowani z powodu braku odpowiedzi na wcześniejsza kortykosteroidoterapię dożylną (2 tyg.) lub pacjenci ambulatoryjni, którzy byli kortykosteroidooporni lub kortykosteroidozależni i nie odpowiedzieli na leczenie 6-MP lub mieli na nią alergię.</p>	<p>INF w dawce 5 mg/kg mc. podawany w leczeniu indukcyjnym, a następnie w leczeniu podtrzymującym. Mediana leczenia INF (zakres: 26–36 msc.)</p>	<p>Utracono 3 pts. z badania (Mamula 2002). Utracono 5 pts. z badania (Mamula 2004)</p>	<p>Mediana: 28 msc zakres: 26-36 msc.) Mediana: 9,5 msc (1–19 msc.)^a</p>	<p>4/8</p>	<p>Twara odpowiedź na leczenie: Zabieg kolektomii; Działania niepożądane.</p>
<p>Publikacje</p>	<p>1. Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, von Allmen D, Baldassano RN. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2004 Mar;38(3):298-301. 2. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Hurd LB, Piccoli DA, Baldassano RN. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2002 Mar;34(3):307-11.</p>							
<p>Sponsor</p>	<p>Nie określono</p>							
<p>ID badania</p>	<p>Typ badania</p>	<p>Lecząca ośrodków</p>	<p>Populacja</p>	<p>Interwencja</p>	<p>Utrata pacjentów</p>	<p>Okres obserwacji</p>	<p>Skala NICE</p>	<p>Punkty końcowe</p>
<p>Kim 2014</p>	<p>Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIIT: IV C</p>	<p>Jednośrodkowe (Korea)</p>	<p>11 pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZIG, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami)</p> <p>Stopień aktywności choroby w skali PUCAl: Mediana 70 pkt (zakres: 45-85)</p>	<p>INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).</p>	<p>Nie podano informacji</p>	<p>54 tyg.</p>	<p>5/8</p>	<p>Odpowiedź na leczenie w skali PUCAl: Remisja choroby; Zabieg kolektomii; Działania niepożądane.</p>

Publikacje	Kim JM, Lee YM, Kang B, Choe YH. Clinical course of infliximab treatment in Korean pediatric ulcerative colitis patients: a single center experience. <i>Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.</i> 2014 Mar;17(1):31-6.							
Sponsor	Nie określono							
ID badania	Typ badania	Liczba ośrodków	Populacja	Interwencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Cucchiaro 2008	Observacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIIT: IV C	Wieloośrodkowe	22 pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG.* 4 pts. z ciężką postacią WZJG oporną na kortykosteroidy, 16 pts. pacjentów z kortykosteroidozależnością oraz 2 pts. Stożenie aktywności choroby w skali LCAI >9.	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym) a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	Nie podano informacji	54 tyg.	6/8	Zabieg kolektomii Odpowiedź na leczenie: Działania niepożądane.
Publikacje	Cucchiaro S, Romeo E, Viola F. Infliximab for pediatric ulcerative colitis: a retrospective Italian multicenter study. <i>Dig Liver Dis.</i> 2008 Jul;40 Suppl 2:S260-4.							
Sponsor	Nie określono							
ID badania	Typ badania	Liczba ośrodków	Populacja	Interwencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Russell 2004	Observacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIIT: IV C	Wieloośrodkowe (2 ośrodki)	14 pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG.* Stożenie aktywności choroby w skali LCAI ≥11.	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. a następnie, co 6 - 8 tyg.	Nie odnotowano żadnych rezygnacji z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.	6 do 52 tyg. (średnia 27 tyg.)	6/8	Odpowiedź na leczenie w skali LCAI: Zabieg kolektomii Działania niepożądane.
Publikacje	Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2004 Aug;39(2):166-70.							

Sponsor	Centocor, Inc.							
ID badania								
Typ badania								
Liczba ośrodków								
Populacja	<p>45 pacjentów pediatricznych z umiarkowaną - ciężką postacią WZIG.*</p> <p>Ostra postać WZIG definiowana jako pacjenci z ciężkimi objawami oraz z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie standardowe (kortykosteroidy z lub bez leków immunomodulujących).</p> <p>Przewlekła, czynna postać WZIG definiowana jako pacjenci kortykosteroidozależni.</p>							
Interwencja	<p>INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).</p>							
Utrata pacjentów	<p>1 pacjent został wykluczony z badania (pacjent z pierwotnym stwierdzającym zapaleniem dróg żółciowych).</p> <p>8 (18%) pacjentów nie dookończyło leczenia indukcyjnego (6 pts. z powodu braku odpowiedzi na leczenie, 2 pts. zaprzestano stosowania INF z powodu wystąpienia działań niepożądanych).</p> <p>3 pts. z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądane musiały przerwać leczenie INF: 13 pts. w fazie leczenia podtrzymującego nie otrzymało INF oraz 5 pts.</p>							
Okres obserwacji	15 msc (4,5-29 msc)							
Skala NICE	4/8							
Punkty końcowe	<p>Zabieg kolektamiit</p> <p>Odpowiedź na leczenie;</p> <p>Działania niepożądane.</p>							
Dan Nansen 2014	<p>Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)</p> <p>Klasyfikacja AOTMI†:</p> <p>IV C</p>							

										poddano zabiegowi kolektomił.
Publikacje	Darr-Nielsen S, Wewer V, Paerregaard A. Does infliximab prevent colectomy in acute and chronic active ulcerative colitis? <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2014 Jun;58(6):768-72.									
Sponsor	The Department of Paediatrics, Hvidovre University Hospital.									
ID badania	Typ badania	Liczba ośrodków	Populacja	Interwencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe		
McGinnis 2008	Obserwacyjna bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIIT: IV C	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)	40 pacjentów pediatricznych z umiarkowaną – ciężką postacią WZJG.* Pacjenci pediatriczni z ostrą i przewlekłą postacią WZJG, którzy charakteryzowali się kortykosteroidoopornością lub kortykosteroidozależnością.	INF w dawce 5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	4 pts. utracono z okresu obserwacji	Mediana 19 msc (1-36 msc)	6/8	Odowiedź na leczenie; Zabieg kolektomił; Działania niepożądane.		
Publikacje	McGinnis JK, Murray KF. Infliximab for ulcerative colitis in children and adolescents. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2008 Sep;42(8):875-9									
Sponsor	Centocor, Inc, 800 Ridgeway Drive, Horsham, PA 19044.									
ID badania	Typ badania	Liczba ośrodków	Populacja	Interwencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe		
Eidelwein 2005	Obserwacyjna bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIIT: IV C	Jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone)	12 pacjentów pediatricznych z umiarkowaną – ciężką postacią WZJG.* Pacjenci, którzy charakteryzowali się kortykosteroidoopornością lub kortykosteroidozależnością.	INF w dawce 5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	Nie podano informacji	Mediana 10,4 msc (7,9-27,6 msc)	5/8	Krótko i długoterminowa odpowiedź na leczenie; Zabieg kolektomił; Działania niepożądane.		
Publikacje	Eidelwein AP, Cutler G, Abadom V, Olive-Henker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2005 Mar;11(3):213-8.									

Sponsor

The Stiermer Endowment

*W 8. tygodniu 45 pacjentów randomizowano do grupy leczenia podtrzymującego INF w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podawanym raz na 8 lub raz na 12 tygodni; *postać WZLG została zweryfikowana przez eksperta medycznego zaangażowanego w niniejszym projekcie; & 8 pts. włączonych dodatkowo do badania Mamula 2004

9.3. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy. Należy zaznaczyć, iż większość włączonych badań do analizy stanowiły badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Kryteria włączenia i wykluczenia w tego typu badaniach różnią się od tych stosowanych w badaniach randomizowanych, w których jest możliwość precyzyjnego określenia kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania. Kryteria włączenia do badań niejednoznacznie wskazywały na postać zaawansowania choroby. W przypadku badań (Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Russel 2004, Dan Nielsen 2014) po konsultacjach bezpośrednio z ekspertem medycznym postać zaawansowania WZJG została określona jako umiarkowana - ciężka WZJG. Biorąc pod uwagę inne badania informacje o postaci zaawansowania choroby były określone w celu badania lub w charakterystykach wyjściowych pacjentów.

Tabela 7 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Turner 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku 2-18 lat z ostrą postacią WZJG, które zostały dopuszczone do leczenia kortykosteroidami doustnymi; • Zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni tylko zapaleniem odbytnicy; • Pacjenci pediatryczni z współistniejącym zakażeniem jelitowym; • Pacjenci stosujący leki biologiczne przed włączeniem do badania.
Alvi 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z ostrym, ciężkim epizodem WZJG, które wymagały hospitalizacji; • Skala aktywności choroby w skali PUCAI>65; • Zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • bd.
Fanjiang 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z aktywną postacią WZJG typu pancolitis, u których nie wykazano poprawy klinicznych objawów po 5 do 10 dni po zastosowaniu terapii solunmedrolem podawanego doustnie (w dawce od 1 do 2 mg/kg/dzień) i byli obserwowani przez co najmniej 4 msc od momentu otrzymania pierwszej Infuzji INF. 	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba okołodobytyniczna; • Pominięcie zmian w badaniu endoskopowym; • Złazniaki lub obecność wirusa cytomegalii w badaniu histologicznym; • Wynik pozytywny na obecność przeciwciał przeciwko anti-Saccharomyces cerevisiae, dodatni wynik w hodowli kału lub pozytywny wynik na obecność bakterii Clostridium difficile (toksyny A i B); • Stosowanie aminosalicylanów w ciągu 30 dni przed włączeniem terapii INF.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
T72 trial	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku 6-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej czynnej postacią WZIG; • Wskaźnik Mayo: 6-12; ocena endoskopowa ≥2; • Dzieci, które niedostatecznie reagują na kortykosteroidy podawane doustnie lub doustnie, 5-ASA, 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia; • Pismna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Dzieci z ostrą, ciężką rozległą, postacią WZIG, u których wcześniej stosowano inhibitory-TNF lub jakikolwiek z badanych leków.</p>
Mannula 2002/2004	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni hospitalizowani z powodu braku odpowiedzi na wcześniejszą kortykosteroidoterapię dożylną (2 tyg) lub pacjenci ambulatoryjni, którzy byli kortykosteroidooporni lub kortykosteroidozależni i nie odpowiedzieli na leczenie 6-MP lub mieli na nią alergię. (Mannula 2002); • Pacjenci, którzy w momencie rozpoczęcia terapii INF mieli stabilny schemat leczenia: 5-ASA, kortykosteroidy przez okres 2 tyg. oraz 6-MP przez okres 3 msc (Mannula 2004). 	<p>bd.</p>
Kim 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni, którzy otrzymywali INF pomiędzy listopadem 2007 a majem 2013 r.; • Wskazaniem do stosowania INF była piorunująca postać WZIG u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami lub ostre zaostrzenie choroby. 	<p>bd</p>
Gucchiara 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci ze zdiagnozowanym WZIG otrzymujące INF między styczniem 2005, a czerwcem 2007 r. 	<p>bd</p>
Russell 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni, którzy otrzymywali INF między 2001 a 2003 rokiem; • Pacjenci hospitalizowani z powodu z piorunującej postaci WZIG, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami (i.v.); • Pacjenci ambulatoryjni oporni na długoterminowe leczenie kortykosteroidami, lub AZA, 6-MP lub pochodnymi 5-ASA 	<p>bd</p>
Dan Nielsen 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci <15 lat, leczeni INF w 3 duńskich centrach leczenia NZJ między kwietniem 2005 a majem 2012 r., których WZIG zdiagnozowane zostało na podstawie kryteriów Porto i Copenhagen; • Ostra postać WZIG definiowana jako pacjenci z ciężkimi objawami oraz z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie standardowe (kortykosteroidy z lub bez IM); • Przewlekła, czynna postać WZIG definiowana jako pacjenci z kortykosteroidozależni (z lub bez IM). 	<p>bd</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
McGinnis 2006	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni z ostrą i przewlekłą postacią WZJG, którzy charakteryzowali się kortykosteroidoopornością lub kortykosteroidozależnością i byli leczeni INF przez co najmniej 36 msc. 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Eidelwein 2005	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni, którzy otrzymywali INF między lipcem 2001. a listopadem 2006 r. 	<ul style="list-style-type: none"> bd

Liczebność populacji do włączonych badań była stosunkowo niska i wahała się od 10 do 60 pacjentów.

W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010*, *Fanjiang 2007* populację stanowili pacjenci pediatryczni z ciężką postacią WZJG (po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami podawanymi dożylnie). Średni wiek pacjentów wynosił od 10 do 15 lat. Aktywność choroby mierzona za pomocą skali PUCAI (*Aloi 2015*, *Turner 2010*) wynosiła średnio od 71,2 do 74 punktów i wskazywała na ciężką postać choroby w momencie rozpoczęcia leczenia INF.

Natomiast w badaniu *Fanjiang 2007* uczestniczyło 16 pacjentów pediatrycznych z ostrą postacią WZJG, zdefiniowaną jako nowozdiagnozowani pacjenci lub pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami dożylnymi z ostrym zaostrzeniem choroby oraz 11 pacjentów z przewlekłą postacią WZJG charakteryzującą się przewlekłą steroidozależnością. Średni stopień aktywności choroby w skali LCAI wynosił średnio $\geq 11,2$ - $11,4$. Zaznaczono również, iż pacjenci włączeni do ww. badania mogli być kandydatami do zabiegu kolektomii z powodu braku odpowiedzi na na wcześniejsze standardowe leczenie.

W badaniu *Turner 2010* wskazano, iż 20% pacjentów, zakwalifikowanych do terapii INF wcześniej było leczonych tiopurynami. W badaniu *Aloi 2015* spośród 30 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu wystąpienia ciężkiej postaci WZJG wcześniej było leczonych AZA (29%), kortykosteroidami (58%) oraz mesalazyną (64,5%).

W żadnym z badań nie określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali cyklosporynę czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania. Jednak należy zaznaczyć, iż w badaniu *Turner 2010* tylko 1 pacjent z grupy, który nie odpowiedział na leczenie kortykosteroidami (N=37) otrzymał cyklosporynę, natomiast pozostali zostali włączeni do leczenia INF, co może sugerować, iż mogą to być pacjenci, którzy mają przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.

Populacja zawarta w analizowanych badaniach omawiających populację pacjentów z ciężką postacią WZJG zawiera się w populacji zawartej w proponowanym projekcie programu lekowego.

Charakterystyki chorych w badaniach włączających populację mieszaną (umiarkowana - ciężka postać WZJG) były zbliżone. Badane dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia INF były w wieku około 14 lat. Wszyscy chorzy byli po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami lub byli kortykosteroidooporni lub kortykosteroidozależni. Kryteria włączenia w badaniach (*Dan Nielsen 2014*, *Russel 2004*, *Mamula 2002/2004*, T72

trial) obejmowały również pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub nietolerowali leczenia AZA lub 6-MP.

Do badania Kim 2014 włączono wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

Aktywność choroby w skali PUCAI została oceniona wyłącznie w 3 badaniach (T72 trial, Kim 2010, Turner 2010). Należy podkreślić, iż w badaniu Kim 2014 aktywność choroby w skali PUCAI u pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii INF wynosiła: mediana: 70 pkt [zakres: 45-85], co może sugerować, iż analizowano w szczególności przypadki ciężkiej postaci WZJG.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż populacja zawarta w analizowanych badaniach omawiających populację pacjentów z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG zawiera się w populacji zawartej w proponowanym projekcie programu lekowych, jak również jest zgodna z populacją wskazaną w ChPL.

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań zamieszczono w załączniku [17.4].

9.4. Interwencja

Opis interwencji ocenianej we włączonych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8 Charakterystyka interwencji

Badanie	Opis interwencji	Leczenie współtowarzyszące	Okres obserwacji
Turner 2010	Przed włączeniem do terapii INF pts. byli nieskutecznie leczeni kortykosteroidami. INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).**	Brak (INF w monoterapii w terapii podtrzymującej)	12 msc
Alof 2015	Przed włączeniem do terapii INF pts. byli nieskutecznie leczeni kortykosteroidami. INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	Brak informacji	24 msc
Fanjiang 2007	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	Terapia AZA lub 6-MP. Ostra postać WZJG (94%) przewlekła postać WZJG (100%). 1 pts. otrzymał mesalazynę*	27 msc (5 do 53 msc)
T72 Trial	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 lub 12 tyg. (w leczeniu podtrzymującym)^	W punkcie wyjścia 53% pts. przyjmowało IM, a 62% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy. Po tygodniu 0. możliwe było odstawienie	54 tyg.

Badanie	Opis interwencji	Leczenie współtowarzyszące	Okres obserwacji
		leków IM i stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów	
<i>Mamula 2002/2004</i>	INF w dawce 5 mg/kg mc. podawany w leczeniu indukcyjnym, a następnie w leczeniu podtrzymującym.	6-MP, kortykosteroidy doustne i dożylne, 5-ASA	Mediana 28 msc (zakres: 26–36 msc)
<i>Kim 2014</i>	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	AZA (91%), kortykosteroidy, (55%), 5-ASA (100%), antybiotyki	54 tyg.
<i>Cucchiera 2008</i>	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	AZA	54 tyg.
<i>Russell 2004</i>	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. a następnie, co 6–8 tyg.	Antybiotyki, IM, kortykosteroidy	6 do 52 tyg. (średnia 27 tyg.).
<i>Dan-Nielsen 2014</i>	INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym) a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	Po otrzymaniu dawki INF u pts. wprowadzono terapię AZA lub 6-MP	15 msc
<i>McGinnis 2008</i>	INF w dawce 5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	Kortykosteroidy, IM, 5-ASA	Mediana 19 msc
<i>Eidelwein 2005</i>	INF w dawce 5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym) a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).	Kortykosteroidy (75%), 6-MP(67%), 5-ASA (92%), antybiotyki	Mediana 10,4 msc

*u pacjenta nietolerującego AZA lub 6-MP podano meśalazynę; ^W 8. tygodniu 45 pacjentów randomizowano do grup leczenia podtrzymującego INF w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podawanym raz na 8 lub raz na 12 tygodni, **Autorzy raportu skontaktowali się z autorem badania Turner 2010 z zapytaniem o schemat dawkowania INF przedstawiony w badaniu.

W badaniach włączających populację pacjentów z ciężką postacią WZJG infliksymab stosowano najpierw w leczeniu indukcyjnym, a następnie w leczeniu podtrzymującym. W badaniu *Aloi 2015* schemat postępowania w przypadku leczenia ciężkich postaci WZJG był oparty na wytycznych klinicznych ECCO-ESPGHAN 2011. Schematy dawkowania INF w badaniu *Aloi 2015* i *Fanjiang 2007* były zgodne ze schematem zawartym w ChPL oraz proponowanym projekcie PL. Wyłącznie w badaniu *Turner 2010* zaznaczono, iż INF w leczeniu podtrzymującym był podawany w monoterapii. W pozostałych 2 badaniach INF stosowano wraz z leczeniem współtowarzyszącym. Z kolei z badania *Aloi 2015* nie podano informacji dotyczącej terapii towarzyszącej. Prawie u wszystkich pacjentów włączonych do badania *Fanjiang 2007* stosowano AZA lub 6-MP w czasie trwania terapii INF.

Schematy leczenia INF w populacji mieszanej (umiarkowana - ciężka WZJG) były również zgodne ze schematem zawartym w ChPL oraz proponowanym projekcie PL. Dzieci otrzymywały INF w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 0, 2 i 6 tyg., a następnie co 8 tygodni. Wyjątek stanowi badanie *Russell 2004* gdzie INF w leczeniu podtrzymującym mógł być podawany co 6-8 tyg. Natomiast w badaniu *T72 trial*

oceniało INF w leczeniu podtrzymującym podawanym w dawce 5 mg/kg mc. co 6 lub 12 tyg. Do oceny skuteczności klinicznej wzięto jedynie ramię INF, gdzie był on podawany w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg. Prawie u wszystkich pacjentów z populacji mieszanej podczas terapii INF podawano dodatkowe leki (immunomodulatory, kortykosteroidy, AZA, 5-ASA, antybiotyki).

9.5. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie skuteczności klinicznej INF.

Tabela 9 Analizowane punkty końcowe

ID badania	Odpowiedź na leczenie	Sposób przedstawienia wyników
Turner 2010	<ul style="list-style-type: none"> Wczesna odpowiedź na leczenie INF wg skali PUCAL (terapia indukcyjna); Długoterminowa odpowiedź na leczenie (utrzymanie) po 1 roku leczenia INF wg skali PUCAL (terapia podtrzymująca). 	Liczba i odsetek pacjentów
Ahoj 2015	<ul style="list-style-type: none"> Wczesna odpowiedź na leczenie INF po 1 dawce INF (PUCAL) (terapia indukcyjna); Odpowiedź na leczenie INF (utrzymanie) po 2 latach obserwacji (PUCAL) (terapia podtrzymująca). 	Liczba i odsetek pacjentów
Fanjiang 2007	<ul style="list-style-type: none"> Krótkoterminowa odpowiedź na leczenie INF mierzona za pomocą wskaźnika aktywności choroby LCAI po 1 oraz 2 msc od momentu pierwszej infuzji INF*; Długoterminowa odpowiedź na leczenie (sukces z leczenia) zdefiniowana jako tolerancja INF, kontynuacja leczenia bez kortykosteroidów i uniknięcia kolektorii pod koniec okresu obserwacji. 	Średnia liczba punktów po 1 oraz 2 msc*; Liczba i odsetek pacjentów^
T72 trial	<ul style="list-style-type: none"> Kliniczna odpowiedź na leczenie w 8 tyg. zdefiniowana jako zmniejszenie liczby punktów $\geq 30\%$ w skali Mayo i ≥ 3 punktów, ze zmniejszeniem krwawienia z odbytnicy (≥ 1) lub ze zmniejszeniem krwawienia z odbytnicy (0 lub 1). 	Liczba i odsetek pacjentów
Mamula 2003/2004	<ul style="list-style-type: none"> Kliniczna odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą wskaźnika aktywności choroby LCAI w 2 dniu oraz po 2 tyg. od rozpoczęcia terapii INF (Mamula 2002); Trwała odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako utrzymanie się odpowiedzi na leczenie po 9 msc terapii INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
Kim 2014	<ul style="list-style-type: none"> Częściowa odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą skali PUCAL (spadek < 20 pkt). 	Liczba i odsetek pacjentów
Cuechler 2008	<ul style="list-style-type: none"> Częściowa odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako niepełna kliniczna poprawa, ze spadkiem w skali LCAI o przynajmniej 50% względem wartości początkowej. 	Liczba i odsetek pacjentów
Dan Nielsen 2014	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako całkowita remisja choroby (<2 stolców na dzień, brak krwi w stolcu, rop, śluzu, brak bólów brzucha lub utraty wagi). 	Liczba i odsetek pacjentów

	<ul style="list-style-type: none"> Oczekiwano odpowiedzi na leczenie zdefiniowana jako remisja (<4 stolców na dzień, obecność krwi w stolcu, ropy, śluzu lub bóle brzucha mniej niż raz na dzień i brak gorączki lub utraty masy ciała). 	
McGinnis 2008	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą skali aktywności choroby TrueLove and Writts; Odpowiedź na leczenie w krótkim czasie definiowana jako wyniki podawane po 1 lub 2 dawce leku INF; Odpowiedź na leczenie w długim okresie obserwacji. 	Liczba i odsetek pacjentów
Eitelwein 2005	<ul style="list-style-type: none"> Krótkoterminowa odpowiedź na leczenie została oceniona została pod kątem następujących objawów: bólu brzucha, biegunki, spadek oraz zmniejszenia krwawień z przewodu pokarmowego po 2 tyg. od momentu rozpoczęcia terapii INF. Pacjentów z całkowitym ustąpieniem ww. objawów zakwalifikowano jako chorych odpowiadających na leczenie, natomiast pacjentów z redukcją objawów jako pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie; Długoterminowa odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako nie otrzymanie cyklosporyny lub niewykonanie zabiegu kolektomii w trakcie całego okresu obserwacji (przynajmniej 6 msc od momentu rozpoczęcia terapii INF). 	Liczba i odsetek pacjentów
ID badania	Brak odpowiedzi na leczenie	Sposób przedstawienia wyników
Kim 2014	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako brak zmniejszenia objawów choroby lub spadek liczby punktów w skali PUCAI <20. 	Liczba i odsetek pacjentów
Turner 2010	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie, a następnie wykonanie zabiegu kolektomii. 	Liczba i odsetek pacjentów
Alaj 2015	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie INF, a następnie wykonanie zabiegu kolektomii. 	Liczba i odsetek pacjentów
Fanjiang 2007	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
Cucchiaro 2008	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako brak zmian lub spadek liczby punktów w skali LCAI o mniej niż 25% względem wartości początkowych. 	Liczba i odsetek pacjentów
Eidelwein 2005	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowane jako otrzymywanie dodatkowego leczenia IM lub wykonanie zabiegu kolektomii trakcie okresu obserwacji. 	Liczba i odsetek pacjentów
Dan Nielsen 2014	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
ID badania	Remisja choroby	Sposób przedstawienia wyników

772 trial	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna w 8 tyg. mierzona za pomocą skali Mayo; Remisja kliniczna w B. 30 i 54 tyg mierzona za pomocą skali PUCAI (<10 pkt); Pacjenci w remisji choroby w skali PUCAI bez przyjmowania sterydów w 30 i 54 tyg. 	Liczba odsetek pacjentów
Kim 2014	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź (remisja) mierzona za pomocą skali PUCAI (0 pkt) w 8 i 54 tyg. od momentu wprowadzenia terapii INF. 	Liczba odsetek pacjentów
Russel 2004	<ul style="list-style-type: none"> Remisja choroby zdefiniowana jako utrzymanie się spadek liczby punktów ≤ 2 w skali LCAI po 0,2 i 6 tyg. leczenia INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
Quechiera 2008	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź na leczenie (remisja) zdefiniowana jako kompletne ustąpienie objawów z aktywnością choroby <2,0 pkt w skali LCAI po 54 tyg. 	Liczba i odsetek pacjentów
Mamula 2002	<ul style="list-style-type: none"> Nieaktywna postać choroby zdefiniowana jako uzyskanie <2 punktów w skali LCAI. 	Liczba i odsetek pacjentów
ID badania	Zabieg kolektornii	Sposób przedstawienia wyników
Turner 2010	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie INF i u których wykonano zabieg kolektornii przy wypisie ze szpitala; Pacjenci, którym wykonano zabieg kolektornii po 1 roku od momentu rozpoczęcia leczenia INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
Alof 2015	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii <15 dni leczenia INF; Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii po 2 latach od momentu rozpoczęcia leczenia INF; Pacjenci, którzy uniknęli zabiegu kolektornii po 2 latach od momentu rozpoczęcia leczenia INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
Fanjiang 2007	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii; Pacjenci, którzy uniknęli zabiegu kolektornii (definicja długotrwałej odpowiedzi na leczenie). 	Liczba i odsetek pacjentów
Mamula 2020/2004	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 9 msc od momentu rozpoczęcia terapii INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
Kim 2014	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii w 8 tyg. od rozpoczęcia terapii INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
Quechiera 2008	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii w ciągu 2 tyg. od 1 infuzji INF (brak odpowiedzi) lub po 6 msc od momentu rozpoczęcia leczenia INF. 	Liczba i odsetek pacjentów
Dan Nielsen 2014	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii; Prawdopodobieństwo wystąpienia kolektornii po 1 lub 2 latach od momentu rozpoczęcia leczenia INF. 	Liczba i odsetek pacjentów

Moghimis 2008	<ul style="list-style-type: none"> Prawdopodobieństwo wykonania zabiegu kolektomii po 6, 12 i 24 msc od momentu rozpoczęcia terapii (NF: Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii w okresie obserwacji). 	Liczba i odsetek pacjentów
Russel 2004	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii. 	Liczba i odsetek pacjentów
ID badania	Wygojenie służówkowe	Sposób przedstawienia wyników
T72 trial	<ul style="list-style-type: none"> Wygojenie służówkowe potwierdzone wg skali Mayo (ocena w podskali endoskopowej 0 lub 1). 	Liczba i odsetek pacjentów
ID badania	Bezpieczeństwo	Sposób przedstawienia wyników
Turner 2010	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: zgony, utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane. 	Liczba, opisowo
Aloj 2015	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: zgony, zdarzenia niepożądane. 	Liczba, opisowo
Fanjiang 2007	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: Utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. 	Liczba, opisowo
T72 trial	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: zgony, utraty pacjentów z badania, rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, reakcje związane z Infuzją, zakażenia. 	Liczba i odsetek pacjentów
Dan Nielsen 2014	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: utraty z badania, zdarzenia niepożądane. 	Liczba i odsetek pacjentów
Mamula 2002/ Marmula 2004	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: utraty z badania, zdarzenia niepożądane. 	Liczba i odsetek pacjentów
Moghimis 2008	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: utraty z badania, zdarzenia niepożądane. 	Liczba i odsetek pacjentów
Russel 2004	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: utraty z badania, zdarzenia niepożądane. 	Liczba i odsetek pacjentów
Eitelwein 2005	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania: zdarzenia niepożądane. 	Liczba i odsetek pacjentów

Kini 2014		Liczba odsetek pacjentów
Ciepłota 2008	<ul style="list-style-type: none">▪ Częstość występowania: zdarzenia niepożądane.▪ Częstość występowania: zdarzenia niepożądane.	Liczba odsetek pacjentów

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniach była odpowiedź na leczenie, która mogła być oceniona w krótkim lub długim okresie obserwacji. Sposób definiowania odpowiedzi na leczenie był zróżnicowany.

W celu zdefiniowania odpowiedzi na leczenie lub remisji choroby posługiwano się wieloma skalami (*PUCAI, LCAI, Truelove and Witts*). Natomiast w publikacjach (*Eidelwein 2005, Dan Nielsen 2014*) odpowiedź na leczenie została zdefiniowana według kryteriów przyjętych przez autorów badań.

Odpowiedź na leczenie lub remisja choroby była również oceniana pod kątem odstawienia sterydów (*T72 trial, Kim 2014, Cucchiara 2008*).

W badaniach odpowiedź na leczenie określona jako uzyskanie ≤ 2 pkt w skali LCAI (*Cucchiara 2008, Russel 2004, Mamula 2002*) oraz uzyskanie w skali PUCAI = 0 pkt po zastosowaniu INF (*Kim 2014*) była traktowana jako uzyskanie remisji choroby. Postać bezobjawowa choroby w skali PUCAI jest określana jako uzyskanie < 10 punktów w tej skali, natomiast niska liczba punktów w skali LCAI (max. 21 punktów) również sugeruje brak aktywności choroby. Zatem biorąc pod uwagę powyższe, autorzy raportu postanowili przedstawić wyniki dla odpowiedzi na leczenie ww. badaniach określając ją jako remisję choroby.

Z kolei z badania *Dan Nielsen 2014* odpowiedź na leczenie również była traktowana jako remisja choroby jednak ze względu, iż była ona zdefiniowana wg kryteriów założonych przez autorów badania została ona przedstawiona w podrozdziale dotyczącym oceny odpowiedzi na leczenie.

Innymi analizowanymi punktami końcowymi były: utrata pacjentów z badania brak odpowiedzi na leczenie, zabieg kolektomii.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono: zgony, utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane w tym zakażenia, reakcje związanej z infuzją.

Wszystkie ww. punkty końcowe zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych jako istotne klinicznie w kontekście omawianej jednostki chorobowej.

9.6. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG

9.6.1. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną

9.6.1.1. Skuteczność kliniczna

Do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa INF w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży włączono do analizy 2 badania (*Aloi 2015*, *Turner 2010*).

Należy podkreślić, iż badanie *Turner 2010* stanowiło badanie o najwyższej wiarygodności wewnętrznej oceniające INF w populacji docelowej. *Turner 2010* jest wieloośrodkowym badaniem włączającym 128 dzieci z ciężką postacią WZJG. Z kolei badanie *Aloi 2015* charakteryzuje się niższą wiarygodnością z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz próbę przeprowadzoną w jednym ośrodku badawczym.

W związku z tym możemy stwierdzić, iż badanie *Turner 2010* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

W badaniu *Turner 2010* wśród 128 dzieci z ciężką postacią WZJG 37 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami, i zostało zakwalifikowanych do grup: infliksymabu, kolektomii oraz cyklosporyny. W niniejszej analizie grupę kontrolną dla ocenianej interwencji stanowiła kolektomia.

W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia.

W badaniu *Aloi 2015* wśród 110 chorych z ciężką postacią WZJG 10 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami i następnie zostało zakwalifikowanych do leczenia INF. Grupę kontrolną w tym przypadku stanowili pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami, zatem nie stanowili grupy kontrolnej zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w publikacjach: *Aloi 2015*, *Turner 2010*.

- Odpowiedź na leczenie w skali PUCAI (Aloi 2015, Turner 2010);
- Brak odpowiedzi na leczenie (Aloi 2015, Turner 2010);
- Zabieg kolektomii (Aloi 2015, Turner 2010);
- Uniknięcie zabiegu kolektomii (Aloi 2015).

W badaniach (Aloi 2015, Turner 2010) definicja odpowiedzi na leczenie nie została jasno sprecyzowana. W badaniu Turner 2010 remisja choroby była określona za pomocą skali PUCAI, Z kolei w badaniu Aloi 2015 schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów pediatrycznych został oparty na podstawie wytycznych ECCO-ESPGHAN 2011, gdzie aktywność zaawansowania choroby była oceniana za pomocą skali PUCAI. W związku z powyższym możemy przypuszczać, iż również odpowiedź na leczenie oceniono za pomocą tej skali. W badaniu Turner 2010 nie zawarto informacji, po jakim czasie oceniano odpowiedź na leczenie w trakcie terapii indukcyjnej. Na podstawie przedstawionych wyników, można wnioskować, iż pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź po pierwszej dawce infliksymabu w fazie indukcji utrzymują odpowiedź do momentu oceny kontynuowania leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Wg wytycznych klinicznych ESPGHAN leczenia WZJG u dzieci i młodzieży (Turner 2011) ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 7- 10 dniu od podania pierwszej dawki infliksymabu w terapii indukcyjnej. Należy podkreślić, iż wczesna odpowiedź na leczenie u pacjentów z ciężką postacią WZJG ma na celu uniknięcie zabiegu kolektomii.

Zatem w badaniu Turner 2010 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wczesną odpowiedź na leczenie po podaniu 1 dawki INF. Taką samą terminologię dla wyżej omawianego punktu końcowego przyjęto w badaniu Aloi 2015.

Wyniki dla analizy efektywności klinicznej dla infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży zostały przedstawione dla terapii indukcyjnej jak i podtrzymującej. W przypadku leczenia podtrzymującego wyniki powinny zostać przedstawione wyłącznie u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, którą uzyskano w fazie indukcyjnej. Odpowiedź na leczenie w terapii podtrzymującej w badaniu Turner 2010 została przedstawiona dla całej populacji leczonej INF jak i pacjentów, którzy uzyskali wczesną odpowiedź na leczenie w terapii indukcyjnej i zostali włączeni do terapii podtrzymującej. W przypadku pozostałych badań wyniki zaprezentowano wyłącznie na łączną liczbę pacjentów stosujących INF zarówno w terapii indukcyjnej jak i terapii podtrzymującej.

9.6.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla odpowiedzi na leczenie INF.

Tabela 10 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZIG (Aloi 2015, Turner 2010)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
Aloi 2015	Odpowiedź na leczenie	<15 dni*	10	8 (80)	Niska ^{1,3}
		24 msc**	10	3 (30)	
Turner 2010		1 dawka*	33	25 (76)	
		12 msc**	33	18 (55)	
	17 [^]	17	11 (64,7)		

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ^{*}Niezgodność definicji punktu końcowego, ^{*}terapia indukcyjna; ^{**} terapia podtrzymująca; [^]pacjenci włączeni do terapii podtrzymującej (N=17)

Wczesną odpowiedź na leczenie INF raportowano aż u 76% do 80% dzieci. Natomiast długotrwała odpowiedź na leczenie (terapia podtrzymująca) utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%.

W badaniu Aloi 2015 leczenie INF rozpoczęto po średnio 2,9 ±0,9 dnia po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami. 2 pacjentów poddano natychmiastowej kolektomii po 1 infuzji INF ze względu na pogorszenie stanu zdrowia. 80% pacjentów odpowiedziało na leczenie i opuściło szpital. Po 2-letnim okresie obserwacji u 3 pacjentów leczonych INF utrzymywała się odpowiedź na leczenie.

W badaniu Turner 2010 8 dzieci otrzymało INF w leczeniu indukcyjnym natomiast 17 kontynuowało leczenie INF w terapii podtrzymującej. Spośród 33 dzieci leczonych INF 25 z nich uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie i zostało wypisanych ze szpitala. 7 dzieci przy wypisie ze szpitala miało remisję kliniczną (PUCAI<10 punktów), a 18 dzieci opuściło szpital z łagodną postacią choroby (PUCAI<35 punktów). Podczas 1-letniego okresu obserwacji, 18 (55%) dzieci utrzymywało trwałą odpowiedź na leczenie, gdzie 15 (45%) uzyskało ją bez przyjmowania kortykosteroidów. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali INF w terapii podtrzymującej odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł (64,7%).

9.6.1.1.2. Brak odpowiedzi na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla braku odpowiedzi na leczenie (Turner 2010 Aloi 2015).

Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej (brak odpowiedzi na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Aloi 2015, Turner 2010)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
Aloi 2015	Brak odpowiedzi na leczenie	<15 dni*	10	2 (20)	Niska ^{1,3}
		24 msc**	10	5 (50)	
Turner 2010		1 dawka*	33	8 (24)	
		24 msc**	25 ^{^^}	7 (28)	
			17 [^]	6 (35,3)	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego, *terapia indukcyjna; **terapia podtrzymująca; [^]pacjenci włączeni do terapii podtrzymującej (N=17); ^{^^}pacjenci, którzy odpowiedzieli na INF w krótkim okresie obserwacji

Brak odpowiedzi na leczenie (Turner 2010) odnotowano odpowiednio u 8 pacjentów z terapii indukcyjnej oraz u 6 pacjentów włączonych do terapii podtrzymującej. W przypadku badania Aloi 2015 po 1 infuzji INF brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 2 pacjentów, którym następnie wykonano zabieg kolektomii. Natomiast, w 24-miesięcznym okresie obserwacji 5 pacjentów nie uzyskało odpowiedzi na leczenie i zostali oni poddani zabiegowi kolektomii.

9.6.1.1.3. Zabieg kolektomii

W badaniach Aloi 2015, Turner 2010 raportowano występowanie zabiegu kolektomii po nieskutecznym leczeniu INF w krótkim i długim okresie obserwacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 12 Wyniki skuteczności klinicznej (zabieg kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Aloi 2015, Turner 2010)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
Aloi 2015	Zabieg kolektomii	<15 dni*	10	2 (20)	Niska ^{1,3}
		24 msc**	10	5 (50)	
Turner 2010		1 dawka*	33	8 (24)	
		12 msc**	25 ^{^^}	7 (28)	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego, *terapia indukcyjna; **terapia podtrzymująca; [^]pacjenci włączeni do terapii podtrzymującej (N=17); ^{^^}pacjenci, którzy odpowiedzieli na INF w krótkim okresie obserwacji

W krótkim okresie obserwacji (<15 dni) zabieg kolektomii wykonano u 20% do 24% dzieci po leczeniu INF. W długim okresie obserwacji odsetek dzieci, u których wykonano zabieg kolektomii różnił się pomiędzy analizowanymi badaniami. W publikacji *Aloi 2015* u 50% dzieci po 24 msc okresie obserwacji wykonano kolektomię (u 40% dzieci już po 3 msc od momentu wystąpienia ciężkiego epizodu WZJG), natomiast w badaniu *Turner 2010* tylko u 7/25 (28%) wykonano kolektomię w ciągu 12 msc okresu obserwacji.

Autorzy publikacji *Aloi 2015* podjęli dyskusję w sprawie wysokiego odsetka w grupie pacjentów stosujących INF, którzy zostali poddani kolektomii w krótkim czasie od momentu wystąpienia ciężkiego epizodu WZJG. Pacjenci z tej grupy mieli cięższą postać choroby w porównaniu do grupy, w której pacjenci odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami, co może wyjaśniać krótszy okres czasu do wykonania zabiegu kolektomii.

Autorzy badania podkreślają również, iż ograniczeniem badania *Aloi 2015*, może być zbyt mała populacja włączona do badania, gdzie można było przeoczyć zmienne kliniczne, które mogły wpłynąć na gorsze wyniki.

9.6.1.1.4. Uniknięcie zabiegu kolektomii

W badaniu *Aloi 2015* analizowano częstość uniknięcia zabiegu kolektomii po leczeniu INF. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 13 Wyniki skuteczności klinicznej (uniknięcie zabiegu kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (*Aloi 2015*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Aloi 2015</i>	Uniknięcie zabiegu kolektomii	24 msc	10	3 (30)	Niska ^{1,3}

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Odsetek dzieci, które uniknęły zabiegu kolektomii w długim okresie obserwacji wyniósł 30%.

9.6.1.2. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa (*Aloi 2015*, *Turner 2010*) została oparta na ocenie następujących punktów końcowych: zgony, utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane.

9.6.1.2.1. Zgony

W badaniu *Aloi 2015* analizowano zgony w trakcie trwania badania. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14 Wyniki bezpieczeństwa (zgony). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (*Aloi 2015, Turner 2010*)

Badanie	Punkt końcowy	Omówienie	GRADE
<i>Aloi 2015, Turner 2010</i>	Zgony	Nie odnotowano przypadków zgonów w trakcie trwania badań.	Niska ^{1,3*}

* wyniki przedstawiono opisowo; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

9.6.1.2.2. Utrata pacjentów z badania

Utraty pacjentów z badania w okresie obserwacji analizowano wyłącznie w badaniu *Turner 2010*. Rezygnacje zostały opisane w publikacji dla wszystkich pacjentów stosujących INF w trakcie trwania badania, włączając pacjentów, którzy mimo odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w długim okresie obserwacji otrzymywali INF z powodu pogorszenia choroby (N=13). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 15 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (*Turner 2010*)

Badanie	Punkt końcowy	Omówienie	GRADE
<i>Turner 2010</i>	Utrata pacjentów z badania	W okresie obserwacji utracono 2 (8%) pacjentów z grupy otrzymującej INF. Powodem utraty pacjentów z badania była zmiana miejsca zamieszkania rodziców. Dodatkowo, wśród wszystkich pacjentów leczonych INF 4/46 (11%) przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych (2 dzieci z powodu reakcji związanej z infuzją, 1 dziecko z powodu głębokiej neutropenii i 1 dziecko doznało wysięku osierdziowego z kardiomiopatią).	Niska ^{1,3*}

*wyniki przedstawiono opisowo; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

9.6.1.2.3. Zdarzenia niepożądane

W obu badaniach (Aloi 2015, Turner 2010) analizowano zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane w publikacji Turner 2010 zostały opisane dla wszystkich pacjentów stosujących INF w trakcie trwania badania, włączając pacjentów, którzy mimo odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w długim okresie obserwacji otrzymywali INF z powodu pogorszenia choroby (N=13). Natomiast w badaniu Aloi 2015 wyniki dla bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZIG (Aloi 2015, Turner 2010)

Badanie	Punkt końcowy	Opis	GRADE
Aloi 2015		Wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania nie odnotowano przypadków ostrego rozdzęcia okrężnicy.	Niska ^{1,3*}
Turner 2010	Działania niepożądane	U 2 pacjentów stosujących INF odnotowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania (1 dziecko doświadczyło łagodnej reakcji na wlew natomiast u drugiego dziecka zaobserwowano rozwijającą się ospę wietrzną wymagającą hospitalizacji).	Niska ^{1,3*}

*wyniki przedstawiono opisowo; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

9.6.2. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

9.6.2.1. Skuteczność kliniczna

Do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa INF w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży włączono 1 badanie (*Fanjiang 2007*).

Badanie *Fanjiang 2007* stanowiło badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne), w którym uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu terapii korynkosteroidami.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie w skali LCAI;
- Brak odpowiedzi na leczenie;
- Zabieg kolektomii;
- Uniknięcie zabiegu kolektomii.

9.6.2.1.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Fanjiang 2007* oceniono krótkoterminową odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą skali LCAI po 1 oraz 2 msc od momentu rozpoczęcia leczenia INF. Uzyskanie powyżej 10 punktów w skali LCAI wskazuje na brak odpowiedzi na leczenie, uzyskanie poniżej 10 punktów w skali LCAI sugeruje odpowiedź na leczenie, natomiast 2 punkty lub mniej w skali LCAI wskazuje, iż choroba jest nieaktywna. Wyniki dla powyższego punktu końcowego zaprezentowano dla dzieci z aktywną postacią WZJG (N=16) oraz dla dzieci z przewlekłą postacią WZJG (N=11). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie mierzona w skali LCAI). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (*Fanjiang 2007*)

Badanie	Punkt końcowy	N	Średnia (SD)	GRADE
<i>Fanjiang 2007</i>	Średnia liczba punktów w skali LCAI w momencie rozpoczęcia leczenia	16	11,4 (2,9)	Niska ^{1,3}
		11	11,2 (1,9)	
		16	0,9 (1,4)	

	Średnia liczba punktów w skali LCAI po 1 msc leczenia INF	11	6,0 (4,3)
	Średnia liczba punktów w skali LCAI po 2 msc leczenia INF	16 [^]	0,3 (0,7)
		11 [^]	5,5 (4,4)

[^]dzieci z ostrą postacią WZJG (N=16), dzieci z przewlekłą postacią WZJG (N=11); ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

U dzieci z ostrą postacią choroby odnotowano znaczące zmniejszenie średniej liczby punktów w skali LCAI już po 1 msc (0,9 pkt) od rozpoczęcia leczenia INF. Po 2 msc uzyskano 0,3 pkt w skali LCAI wskazujące na nieaktywną postać WZJG ($p < 0,01$). U dzieci z przewlekłą postacią WZJG aktywność choroby w skali LCAI również zmniejszyła się do 6,0 punktów po 1 msc i do 5,5 punktów po 2 msc leczenia INF ($p < 0,01$), co również sugerowało, iż dzieci odpowiedziały na leczenie.

Długoterminową odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako tolerancję INF, kontynuację leczenia bez kortykosteroidów i uniknięcie kolektomii. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla odpowiedzi na leczenie INF w długim okresie obserwacji.

Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowieź na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Fanjiang 2007)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
Fanjiang 2007	Odpowiedź na leczenie	27 msc	16 [^]	12 (75)	Niska ^{1,3}
			11	3 (27)	

[^]dzieci z ostrą postacią WZJG (N=16), dzieci z przewlekłą postacią WZJG (N=11); ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Pod koniec okresu obserwacji długoterminową odpowiedź na leczenie uzyskało, aż 75% dzieci z aktywną postacią WZJG, natomiast u dzieci z przewlekłą postacią odsetek ten był znacznie niższy i wynosił 27%. Sukces z terapii z odstawieniem leczenia INF uzyskano aż u 83% dzieci z ostrą postacią WZJG i żaden z tych pacjentów nie miał ponownej redukcji terapii INF.

Autorzy badania *Fanjiang 2007* podjęli dyskusję odnośnie małego odsetka długotrwałej odpowiedzi na leczenie INF pacjentów przewlekłe chorych (kortykosteroidozależnych). Niski wynik może wynikać z cięższej postaci WZJG, która niekoniecznie ma odzwierciedlenie w aktywności choroby określonej w skali LCAI. Ponadto, podkreślają, iż INF może być bardziej skuteczny, jeśli terapia z jego udziałem zostanie wcześniej wprowadzona w tej populacji pacjentów.

9.6.2.1.2. Brak odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Fanjiang 2007* oceniono brak odpowiedzi na leczenie. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Wyniki skuteczności klinicznej (brak odpowiedzi na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (*Fanjiang 2007*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Fanjiang 2007</i>	Brak odpowiedzi na leczenie	27 msc	16 [^]	4 (25)	Niska ^{1,3}
			11 [^]	8 (72,7)	

[^]dzieci z ostrą postacią WZJG (N=16), dzieci z przewlekłą postacią WZJG (N=11); ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Brak odpowiedzi na leczenie po 27 msc okresie obserwacji odnotowano u 4 pacjentów z ostrą postacią WZJG oraz 8 pacjentów z przewlekłą postacią WZJG.

9.6.2.1.3. Zabieg kolektomii

W badaniu raportowano występowanie zabiegu kolektomii po nieskutecznym leczeniu INF. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 20 Wyniki skuteczności klinicznej (zabieg kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (*Fanjiang 2007*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Fanjiang 2007</i>	Zabieg kolektomii	27 msc	16 [^]	2 (13)	Niska ^{1,3}
			11 [^]	6 (55)	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Zabieg kolektomii wykonano tylko u 13% dzieci z ostrą postacią WZJG po leczeniu INF. U dzieci z przewlekłą postacią WZJG odsetek ten był znacznie wyższy i wyniósł 55%.

9.6.2.2. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa (*Fanjiang 2007*) została oparta na ocenie wyłącznie utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

9.6.2.2.1. Utrata pacjentów z badania

W badaniu analizowano utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 21 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZIG (Fanjiang 2007)

Badanie	Punkt końcowy	Opis	GRADE
Fanjiang 2007	Utrata pacjentów z badania	U 2 pts. przerwano leczenie INF z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (1 pt. miał rozwijające się zapalenie szpiku kostnego po urazie oraz u 1 pt. zaobserwowano rozwijającą się rodzinną kardiomiopatię).	Niska ^{2,3*}

*wyniki przedstawiono opisowo; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego.

9.6.3. Podsumowanie wyników

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 badania (*Aloi 2015*, *Turner 2010*, *Fanjiang 2007*) spełniające kryteria włączenia do analizy.

Badania *Aloi 2015*, *Turner 2010* stanowiły badania prospektywne z grupą kontrolną, natomiast w publikacji *Fanjiang 2007* opisano badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej.

Należy podkreślić, iż badanie *Turner 2010* stanowiło badanie najwyższej wiarygodności, które oceniało INF w populacji docelowej. Stanowiło one wieloośrodkowe badanie włączające 128 dzieci z ciężką postacią WZJG. Natomiast badania *Aloi 2015* i *Fanjiang 2007* charakteryzowały się niższą wiarygodnością ze względu na tylko 1 ośrodek badawczy i małą liczebność próby.

W związku z tym możemy stwierdzić, iż badanie *Turner 2010* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej.

Badania (*Aloi 2015*, *Turner 2010*, *Fanjiang 2007*) oceniały zastosowanie INF u dzieci z ciężką postacią WZJG, które nie odpowiedziały na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie.

W badaniu *Turner 2010* wśród 128 dzieci z ciężką postacią WZJG, 37 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami, i zostało następnie zakwalifikowanych do grup: infliksymabu, kolektomii oraz cyklosporyny. W niniejszej analizie grupę kontrolną dla ocenianej interwencji stanowiła kolektomia.

W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia.

W badaniu *Aloi 2015* wśród 110 chorych z ciężką postacią WZJG 10 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami i następnie zostało zakwalifikowanych do leczenia INF. Grupę kontrolną w tym przypadku stanowili pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami, zatem nie stanowili grupy kontrolnej zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Aktywność choroby mierzona za pomocą skali PUCAI (*Aloi 2015*, *Turner 2010*) wynosiła średnio od 71,2 do 74 punktów i wskazywała na ciężką postać choroby w momencie rozpoczęcia leczenia INF.

W żadnym z badań nie określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali cyklosporynę czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania. Jednak należy zaznaczyć, iż w badaniu *Turner 2010* tylko 1 pacjent z grupy, który nie

odpowiedzial na leczenie kortykosteroidami (N=37) otrzymała cyklosporynę, natomiast pozostali zostali włączeni do leczenia INF, co może sugerować, iż mogą to być pacjenci, którzy mają przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.

Populacje pacjentów w zidentyfikowanych opracowaniach zawierają się w populacji zawartej w proponowanym programie lekowym jak również są zgodne z populacją wskazaną w ChPL.

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna - wyniki

Odpowiedź na
leczenie

- ❖ W badaniach *Aloi 2015, Turner 2010* w trakcie terapii indukcyjnej blisko 80% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie.
- ❖ W badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej *Fanjiang 2007* również uzyskano podobne wyniki dla odpowiedzi na leczenie mierzonej skalą LCAI. Po 2 msc od rozpoczęcia terapii INF liczba punktów zmniejszyła się z 11,4 pkt. do 0,3 pkt. w grupie z ostrą postacią WZJG oraz z 11,2 do 5,5 pkt w grupie z przewlekłą postacią ($p=0,01$).
- ❖ W badaniach (*Aloi 2015, Turner 2010*) dłuższym okresie obserwacji (od 12 do 24 msc), czyli w trakcie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%. Natomiast, w badaniu *Fanjiang 2007* pod koniec okresu obserwacji długoterminową odpowiedź na leczenie uzyskało, aż 75% dzieci z aktywną postacią WZJG, natomiast u dzieci z przewlekłą postacią (kortykosteroidozależni) odsetek ten był znacznie niższy i wynosił 27%. Autorzy badania podkreślają, iż INF może być bardziej skuteczny, jeśli terapia z jego udziałem zostanie wcześniej wprowadzona u pacjentów kortykosteroidozależnych.
- ❖ Należy podkreślić, iż w badaniu *Turner 2010* podczas 1-letniego okresu obserwacji, 18 (55%) dzieci utrzymywało trwałą odpowiedź na leczenie, gdzie 15 (45%) z nich uzyskało ją bez przyjmowania kortykosteroidów.

Brak odpowiedzi
na leczenie
i zabieg
kolektomii

- ❖ W badaniach *Aloi 2015 i Turner 2010* odsetek pacjentów, którzy nie uzyskali wczesnej odpowiedzi na leczenie INF i wykonano u nich zabieg kolektomii wynosił 20% do 24%.
- ❖ W badaniu retrospektywnym *Fanjiang 2007* zabieg kolektomii wykonano tylko u 13% dzieci z ostrą postacią WZJG po leczeniu INF. U dzieci z przewlekłą postacią WZJG odsetek ten był znacznie wyższy i wyniósł 55%.
- ❖ W badaniu *Turner 2010* tylko u 7/25 (28%) dzieci, które uzyskały wczesną odpowiedź na leczenie wykonano zabieg kolektomii w okresie 12 msc od momentu rozpoczęcia terapii INF. Natomiast wśród pacjentów otrzymujących INF w terapii podtrzymującej odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie wyniósł 35,3%. W publikacji *Aloi 2015* u 50% dzieci po 24 msc okresie obserwacji wykonano kolektomię. Z czego większość wykonano już po 3 msc od momentu wystąpienia ciężkiego epizodu WZJG.

Bezpieczeństwo kliniczne - wyniki

Zgony

- ❖ W badaniach *Turner 2010*, *Aloi 2015* nie odnotowano zgonów w trakcie trwania badania.

Utraty pacjentów z badania

- ❖ W badaniach *Turner 2010* i *Fanjiang 2007* raportowano utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
- ❖ Głównymi powodami przerwania leczenia INF były: reakcje związane z infuzją oraz głęboka neutropenia, wysięk osierdziowy z kardiomiopatią, zapalenie szpiku kostnego.

Działania niepożądane

- ❖ W publikacji *Turner 2010* raportowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania (1 dziecko doświadczyło łagodnej reakcji na wlew natomiast u 2 dziecka zaobserwowano rozwijającą się ospę wietrzną wymagającą hospitalizacji).
- ❖ Z kolei w badaniu *Aloi 2015* nie odnotowano przypadków ostrego rozdzęcia okrężnicy.

9.7. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną -ciężką postacią WZJG

9.7.1. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG na podstawie randomizowanych badań klinicznych

9.7.1.1. Skuteczność kliniczna

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) przeprowadzone w grupach równoległych spełniające kryteria włączenia do analizy (*T72 trial*).

Zidentyfikowano 3 publikacje do badania *T72 trial* (*Hyams 2012, Turner 2013, Adedokun 2013*). Opracowanie *Hyams 2012* stanowiło główną publikację do badania i na niej została oparta analiza. Z kolei 2 pozostałe publikacje analizowały punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz oceniano w nich wpływ wyników w skali PUCAI (< lub ≥ 10 punktów) na remisję choroby.

Próba kliniczna ocenia efektywność kliniczną INF w leczeniu 60 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej, czynnej postaci WZJG (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

U dzieci zastosowano leczenie indukujące remisję INF w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podanym w tygodniu 0., 2. i 6. Dzieciom, które nie odpowiedziały na leczenie INF w tygodniu 8 ($n=15$), nie podano więcej leku i poddano ich wyłącznie obserwacji pod kątem bezpieczeństwa. W 8 tyg. 45 dzieci zrandomizowano do grup leczenia podtrzymującego INF w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podawanym raz na 8 lub raz na 12 tyg.

Do oceny skuteczności klinicznej wzięto jedynie ramię INF gdzie podawano go dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie w 8 tyg.;
- Brak odpowiedzi na leczenie po 8 tyg.;
- Kliniczna remisja choroby w 8 tyg. mierzona za pomocą skali Mayo;

- Kliniczna remisja w 8, 30 i 54 tyg. mierzona za pomocą skali PUCAI;
- Wygojenie śluzówkowe;
- Zabieg kolektomii.

9.7.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla klinicznej odpowiedzi na leczenie w 8 tyg., zdefiniowanej jako zmniejszenie liczby punktów $\geq 30\%$ w skali Mayo i ≥ 3 punktów, ze zmniejszeniem krwawienia z odbytnicy (≥ 1) lub ze zmniejszeniem krwawienia z odbytnicy (0 lub 1).

Tabela 22 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
T72 trial	Ogółem				
	Odpowiedź na leczenie	8 tyg.	60	44 (73,3)	Niska ¹
	INF w monoterapii				
	Odpowiedź na leczenie	8 tyg.	28	21 (75,0)	Niska ¹
	INF wraz z leczeniem towarzyszącym (AZA, 6-MP lub MTX)				
	Odpowiedź na leczenie	8 tyg.	32	23 (71,9)	Niska ¹
	Dzieci w wieku: 6-11 lat				
	Odpowiedź na leczenie	8 tyg.	15	9 (60,0)	Niska ¹
Dzieci w wieku: 12-17 lat					
Odpowiedź na leczenie	8 tyg.	45	35 (77,8)	Niska ¹	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Odpowiedź na leczenie INF w 8 tyg. uzyskało aż 73,3% (95%CI: 62,1%; 84,5%) pacjentów pediatrycznych. Założona przez autorów badania hipoteza badawcza została osiągnięta. Dolna granica przedziału ufności dla omawianego punktu końcowego wyniosła >40%.

W badaniu analizowano również odpowiedź na leczenie w zależności od przyjmowania/nieprzyjmowania leków immunomodulujących w punkcie wyjścia. Przeprowadzona analiza wykazała podobną odpowiedź na leczenie niezależnie czy INF był podawany w monoterapii czy też nie (75% vs 71,9%). Natomiast odpowiedź na leczenie w zależności od wieku była większa w starszej grupie wiekowej (77,8%) niż w młodszej grupie wiekowej (60%).

23/30 dzieci, u których przerwano leczenie zostało poddanych ocenie wg klasyfikacji PUCAI w czasie ich ostatniej wizyty. Aktywność choroby była o wiele wyższa u pacjentów, którzy przerwali leczenie INF po 8 tyg. (brak aktywności choroby - 10%; postać łagodna - 10%, postać umiarkowana - 60%, postać ciężka - 20%) w porównaniu do chorych, którzy przerwali terapię INF przed 8 tyg. (brak aktywności choroby - 30,8%; postać łagodna - 30,8%, postać umiarkowana - 30,8%, postać ciężka - 38,5%).

9.7.1.1.2. Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla braku odpowiedzi na leczenie po 8 tyg. terapii indukcyjnej INF.

Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej (brak odpowiedzi na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
T72 trial	Odpowiedź na leczenie	8 tyg.	60	15 (25)	Niska ¹

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Po 8 tyg. terapii indukcyjnej brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 15 pacjentów.

9.7.1.1.3. Remisja kliniczna

Remisję kliniczną oceniano za pomocą skali Mayo oraz skali PUCAI w 8 tyg. trwania leczenia. Remisja kliniczna w skali PUCAI (<10 pkt) została również oceniona w 30 i 54 tyg. Ponadto, przeprowadzono analizę post-hoc w podgrupach pacjentów ze względu na przyjmowanie/nieprzyjmowanie IM (monoterapię, terapię współtowarzyszącą) oraz ze względu na wiek (6-11 lat, 12-17 lat).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 24 Wyniki skuteczności klinicznej (remisja kliniczna). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
T72 trial	Wg skali Mayo				
	Remisja kliniczna	8 tyg.	60	24 (40)	Niska ¹

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
	Wg skali PUCAI (<10 pkt)				
	Remisja kliniczna	8 tyg.	51	17 (33,3)	Niska ⁴
	Wg skali PUCAI (<10 pkt)				
	Remisja kliniczna	30 tyg.	20	8 (40)	Niska ⁴
	Wg skali PUCAI (<10 pkt)				
	Remisja kliniczna	54 tyg.	21	8 (38,1)	Niska ⁴

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

W 8 tyg. remisję kliniczną wg skali Mayo uzyskano u 40% dzieci, natomiast 33% dzieci osiągnęło remisję kliniczną zdefiniowaną skalą PUCAI (<10 pkt). W 30 i 54 tyg. odsetek pacjentów pediatrycznych z remisją kliniczną wg skali PUCAI również był wysoki i wynosił ok 40%. Przeprowadzona analiza post-hoc w podgrupach nie stwierdziła różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi INF w monoterapii, a pacjentami stosującymi INF wraz z leczeniem współtowarzyszącym dla remisji klinicznej wg skali Mayo lub PUCAI w 8 tyg. Natomiast, odsetek dzieci z remisją kliniczną wg skali PUCAI w 54 tyg. był większy w grupie otrzymującej INF wraz z leczeniem współtowarzyszącym (45,5%) w porównaniu do grupy otrzymującej INF w monoterapii (30%).

Remisja kliniczna wg skali Mayo w 8 tyg. była wyższa w młodszej niż starszej grupie wiekowej. Odsetek dzieci, które osiągnęły remisję kliniczną wg skali PUCAI w 54 tyg. również był zdecydowanie wyższy w młodszej grupie wiekowej.

Autorzy badania *T72 trial* analizowali również remisję kliniczną w skali PUCAI bez przyjmowania kortykosteroidów 30 i 54 tyg. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25 Wyniki skuteczności klinicznej (remisja kliniczna bez przyjmowania sterydów). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>T72 trial</i>	Remisja kliniczna w skali PUCAI bez przyjmowania sterydów				
	Remisja kliniczna	30 tyg.	12	5 (41,7)	Niska ⁴
	Remisja kliniczna w skali PUCAI bez przyjmowania sterydów				
	Remisja kliniczna	54 tyg.	13	5 (38,5)	Niska ⁴

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

W przypadku dzieci leczonych w punkcie wyjścia kortykosteroidami, odsetek pacjentów w stanie remisji klinicznej, którzy nie stosowali kortykosteroidów w 30 i 54 tyg. wyniósł odpowiednio: 41,7% i 38,5%. Przyjmowanie kortykosteroidów na początku leczenia w dawce 0,54 mg/kg/dzień spadło do dawki 0,04 mg/kg/dzień po 54 tyg.

W publikacji *Turner 2013* do badania T72 przeprowadzono analizę post-hoc w włączającą 51 dzieci z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG. W analizie wykazano, iż u 9/17 pacjentów, którzy mieli PUCAI < 10 punktów po 8 tyg. mieli trwałą remisję choroby (53%) w porównaniu do 4/20 chorych, którzy uzyskali ≥ 10 punktów w skali PUCAI (20%). Wykazano również, iż wygojenie śluzówkowe ma wpływ na późniejszą remisję choroby bez przyjmowania sterydów.

9.7.1.1.4. Wygojenie śluzówkowe

W badaniu T72 jako punkt końcowy oceniono wygojenie śluzówkowe potwierdzone wg skali Mayo (ocena w podskali endoskopowej 0 lub 1).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej (wygojenie śluzówkowe). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE ⁵
T72 trial	Wygojenie śluzówkowe	8 tyg.	60	41 (68,3)	Niska ¹

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Wygojenie śluzówkowe w 8 tyg. obserwowano u 68,3% dzieci, które zostały poddane leczeniem INF. Przeprowadzona analiza post-hoc w podgrupach nie stwierdziła różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi INF w monoterapii, a pacjentami stosującymi INF wraz z leczeniem współtowarzyszącym dla uzyskania gojenia śluzówkowego w 8 tyg. Natomiast, odsetek dzieci z uzyskaniem wygojenia śluzówkowego był większy w grupie starszej (73,3%) niż w grupie młodszej (53,3%).

9.7.1.1.5. Zabieg kolektomii

W badaniu T72 trial analizowano częstość wykonywanych zabiegów kolektomii po 54 tyg. leczenia INF. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 27 Wyniki skuteczności klinicznej (zabieg kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
T72 trial	Zabieg kolektomii	54 tyg.	22	1 (4,5)	Niska ¹⁻

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

W czasie 54 tyg. okresu obserwacji tylko 1 (4,5%) dziecko przeszło zabieg kolektomii. 2 dzieci przeszło zabieg kolektomii przed randomizacją do leczenia podtrzymującego (13,3%).

9.7.1.2. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w badaniu T72 trial została oparta na ocenie następujących punktów końcowych: zgony, utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane.

9.7.1.2.1. Zgony

W badaniu T72 trial analizowano zgony w trakcie trwania badania. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28 Wyniki bezpieczeństwa (zgony). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Opis	GRADE
T72 trial	Zgony	Wśród wszystkich pacjentów (N=60) włączonych do badania nie odnotowano przypadków zgonów	Niska ^{1*}

* wyniki przedstawiono opisowo; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

9.7.1.2.2. Utrata pacjentów z badania

W badaniu T72 trial analizowano utraty pacjentów z badania. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
T72 trial	Utrata pacjentów z badania	54 tyg.	60*	30 (50)	Niska ^{1*}
		8 tyg.	60*	15 (25)	Niska ^{1*}
		8 do 54 tyg.	22 [^]	4 (18,2)	Niska ¹

*wszyscy pacjenci włączeni do badania ¹; [^]pacjenci, którzy zostali włączeni do leczenia podtrzymującego INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.; ²Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ³Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ⁴ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁵ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁶Niezgodność definicji punktu końcowego

Ogółem, 50% pacjentów (30/60) utracono w trakcie trwania badania. U 15 dzieci przerwano leczenie INF przed 8 tygodniem, gdzie następnie poddano ich wyłącznie obserwacji pod kątem bezpieczeństwa. Głównymi powodami rezygnacji z leczenia były: zdarzenia niepożądane (n=4), brak skuteczności z leczenia (n=6) oraz inne przyczyny (n=5). Spośród 22 dzieci włączonych do leczenia podtrzymującego INF w dawce 5 mg/kg mc co 8 tyg., 4 z nich zostało utraconych na tym etapie terapii. Powodami rezygnacji z badania były zdarzenia niepożądane (n=3) oraz brak skuteczności z leczenia (n=1). U 9 (40,9%) pacjentów w trakcie terapii podtrzymującej zwiększano dawkę INF bądź zmniejszano częstotliwość jego podawania.

9.7.1.2.3. Rezygnacje z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W badaniu T72 trial analizowano rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Wyniki bezpieczeństwa (rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
T72 trial	Rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych	8 tyg.	15 [^]	4 (26,7)	Niska ^{1*}

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
		8 do 54 tyg.	22 [*]	3 (13,6)	Niska ^{1*}
		54 tyg.	60 [*]	13 (21,7)	Niska ¹

wszyscy pacjenci włączeni do badania ¹; [^] pacjenci, którzy nie zostali włączeni do leczenia podtrzymującego; ^{}pacjenci, którzy zostali włączeni do leczenia podtrzymującego INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg. ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy Interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Spośród 60 dzieci włączonych do badania po 54 tyg. obserwacji 21,7% dzieci utracono z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. 3 dzieci (13,6%) z grupy otrzymującej INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg. (leczenie podtrzymujące) zrezygnowało z powodu wystąpienia działań niepożądanych. 1 dziecko zrezygnowało z powodu wystąpienia zaostrzenia WZJG. Inne powody rezygnacji to: łysienie, sinica i duszności.

9.7.1.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *T72 trial* analizowano ciężkie zdarzenia niepożądane oraz działania niepożądane, które wystąpiły 8, 8 do 54 tyg. oraz 54 tyg. leczenia INF. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 31 Wyniki bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane ogółem). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (*T72 trial*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>T72 trial</i>	≥ ciężkie zdarzenie niepożądane	8 tyg.	15 [^]	5 (33,3)	Niska ¹
	≥ zdarzenie niepożądane	8 tyg.	15 [^]	12 (80)	Niska ¹
	≥ ciężkie zdarzenie niepożądane	8 do 54 tyg.	22 [*]	4 (18,2)	Niska ¹
	≥ zdarzenie niepożądane	8 do 54 tyg.	22 [*]	22 (100)	Niska ¹
	≥ ciężkie zdarzenie niepożądane	54 tyg.	60 [*]	14 (23,3)	Niska ¹
	≥ zdarzenie niepożądane	54 tyg.	60 [*]	57 (95,0)	Niska ¹

wszyscy pacjenci włączeni do badania ¹; [^] pacjenci, którzy nie zostali włączeni do leczenia podtrzymującego; ^{} pacjenci, którzy zostali włączeni do leczenia podtrzymującego INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba

danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵ Niezgodność definicji punktu końcowego

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane po 54 tyg. obserwacji wynosił 95%. U dzieci otrzymujących INF w leczeniu podtrzymującym w dawce 5 mg/kg/ mc. co 8 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 4 (18,2%) dzieci. 1 pacjent doświadczył ciężkiej infekcji, u 2 pacjenta zaobserwowano zapalenie trzustki, zaostrzenie WZJG (w fazie indukcji) oraz infekcję wirusową (przy zwiększeniu dawki INF do 10 mg/kg/ mc. co 8 tyg.). Z kolei u innego pacjenta zaobserwowano anemię (faza leczenia podtrzymującego) oraz zapalenie tkanki łącznej (przy zwiększeniu dawki INF do 10 mg/kg/ mc. co 8 tyg.). 4 pacjent doświadczył zaostrzenia WZJG przy zwiększeniu dawki INF do 10 mg/kg/mc. 5 (33,3%) dzieci, które nie zostały zrandomizowane do leczenia podtrzymującego doświadczyło przynajmniej 1 ciężkiego działania niepożądanego (3 przypadki zaostrzenia WZJG, 1 przypadek neutropenii oraz u 1 dziecka zaostrzenie WZJG wraz z płatowym zapaleniem płuc).

U żadnego dziecka nie zaobserwowano rozwijającego się nowotworu złośliwego, zaburzeń demielinizacyjnych, zapalenia nerwu wzrokowego w trakcie badania.

Jeden pacjent z grupy przyjmujący INF w leczeniu podtrzymującym, co 8 tyg. doświadczył ciężkiego zdarzenia niepożądanego (rumieniowaty toczeń układowy) po 54 tyg. obserwacji.

9.7.1.2.5. Reakcje związane z infuzją

W badaniu *T72 trial* analizowano częstość wystąpienia reakcji związanymi z infuzją. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 32 Wyniki bezpieczeństwa (reakcje związane z infuzją). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (*T72 trial*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>T72 trial</i>	Reakcje związane z infuzją	8 tyg.	15 [^]	1 (6,7)	Niska ¹
		8 do 54 tyg.	22 [*]	4 (18,2)	Niska ¹
		54 tyg.	60 [*]	8 (13,3)	Niska ¹

^{*} wszyscy pacjenci włączeni do badania ¹; [^] pacjenci, którzy nie zostali włączeni do leczenia podtrzymującego; ² pacjenci, którzy zostali włączeni do leczenia podtrzymującego INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.; ³ Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ⁴ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ⁵ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁶ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁷ Niezgodność definicji punktu końcowego

Ogółem u 8 (13,3%) spośród 60 leczonych dzieci wystąpiła, co najmniej jedna reakcja na wlew. Z kolei u 4 z 22 przypadków (18,2%) otrzymujących leczenie podtrzymujące INF gdzie stosowano go raz na 8 tyg.

9.7.1.2.6. Zakażenia

W badaniu *T72 trial* analizowano jako punkt końcowy zakażenia. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 33 Wyniki bezpieczeństwa (zakażenia). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (*T72 trial*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>T72 trial</i>	Zakażenia	8 tyg.	15 [^]	4 (26,7)	Niska [‡]
		8 do 54 tyg.	22 [*]	13 (59,1)	Niska [‡]
		54 tyg.	60 [*]	31 (51,7)	Niska [‡]

wszyscy pacjenci włączeni do badania; [^] pacjenci, którzy nie zostali włączeni do leczenia podtrzymującego; ^{}pacjenci, którzy zostali włączeni do leczenia podtrzymującego INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.; [‡]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; [‡] Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; [‡] Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; [‡]Wykazanie zależności efektu od dawki; [‡]Niezgodność definicji punktu końcowego

W badaniu *T72 trial* zakażenia raportowano u 31 (51,7%) spośród 60 leczonych dzieci. W grupie otrzymującej INF w terapii podtrzymującej co 8 tyg. odnotowano łącznie 13 przypadków zakażeń. U 1 dziecka, które nie zostało zrandomizowane do leczenia podtrzymującego zaobserwowano zapalenie płuc, które zostało zakwalifikowane jako ciężkie zakażenie. U 1 chorego z grupy otrzymującej INF w terapii podtrzymującej co 8 tyg. odnotowano zakażenie nieznanego pochodzenia, wirusowe zakażenie oraz zapalenie tkanki łącznej na skórze twarzy.

9.7.1.2.7. Immunogenność

W badaniu *T72 trial* analizowano jako punkt końcowy immunogenność. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 34 Wyniki bezpieczeństwa (immunogenność). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZIG (T72 trial)

Badanie	Punkt końcowy	Opis	GRADE
T72 trial	Immunogenność	Do 54 tyg. przeciwciała skierowane przeciwko INF wykryto u 4/52 pacjentów (7,7%). Nowe przeciwciała ANA ($\geq 1:160$) oraz przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) wykryto u 6/18 chorych (33,3%) oraz u 2/19 (10,5%) chorych otrzymujących INF w leczeniu podtrzymującym co 8 tyg.	Niska ¹

*wszyscy pacjenci włączeni do badania; ^ pacjenci, którzy nie zostali włączeni do leczenia podtrzymującego; *pacjenci, którzy zostali włączeni do leczenia podtrzymującego INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

9.7.2. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

Do oceny efektywności klinicznej INF w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży włączono do analizy 7 badań (*Mamula 2002/2004, Russel 2004, Eidelwein 2005, McGinnis 2008, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014, Kim 2014*).

Zidentyfikowane badania były badaniami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej o charakterze retrospektywnym.

Głównymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej były:

- Odpowiedź na leczenie;
- Remisja choroby;
- Brak odpowiedzi na leczenie;
- Zabieg kolektomii.

W celu zdefiniowania odpowiedzi na leczenie lub remisji choroby posługiwano się wieloma skalami (PUCAI, LCAI, Truelove and Witts). Natomiast w publikacjach (*Eidelwein 2005, Dan Nielsen 2014*) odpowiedź na leczenie została zdefiniowana według kryteriów przyjętych przez autorów badań.

Odpowiedź na leczenie lub remisja choroby była również oceniana pod kątem odstawienia sterydów (*Kim 2014, Cucchiara 2008*).

W badaniach odpowiedź na leczenie określona jako uzyskanie ≤ 2 pkt w skali LCAI (*Cucchiara 2008, Russel 2004, Mamula 2002*) oraz uzyskanie w skali PUCAI = 0 pkt po zastosowaniu INF (*Kim 2014*) była traktowana jako uzyskanie remisji choroby. Postać bezobjawowa choroby w skali PUCAI jest określana, jako uzyskanie < 10 punktów w tej skali, natomiast niska liczba punktów w skali LCAI (max. 21 punktów) również sugeruje brak aktywności choroby. Zatem biorąc pod uwagę powyższe, autorzy raportu postanowili przedstawić wyniki dla odpowiedzi na leczenie ww. badaniach określając ją, jako remisję choroby.

9.7.2.1. Skuteczność kliniczna

9.7.2.1.1. Odpowiedź na leczenie

W 6 badaniach (*Mamula 2002/2004, McGinnis 2008, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Kim 2014, Dan Nielsen 2014*) dotyczących populacji mieszanej (umiarkowana - ciężka postać WZJG) analizowano odpowiedź na leczenie.

W 2 badaniach (*Mamula 2002/2004*, *Cucchiara 2008*) posłużono się skalą LCAI do zdefiniowania odpowiedzi na leczenie, w badaniu *Kim 2014* odpowiedź na leczenie została zdefiniowana wg skali PUCAI oraz w opracowaniu *McGinnis 2008* odpowiedź na leczenie opisano wg kryteriów Truelove and Witts. Natomiast w publikacjach (*Eidelwein 2005*, *Dan Nielsen 2014*) odpowiedź na leczenie została zdefiniowana według kryteriów przyjętych przez autorów badań.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowano punktu końcowego zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 35 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (*Mamula 2002/2004*, *McGinnis 2008*, *Eidelwein 2005*, *Cucchiara 2008*, *Kim 2014*, *Dan Nielsen 2014*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Mamula 2002/2004</i>	Odpowiedź na leczenie	2 tyg.	17*	14 (82)	Niska ^{1,3}
		9 msc	16	10 (63)	
<i>McGinnis 2008</i>	Odpowiedź na leczenie	Po 1 lub 2 dawkach INF	40 [‡]	28 (70)	Niska ^{1,3}
		Mediana 19 msc	25 [‡]	20 (80)	Niska ^{1,3}
<i>Eidelwein 2005</i>	Całkowita odpowiedź na leczenie	2 tyg.	12	9 (75)	Niska ^{1,3}
		Mediana 10,4 msc	12	8 (66.7)	Niska ^{1,3}
<i>Dan Nielsen 2014</i>	Całkowita odpowiedź na leczenie	15 msc	45	22 (49)	Niska ^{1,3}
<i>Kim 2014</i>	Częściowa odpowiedź na leczenie	8 tyg.	11	5 (45,5)	Niska ^{1,3}
<i>Cucchiara 2008</i>	Częściowa odpowiedź na leczenie	8 tyg.	22	6 (27,3)	Niska ^{1,3}

*łączna liczba pacjentów z publikacji *Mamula 2002* (n=7) oraz publikacji *Mamula 2004* (n=8); [†]pacjenci nowozdiagnozowani z piorunującym WZJG, którzy są oporni na kortykosteroidy (n=5); pacjenci oporni na kortykosteroidy, którzy byli hospitalizowani z powodu nawrotu choroby, po leczeniu kortykosteroidy (7 do 10 dni) [n=4]; [‡]pacjenci steroidooporni i steroidozależni (n=5); [§]wszyscy włączeni pacjenci; [¶]pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie INF w krótkim okresie obserwacji i zostali włączeni do dalszej analizy (3 z 28 pts. nie włączono do długiego okresu obserwacji); ^{††}pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie po 8 tyg.; ^{**}2 pacjentów z łagodną postacią choroby; ^{†††}Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ^{‡‡}Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ^{§§} Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ^{¶¶} Wykazanie zależności efektu od dawki; ^{††††}Niezgodność definicji punktu końcowego; ^{**†} 1 pt. z długoterminową częściową odpowiedzią na leczenie

Badanie (*Mamula 2002/Mamula 2004*) zostało opisane 2 publikacjach. W opracowaniu *Mamula 2002* krótkoterminowej obserwacji (1 dawka INF) poddano 7 pacjentów, a następnie dzieci, które odpowiedziały na leczenie INF (7/9, 77%) zostały włączone do długiego okresu obserwacji trwającego minimum 2 lata (*Mamula 2004*). Dodatkowo, w publikacji przedstawiono 8 nowych przypadków. Ogółem, odpowiedź na leczenie INF mierzona w skali LCAI oraz PGA w krótkim okresie obserwacji (2 tyg.) raportowano u 82% dzieci.

Natomiast trwała odpowiedź na leczenie utrzymywała się aż u 63%. Natomiast trwałą odpowiedź na leczenie uzyskało aż 71% (5/9) chorych. 3 chorych z trwałą odpowiedzią na leczenie zrezygnowało z leczenia INF pomiędzy 16 a 22 msc.

W badaniu *Cucchiara 2008* 6 (27,3%) dzieci uzyskało częściową odpowiedź na leczenie w 8 tyg., gdzie z tej grupy pacjentów u 3 dzieci wykonano kolektomię (6 msc po terapii INF), a 3 pozostałych chorych otrzymywało AZA, 5-ASA lub sulfasalazynę, oraz przebyli krótkoterminową terapię kortykosteroidami. U wszystkich dzieci, które odpowiedziały na leczenie odstawiano terapię kortykosteroidami.

W badaniu *Kim 2014* częściową odpowiedź na leczenie (<20 pkt w skali PUCAI) po 8 tyg. uzyskało 5 chorych z czego 4 z nich w 54 tyg. leczenia uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie.

W badaniu *McGinnis 2008* odpowiedź na leczenie wg kryteriów *Truelove and Witts* uzyskano u 70% (28/40) dzieci. Spośród 25 pacjentów z odpowiedzią na leczenie u 20 (80%) z nich odpowiedź na terapię utrzymywała się w długim okresie obserwacji.

W publikacji *Eidelwein 2005* analizowano 12 dzieci z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG pod kątem odpowiedzi na leczenie INF. Krótkoterminową odpowiedź na leczenie została stwierdzona u wszystkich pacjentów, w tym u 9 (75%) dzieci obserwowano odpowiedź na leczenie z całkowitym ustąpieniem objawów, natomiast 3 dzieci uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Z kolei długoterminową odpowiedź na leczenie udało się uzyskać u 8 dzieci (66,7%) w tym u 1 dziecka obserwowano częściową odpowiedź na leczenie. 7 pacjentów, którzy uzyskali długoterminową odpowiedź na leczenie było większości steroidozależnych oraz otrzymywali w trakcie terapii INF dodatkowe leki (6-MP).

W opracowaniu *Dan Nielsen 2014* wykazano, iż u dzieci z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG całkowita odpowiedź na leczenie (remisja) uzyskano u 22 (49%) dzieci, natomiast częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 9 (20%) dzieci.

Reasumując, odsetek dzieci z umiarkowaną - ciężką WZJG, które osiągnęły odpowiedź na leczenie (niezależnie od zastosowanej definicji punktu końcowego) zarówno w trakcie terapii indukcyjnej jak i terapii podtrzymującej był wysoki.

9.7.2.1.2. Remisja choroby

Remisję choroby analizowano w 4 badaniach (*Kim 2014, Russel 2004, Cucchiara 2008, Mamula 2002*). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36 Wyniki skuteczności klinicznej (remisja choroby). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Kim 2014, Russel 2004, Cucchiara 2008)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
Kim 2014	Remisja choroby	8 tyg.	11	5 (46)	Niska ^{1,3}
		54 tyg.	11	9 (82)	Niska ^{1,3}
Russel 2004	Remisja choroby	6 do 52 tyg. (średnia 27 tyg.)	9 [^]	8 (88)	Niska ^{1,3}
			5 ^{^^}	1 (20)	Niska ^{1,3}
Cucchiara 2008	Remisja choroby	8 tyg.	22	12 (54,5) ^{**}	Niska ^{1,3}
		54 tyg.	12 [†]	12 (100)	Niska ^{1,3}

[^]pacjenci nowozdiagnozowani z piorunującym WZJG, którzy są oporni na kortykosteroidy (n=5); pacjenci oporni na kortykosteroidy, którzy byli hospitalizowani z powodu nawrotu choroby, po leczeniu kortykosteroidy (7 do 10 dni) [n=4]; ^{^^}pacjenci steroidooporni i steroidozależni (n=5); ^{*}wszyscy włączeni pacjenci; [†]pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie INF w krótkim okresie obserwacji i zostali włączeni do dalszej analizy (3 z 28 pts. nie włączono do długiego okresu obserwacji); [‡]pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie po 8 tyg.; ^{**}2 pacjentów z łagodną postacią choroby; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego; ^{**} 1 pt. z długoterminową częściową odpowiedzią na leczenie

W badaniu Cucchiara 2008 u 22 dzieci leczonych INF 12 (54,5%) z nich odpowiedziało na leczenie po 8 tyg., i w 54 tyg. wszyscy utrzymali remisję choroby definiowaną jako uzyskanie <2 punktów wg skali LCAI.

W badaniu Kim 2014 remisja choroby definiowana jako uzyskanie 0 pkt w skali PUCAI po 8 tyg. leczenia INF uzyskało 5 (46%) chorych, z kolei 54 tyg. całkowita odpowiedź na leczenie (remisja) została osiągnięta u 9 (82%) dzieci. Ponadto, wszyscy pacjenci, którzy byli steroidozależni przed leczeniem IFX osiągnęli remisję w 54 tygodniu i byli w stanie przerwać terapię kortykosteroidami.

Sukces z leczenia (remisja) mierzony skalą LCAI również oceniano w badaniu Russel 2004 odpowiedź na leczenie (<=2 pkt LCAI) uzyskano u 8 (88%) dzieci, które nie były steroidozależne oraz tylko u 1 (20%) dziecka steroidozależnego.

Ponadto, wśród 9 przypadków opisanych w publikacji Mamula 2002, aż u 6 z nich uzyskano nieaktywną postać choroby definiowaną jako uzyskanie <2 punktów w skali LCAI.

9.7.2.1.3. Brak odpowiedzi na leczenie

W 4 badaniach (*Kim 2014, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014*) analizowano również brak odpowiedzi na leczenie. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37 Wyniki skuteczności klinicznej (brak odpowiedzi na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (*Kim 2014, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Kim 2014</i>	Brak odpowiedzi na leczenie	8 tyg.	11	1 (9,1)	Niska ^{1,3}
		54 tyg.	11	2 (18,2)	Niska ^{1,3}
<i>Eidelwein 2005</i>		Mediana 10,4 msc	12	4 (33,3)	Niska ^{1,3}
<i>Cucchiara 2008</i>		8 tyg.	22	4 (18,2)	Niska ^{1,3}
<i>Dan Nielsen 2014</i>		15 msc	45	14 (31)	Niska ^{1,3}

¹2 pacjentów z łagodną postacią choroby²Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ³ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ⁴ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁵ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁶Niezgodność definicji punktu końcowego

Odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie w długim okresie obserwacji mieścił się w zakresie od 18% do 33%.

W badaniu *Kim 2014* brak odpowiedzi na leczenie po 54 tyg. obserwacji odnotowano u 2 dzieci (steroidooporni). 1 przypadek uzyskał częściową odpowiedź na leczenie po 8 tyg. leczenia jednak wystąpiło u niego pogorszenie choroby i w 46 msc od momentu otrzymania 1 dawki INF został on poddany kolektomii.

W publikacji *Cucchiara 2008* 4 pacjentów, z ciężkim atakiem choroby zostało skasyfikowanych jako pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, a konsekwencją było wykonanie zabiegu kolektomii. Z kolei w badaniu *Eidelwein 2005* również 4 dzieci nie odpowiedziało na leczenie z czego 2 początkowo otrzymało cyklosporynę a następnie zostali poddani zabiegowi kolektomii, 1 pacjent przeszedł zabieg kolektomii bez wcześniejszego otrzymania cyklosporyny, natomiast ostatni chory został skierowany na zabieg kolektomii po 22 msc jednak rodzina nie wyraziła zgody na jego przeprowadzenie.

9.7.2.1.4. Zabieg kolektomii

Zabieg kolektomii jako punkt końcowy był analizowany we wszystkich badaniach włączających populację mieszaną z WZJG.

W dwóch badaniach (*McGinnis 2008, Dan Nielsen 2014*) określono również prawdopodobieństwo wystąpienia kolektomii w różnych okresach obserwacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 38 Wyniki skuteczności klinicznej (zabieg kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (*Mamula 2002/2004, Russel 2004, McGinnis 2008, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Kim 2014, Dan Nielsen 2014*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Mamula 2004</i>	Zabieg kolektomii	9 msc	7	2 (29)	Niska ^{1,3}
<i>Russel 2004</i>	Zabieg kolektomii	6 do 52 tyg. (średnia 27 tyg.).	9 [^]	0	Niska ^{1,3}
			5 ^{^^}	1 (20)	Niska ^{1,3}
<i>McGinnis 2008</i>	Zabieg kolektomii	Mediana 19 msc	25 [¥]	5 (20)	Niska ^{1,3}
			40 [‡]	14 (35)	Niska ^{1,3}
<i>Eidelwein 2005</i>	Zabieg kolektomii	Mediana 10,4 msc	12	3 (25)	Niska ^{1,3}
<i>Cucchiara 2008</i>	Zabieg kolektomii	54 tyg.	22	7 (31,9)	Niska ^{1,3}
<i>Kim 2014</i>	Zabieg kolektomii	54 tyg.	11	1 (9,1)	Niska ^{1,3}
<i>Dan Nielsen 2014</i>	Zabieg kolektomii	15 msc	45	10 (22,2)	Niska ^{1,3}

* łączna liczba pacjentów z publikacji Mamula 2002 (n=7) oraz publikacji Mamula 2004 (n=8); [^] pacjenci nowozdiagnozowani z piorunującym WZJG, którzy są oporni na kortykosteroidy (n=5); pacjenci oporni na kortykosteroidy, którzy byli hospitalizowani z powodu nawrotu choroby, po leczeniu kortykosteroidami (7 do 10 dni) [n=4]; ^{^^}pacjenci steroidooporni i steroidozależni (n=5); [‡]wszyscy włączeni pacjenci; [¥] pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie INF w krótkim okresie obserwacji i zostali włączeni do dalszej analizy (3 z 28 pts. nie włączono do długiego okresu obserwacji); [‡]pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie po 8 tyg.; ^x2 pacjentów z łagodną postacią choroby; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

W badaniu *Mamula 2004* wśród 7 pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź na leczenie u 2 z nich wykonano zabieg kolektomii. Z kolei w badaniu *Russel 2004* tylko w grupie pacjentów steroidozależnych (n=5) u 1 chorego wykonano zabieg kolektomii.

W badaniu *McGinnis 2008* łącznie odnotowano u 14 (35%) dzieci wykonano zabieg kolektomii w trakcie całego okresu obserwacji. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie INF w długim okresie obserwacji tylko 5 (20%) z nich

przeszło zabieg kolektomii. Spośród 11 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie aż 9 z nich przeszło zabieg kolektomii. Oszacowane przez autorów badania *McGinnis 2008* prawdopodobieństwo wystąpienia zabiegu kolektomii po

2 latach od rozpoczęcia terapii INF było znacznie wyższe w grupie, która nie odpowiedziała na leczenie INF (79%) w porównaniu do chorych z odpowiedzią na leczenie (26%).

Z kolei w badaniu *Eidelwein 2005* 3 (25%) dzieci zostało poddanych zabiegowi kolektomii. Należy podkreślić, iż 1 dziecko, które uzyskało odpowiedź na leczenie w krótkim okresie obserwacji nie utrzymało jej i zostało skierowane na zabieg kolektomii po 22 msc, jednak rodzina nie wyraziła zgodny na jego przeprowadzenie.

W publikacji *Cucchiara 2008* u 7 dzieci (31,9%) z WZJG wykonano zabieg kolektomii w ciągu 54 tyg. okresu obserwacji. U 3 dzieci, które uzyskały częściową odpowiedź na leczenie w ciągu 6 msc od otrzymania 1 dawki INF wykonano zabieg kolektomii oraz u 4 dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie INF.

W badaniu *Dan Nielsen 2014* 10 z 45 pacjentów pediatrycznych poddano zabiegowi kolektomii (5 pts. po 6 tyg. od podania INF i 5 pts. podczas trwania terapii podtrzymującej). Oszacowane przez autorów badania ryzyko kolektomii wynosiło 21% i 26% odpowiednio dla 12 msc i 24 msc 8 z 10 wykonanych kolektomii było wykonane przed 128 dniem od rozpoczęcia terapii INF, w 5 przypadkach decyzja o wykonaniu operacji została podjęta w czasie leczenia indukcyjnego INF. Ponadto, ryzyko wykonania kolektomii było znacząco niższe dla pacjentów z całkowitą lub częściową remisją w porównaniu z chorymi bez remisji (odpowiednio: $p < 0,0005$ i $p = 0,004$).

9.7.2.2. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została oparta na ocenie następujących punktów końcowych: utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane.

9.7.2.2.1. Utrata pacjentów z badania

Utraty pacjentów z badania w okresie obserwacji raportowano w 4 badaniach (*Dan Nielsen 2014*, *Mamula 2002/2004*, *McGinnis 2008*, *Russel 2004*). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 39 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Dan Nielsen 2014, Mamula 2002/2004, McGinnis 2008, Russel 2004)

Badanie	Punkt końcowy	Omówienie	GRADE
Dan Nielsen 2015	Utrata pacjentów z badania	1 pacjent został wykluczony z badania (pacjent z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych). 8 (18%) pacjentów nie dokończyło leczenia indukcyjnego 6 pts. z powodu braku odpowiedzi na leczenie 2 pts. zaprzestano stosowania INF z powodu wystąpienia działań niepożądanych. 3 pacjentów z powodu wystąpienia poważnych działania niepożądane musiało przerwać leczenie INF: wstrząs anafilaktyczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, oraz poważny obrzęk jamy ustnej i twarzy. 13 pts. w fazie leczenia podtrzymującego nie otrzymało INF oraz 5 pts. poddano zabiegowi kolektomii.	Niska ^{1,3*}
Mamula 2002/2004	Utrata pacjentów z badania	Utracono 3 pts. z badania (1 chory otrzymał INF po zabiegu kolektomii oraz 2 pacjentów w trakcie rozpoczęcia leczenia INF nie mieli stabilnego schematu leczenia WZJG) (Mamula 2002). Utracono 5 pts. z badania (Mamula 2004).	Niska ^{1,3*}
McGinnis 2008	Utrata pacjentów z badania	4 pts. utracono z okresu obserwacji.	Niska ^{1,3*}
Russell 2004	Utrata pacjentów z badania	Nie odnotowano żadnych rezygnacji z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.	Niska ^{1,3*}

*wyniki przedstawiono opisowo; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

9.7.2.2.2. Zdarzenia niepożądane

Działania niepożądane raportowano we wszystkich włączonych badaniach analizujących populację pacjentów z mieszaną postacią WZJG. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Dan Nielsen 2014, Mamula 2002/2004, McGinnis 2008, Russel 2004, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Kim 2014)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
Mamula 2002/2004		9 msc	17*	2 (11,8)	Niska ^{1,3}

Ruszel 2004	Zdarzenia niepożądane	6 do 52 tyg. (średnia 27 tyg.).	14	4 (28,6)	Niska ^{1,3}
McGinnis 2008		Mediana 19 msc	40 ²	4 (10)	Niska ^{1,3}
Eidelwein 2005		Mediana 10,4 msc	12	2 (16,7)	Niska ^{1,3}
Cucchiara 2008		54 tyg.	22	6 (27,2)	Niska ^{1,3}
Kim 2014		54 tyg.	11	1 (9,1)	Niska ^{1,3}
Dan Nielsen 2014		15 msc	45	21 (46)	Niska ^{1,3}

*łączna liczba pacjentów z publikacji Mamula 2002 (n=7) oraz z publikacji Mamula 2004 (n=8); ^ wszyscy pacjenci włączeni do badania; ¹wszyscy włączeni pacjenci; ²2 pacjentów z łagodną postacią choroby; ³Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ⁴ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy Interwencją a punktem końcowym; ⁵ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁶ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁷Niezgodność definicji punktu końcowego

W badaniu *Dan Nielsen 2014* 21 pacjentów doświadczyło 28 zdarzeń niepożądanych. 10 chorych doświadczyło łagodnych reakcji związanych z infuzją, 3 pacjentów doświadczyło umiarkowanych reakcji na infuzję, natomiast u 5 pacjentów wystąpiły łagodne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane, które ujawniły się w późniejszym okresie obserwacji. W badaniu *Eidelwein 2005* nie odnotowano ostrych reakcji związanych z infuzją w ocenianej populacji. Odnotowano 2 zdarzenia niepożądane (nieprawidłowe zabawienie moczu, hematuria).

W badaniu *Mamula 2002/2004* odnotowano u 2 pacjentów zdarzenia niepożądane (ból w klatce piersiowej podczas infuzji, zakażenie).

Z kolei w badaniu *McGinnis 2008* 4 pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych po leczeniu INF (zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, anafilaksja).

W badaniu *Ruszel 2004* zdarzenia niepożądane raportowano u 14 pacjentów (m.in. tachykardia, pocenie się, łagodne niedociśnienie oraz ucisk w klatce piersiowej).

W badaniu *Kim 2014* u 1 pacjenta zaobserwowano ucisk w klatce piersiowej i tachykardię podczas infuzji INF, które samoistnie zniknęły przy zmniejszeniu szybkości infuzji.

W badaniu *Cucchiara 2008* nie odnotowano ciężkich lub zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia INF. 6 pacjentów doświadczyło wczesnych reakcji związanych z infuzją (ból w klatce piersiowej, pocenie się, niedociśnienie, zmniejszenie saturacji tlenem z częstoskurczem, drętwienie twarzy, wysypka). Opóźnione reakcje związane z infuzją odnotowano

u 2 pacjentów (obrzęk stawów i ból stawów, rumień twarzy). Zaznaczono, iż zarówno wczesne jak i późne reakcje związane z infuzją nie przyczyniły się do przerwania leczenia INF.

9.7.3. Podsumowanie wyników

Zidentyfikowano łącznie 8 badań w których uczestniczyli pacjenci pediatryczni z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia standardowego.

Badane dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia INF były w wieku około 14 lat. Wszyscy chorzy byli po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami, lub byli kortykosteroidooporni lub kortykosteroidozależni. Kryteria włączenia w badaniach (*Dan Nielsen 2014, Russel 2004, Mamula 2002/2004, T72 trial*) obejmowały również pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub nietolerowali leczenia AZA lub 6-MP.

Schematy leczenia INF w populacji mieszanej (umiarkowana -ciężka WZJG) były zgodne ze schematem zawartym w ChPL oraz proponowanym PL. Dzieci otrzymywały INF w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 0, 2 i 6 tyg, a następnie co 8 tygodni (nie dłużej jednak niż do 12 msc). Wyjątek stanowi badanie *Russel 2004* gdzie INF w leczeniu podtrzymującym mógł być podawany co 6-8 tyg.

Prawie u wszystkich pacjentów z populacji mieszanej podczas terapii INF podawano dodatkowe leki (IM, kortykosteroidy, AZA, 5-ASA, antybiotyki).

W 3 badaniach (*Russel 2004, Mamula 2002/2004, Cucchiara 2008*) posłużono się skalą LCAI do zdefiniowania odpowiedzi na leczenie, w badaniu *Kim 2014* odpowiedź na leczenie została zdefiniowana wg skali PUCAI oraz w opracowaniu *McGinnis 2008* odpowiedź na leczenie opisano wg kryteriów Truelove and Witts. Natomiast w publikacjach (*Eidelwein 2005, Dan Nielsen 2014*) odpowiedź na leczenie została zdefiniowana według kryteriów przyjętych przez autorów badań.

Należy podkreślić, iż w analizowanych badaniach odpowiedź na leczenie np. ≤ 2 pkt w skali LCAI (*Cucchiara 2008, Russel 2004, Mamula 2002*), PUCAI=0 pkt (*Kim 2014*) była traktowana jako uzyskanie remisji choroby. W związku z czym, autorzy raportu postanowili uznać ww. określony punkt końcowy jako remisję choroby.

We włączonych badaniach zabieg kolektomii był traktowany jako punkt końcowy oceny skuteczności klinicznej INF.

Skuteczność kliniczna - wyniki

Odpowiedź na leczenie

- ❖ W randomizowanym badaniu klinicznym *T72 trial* odpowiedź na leczenie definiowaną wg skali Mayo uzyskano 73% dzieci podczas leczenia indukcyjnego.
- ❖ W analizowanych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej odsetek dzieci z umiarkowaną - ciężką WZJG, które osiągnęły odpowiedź na leczenie (niezależnie od zastosowanej definicji punktu końcowego) był wysoki. W długim okresie obserwacji odsetek dzieci z odpowiedzią na leczenie wynosił od 49% (*Dan Nielsen 2014*) do 80% (*McGinnis 2008*).

Remisja choroby

- ❖ W badaniu *T72 trial* w 8 tyg. remisję kliniczną wg skali Mayo uzyskano u 40% dzieci, natomiast 33% dzieci osiągnęło remisję kliniczną definiowaną skalą PUCAI (<10 pkt.). W 30 i 54 tyg. odsetek pacjentów pediatrycznych z remisją kliniczną wg skali PUCAI również był wysoki i wynosił ok 40%. W przypadku dzieci leczonych w punkcie wyjścia kortykosteroidami, odsetek pacjentów w stanie remisji klinicznej, którzy nie stosowali kortykosteroidów w 30 i 54 tyg. wyniósł odpowiednio: 41,% i 38,5%.
- ❖ Remisja choroby w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej była wyższa w porównaniu do wyników z RCT. W badaniu *Cucchiara 2008* odsetek dzieci z remisją choroby (wg skali LCAI) wyniósł 54,5% w 54 tyg. z kolei w badaniu *Kim 2014* remisję choroby (wg skali PUCAI) odnotowano u 9/11 (82%) dzieci po 54 tyg. obserwacji. Remisję choroby mierzona skalą LCAI w badaniu *Russel 2004* uzyskano u 8 (88%) dzieci, które nie były steroidozależne oraz tylko u 1 (20%) dziecka steroidozależnego.

Brak odpowiedzi na leczenie

- ❖ Odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie (*Kim 2014, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014*) w długim okresie obserwacji mieścił się w zakresie od 18% do 33,3%.

Zabieg kolektomii

- ❖ W badaniu *T72 trial* odsetek dzieci u których wykonano zabieg kolektomii po 54 tyg. obserwacji wynosił 4,5%.
- ❖ W badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej odsetek dzieci po zabiegu kolektomii wynosił od 9,1% do 35%.

Bezpieczeństwo - wyniki

Utraty pacjentów z badania

- ❖ W randomizowanym badaniu *T72 trial* po 8 tyg. leczenia odnotowano 25% odsetek dzieci, które utracono z badania. W długim okresie obserwacji (8 do 54 tyg.) wynosił on 18,2%. Głównymi powodami utraty pacjentów z badania były zdarzenia niepożądane lub brak odpowiedzi na leczenie.
- ❖ W badaniach obserwacyjnych powody utraty pacjentów z badania były podobne (zdarzenia niepożądane).

Zdarzenia niepożądane

- ❖ W randomizowanym badaniu *T72 trial* odsetek dzieci, które doświadczyły przynajmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego wynosił 33,3% w 8 tyg oraz 18,2% w okresie obserwacji od 8 do 54 tyg.
- ❖ Głównymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowywanymi w trakcie trwania badania były reakcje związane z infuzją oraz zakażenia. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.
- ❖ W badaniach obserwacyjnych również głównym zdarzeniem niepożądanym były reakcje związane z infuzją (ból w klatce piersiowej, pocenie się, niedociśnienie, zmniejszenie saturacji tlenem z częstoskurczem, drętwienie twarzy, wysypka).

10. Analiza działań niepożądanych związanych z zabiegiem kolektomii

10.1. Wyniki wyszukiwania

W niniejszej części tj. analizie opcji alternatywnej, należy podkreślić, że zgodnie z argumentacją dotyczącą wyboru komparatora przeprowadzoną w Analizie Problemu Decyzyjnego [5] zabieg kolektomii stosowany jest w praktyce klinicznej, jako leczenie „ostatniego rzutu” przez co nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną i alternatywą dla infliksymabu (INF jest technologią lekową, której celem jest uniknięcie kolektomii). Nieinwazyjne opcje terapeutyczne jak infliksymab, mają na celu odsunięcie w czasie konieczności interwencji chirurgicznej. Z uwagi na to, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomii. Niemniej, aktualna praktyka kliniczna związana z brakiem kolejnych linii terapii lekowej, stanowi o tym, że kolektomia jest alternatywą dla przedmiotowej interwencji w docelowej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. W związku z tym, aby zachować wiarygodność analizy ekonomicznej dokonano przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 19 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących stosowania kolektomii u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*Dolgin 2010 [52], Gray 2012 [53], Hait 2007 [54], Kelley-Quon 2012 [55], Linden 2012 [56], Mahida 2015 [57], Markel 2008 [58], Mattioli 2005 [59], Mattioli 2011 [60], Mattioli 2012 [61], Mattioli 2015 [62], Mir 2014 [63], Nagar 2000 [64], Polties 2015 [65], Rintala 2002 [66], Sako 2006 [67], Soon 2014 [68], Uchida 2010 [69], Wewer 2005 [70]*). Dodatkowo odnaleziono badanie *Kennedy 2012 [71]*, które ze względu na odmienny niż pozostałe charakter analizy (zdefiniowana grupa kontrolna), zostało przeanalizowane osobno. Badanie oceniono w skali NOS [szczegóły w załączniku 17.3.2]

W celu określenia aktualnej sytuacji pacjentów pediatrycznych po zabiegach chirurgicznych związanych z WZJG, okres wykonania procedur obejmował nie dłużej niż 25 lat wstecz (od 1990 roku).

Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej oceniono za pomocą skali NICE [szczegóły w załączniku 17.3.2]. Wszystkie badania miały charakter retrospektywny (analiza kart pacjentów). Ocena jakości badań wskazała, że żadne z opracowań nie charakteryzowało się wysoką jakością metodologiczną. Większość badań uzyskało 3-4 punktów skali na 8 możliwych. Wszystkie

badania miały określony cel analizy, ale jedynie trzy z nich obejmowały więcej niż jeden ośrodek badawczy. W około połowie określono analizowane punkty końcowe oraz wyniki przedstawiono w sposób umożliwiający analizę. Dodatkowo w około połowie opracowań autorzy przedstawili wyniki w podgrupach np. według rodzaju zastosowanego podejścia chirurgicznego. Tylko w jednym opracowaniu sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że ze względu na rodzaj interwencji (chirurgiczna) wskazania i przeciwwskazania do operacji opierają się na ocenie stanu klinicznego pacjenta. Zastosowanie interwencji chirurgicznej jest terapią ratującą zdrowie i życie pacjenta.

Liczebność pacjentów pediatrycznych w badaniach była stosunkowo niewielka. Większość analiz obejmowało nie więcej niż 30 pacjentów, dwa opracowania dotyczyły ponad stu przypadków. Wyjątek stanowi wyjątkowo duża analiza przypadków w publikacji *Soon 2014* [68] – ponad 1500 młodych pacjentów.

Przedmiot opracowań stanowiła ocena występowania komplikacji u dzieci i młodzieży z WZJG, u których przeprowadzono zabieg kolektomii.

Zabiegi kolektomii wykonywano zarówno techniką otwartą (laparotomia), jak również laparoskopową (1-3 nacięć lub asysta laparoskopowa).

Procedury składały się z 1-3 etapów, które zostały przeprowadzone w trybie zwykłym lub pilnym (rzadziej). Najczęściej wskazaniem do zabiegu była nieskuteczność dotychczasowego leczenia. W trybie pilnym wskazywano m.in. na krwawienia z przewodu pokarmowego oraz ostre rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*).

Tabele zamieszczone poniżej zawierają 19 zidentyfikowanych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej oraz jedno ze zdefiniowaną grupą kontrolną, dotyczących komplikacji związanych z przeprowadzeniem zabiegu kolektomii w leczeniu pacjentów pediatrycznych z WZJG. Zestwienie publikacji wyłączonych na podstawie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich wykluczenia zostało umieszczone w załączniku 18.

Tabela 41 Włączone badania oceniające komplikacje po kolektomii w leczeniu dzieci i młodzieży z WZIG

Publikacje	Typ badania	Liczba pacjentów z WZIG	Wskazanie do operacji	Oceniana interwencja	Okres obserwacji
Dolgin 2010 [52]	Retrospektywne	30	Nie doprecyzowano	Proktokolektomia odtwórcza (RP) z mukozektomią odbytniczą i IAA do zbiornika jelitowego typu J-pouch: gr. 1 (n=14): czasowa ileostomia, gr. 2 (n=16): bez czasowej ileostomii	Średnia 53 msc
Gray 2012 [53]	Retrospektywne	50	Oporność na leczenie	Technika otwarta (n=12) lub laparoskopowa (n=38). Odtwórcza proktokolektomia (RP) z IPAA: gr 1 (n=22) bez stomii, gr 2 (n=28) ze stomią.	Nie określono
Hait 2007 [54]	Retrospektywne	14	Nieskuteczność leczenia	Technika otwarta. IPAA: 2-etapowa (n=5) całkowita kolektomia z IPAA z zamknięciem ileostomii, 3- etapowa (n=9)	≥ 2 lat
Kelley-Quon 2012 [55]	Retrospektywne*	218	Nie doprecyzowano	Technika otwarta (n=212) lub laparoskopowa (n=16). Procedura 1-3 etapowa. Proktokolektomii odtwórcza (67% 2-etapowa z czasową ileostomią i IAA).	1 rok
Kennedy 2012 [71]	Retrospektywne	38	Nie doprecyzowano	Technika otwarta (n=10 kontrola) lub laparoskopowa (n=17 kontrola; n=11 INF – średnia ilość dawek 4,3 (2 - 11)). Procedura 1-3 etapowa. Całkowita proktokolektomia z IPAA	1 rok
Linden 2012 [56]	Retrospektywne	68	Nie doprecyzowano	Technika laparoskopowa. Procedura 2-etapowa (n=49) lub 3-etapowa (n=19). Całkowita proktokolektomia (TPC) z IPAA, proktokolektomia z IPAA, proktokolektomia ze stomią jelita cienkiego (TAC).	8 lat
Mahida 2015 [57]	Retrospektywne*	140	Nie doprecyzowano	Technika otwarta (n=37) lub laparoskopowa (n=103). Tryb nagły n=4. Proktokolektomia z IPAA	30 dni

Publikacje	Typ badania	Liczba pacjentów z WZJG	Wskazanie do operacji	Oceniana interwencja	Okres obserwacji
Märkel 2008 [58]	Retrospektywne	51	Nie doprecyzowano	Technika otwarta. Tryb nagły: n=12. Kolektomia z IPAA (n=19), proktokolektomia ze stomią jelita cienkiego (TAC ze zbiornikiem Hartmana, n=32).	10 lat
Mattioli 2005 [59]	Retrospektywne	16	Oporność na leczenie	Technika otwarta. Tryb nagły: n=11. Procedura 2-etapowa: częściowa kolektomia z czasową ileostomią (zbiornik Hartmana) + IAA	Mediana 5,3 (1,2 – 9,6) lat
Mattioli 2011 [60]	Retrospektywne	12	Brak skuteczności, ostry krwotok, piorunujący przebieg choroby	Technika laparoskopowa. Tryb nagły: n=7. Częściowa kolektomia jednocześnie lub w kolejnym etapie - zespolenie krętniczoodbytnicze typu J-pouch (PIRA)	Mediana 15 (3 – 43) msc
Mattioli 2012 [61]	Retrospektywne	17	Oporność na leczenie, przypadki skomplikowane, <i>Pancolitis</i>	Technika laparoskopowa. Całkowita kolektomia, proktokolektomia odwrotna z zespoleniem krętniczoodbytniczym typu J-pouch (PIRA) i stomią.	Mediana 2 (0,5 – 4) lat
Mattioli 2015 [62]	Retrospektywne*	71	Ostry atak choroby, brak odpowiedzi na leczenie	Technika otwarta (n=15), laparoskopowa (n=51), brak informacji (n=5). Tryb nagły (n=24). Procedura 1-3 etapowa. Kolektomia, rekonstrukcja (IAA proste lub z wytworzeniem zbiornika typu J-pouch), zamknięcie stomią.	1 rok
Mir 2014 [63]	Retrospektywne	26 (N=47 terapii INF)	Brak skuteczności terapii INF	Kolektomia	≥ 1 rok
Nagar 2000 [64]	Retrospektywne	11	Brak skuteczności terapii	Technika otwarta. Procedura 1-3 etapowa. AA z wytworzeniem zbiornika typu J-pouch.	5 lat
Paltès 2015 [65]	Retrospektywne	63	Piorunujący przebieg choroby, krwawienie wymagające transfuzji, wysokie dawki GKS,	Technika laparoskopowa: SIL* IPAA (n=14), LA** IPAA (n=49)	Mediana SIL 1,3 (0,8 – 3,0) lat

Publikacje	Typ badania	Liczba pacjentów z WZJG	Wskazanie do operacji	Oceniana interwencja	Okres obserwacji
			ekspozycja na anty-TNF alfa	Procedura 1-3 etapowa. * Jedno nacięcie laparoskopowe - <i>single incision</i> ; ** zabieg wsparty laparoskopowo - <i>laparoscopic assisted</i>	LA 4.2 (1.4 - 7.5) lat
Rinjala 2002 [66]	Retrospektywne	29	<i>Pancolitis</i> , steroidozależność	Tryb zwykły. Procedura 1-etapowa. Proktokolektomia z IAA z wytworzeniem zbiornika typu <i>J-pouch</i> .	Mediana 4 (0,5 - 9) lat
Sako 2006 [67]	Retrospektywne	15	Brak skuteczności leczenia, ostre WZJG	Procedura 1-2 etapowa. Proktokolektomia odtwórcza IACA* bez ileostomii (n=6), częściowa kolektomia z ileostomią i szczątkową proktokolektomią i IACA* bez ileostomii (n=9). * <i>ileal pouch-anal canal anastomosis</i>	Nie doprecyzowano
Soon 2014 [68]	Retrospektywne	1641	Nie doprecyzowano	Technika otwarta. Tryb zwykły (78,6%) i nagły (21,4%). Kolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego lub bez niego.	5 lat
Uchida 2010 [69]	Retrospektywne	16	<i>Pancolitis</i>	Technika otwarta. Procedura 1-3 etapowa. Całkowita proktokolektomia z IPAA.	Mediana 5 (1 - 7) lat
Wewer 2005 [70]	Retrospektywne*	30	Brak skuteczności leczenia, ostre rozdęcie okrężnicy	Tryb zwykły i nagły. Procedura 1-3 etapowa. Całkowita kolektomia z wytworzeniem zbiornika typu <i>J-pouch</i> .	Mediana 3,7 (0,3 - 9,2) lat

* badania wleśrodkowe

10.2. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do analizy komplikacji po kolektomii.

Tabela 42 Metodyka badań obserwacyjnych – zabieg kolektomii

ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
<i>Dolgin 2010</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMT: IV C Jednośrodkowe	1991-1997	30 pacjentów pediatrycznych z WZJG <u>Wskazanie do operacji:</u> nie dopreozowano gr. 1 – 13,8 lat gr. 2 – 10,4 lat	Proktokolektomia odwórcza (RP) z mukozektomią odbytniczą i IAA do zbiornika jelitowego typu J-pouch: gr. 1 (n=14): czasowa ileostomia, gr. 2 (n=16): bez czasowej ileostomii	Brak	Średnia 53 msc	4/8	Komplikacje ogółem
<i>Publikacja</i>	Dolgin SE, Shlasko E, Gorfine S, Benkov K, Lelicko N. Restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis utilizing rectal mucosectomy with or without diverting ileostomy. <i>J Pediatr Surg.</i> 1999 May;34(5):837-9; discussion 839-40.							
<i>Sponsor</i>	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
<i>Gray 2012</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMT: IV C Jednośrodkowe	2002-2010	50 pacjentów pediatrycznych z WZJG <u>Wskazanie do operacji:</u> oporność na leczenie Średnia przy zabiegu: gr. 1 13,5 (3,5) lat gr. 2 14,3 (3,0) lat	Technika otwarta (n=12) lub laparoskopowa (n=38). Odwórcza proktokolektomia (RP) z IPAA: gr. 1 (n=22) bez stomii, gr. 2 (n=28) ze stomią.	Brak	Nie określono	3/8	Komplikacje wczesne

Publikacja	Gray BW, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD. Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy in children with ulcerative colitis. <i>J Pediatr Surg.</i> 2012; Jan;47(1):204-8.							
Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Hair 2007	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMT: IV C Jednośrodkowe	1998 - 2003	14 pacjentów pediatrycznych z WZJG Wskazanie do operacji: nieskuteczność leczenia Średnia przy zabiegu 14,6 (5,5 - 18,6) lat	Technika otwarta. IPAA: 2-etapowa (n=5) całkowita kolektomia z IPAA z zaniknięciem ileostomii, 3-etapowa (n=9)	n=1 pacjent nieobjęty analizą	≥ 2 lat	3/8	Komplikacje wczesne
Publikacja	Hair EJ, Bousvaros A, Schuman M, Shamberger RC, Ljiljebel CW. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. <i>J Pediatr Surg.</i> 2007 Jan;42(1):31-4; discussion 34-5.							
Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Kelley-Quon 2012	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMT: IV C Wieloośrodkowe	1999 - 2007	218 pacjentów pediatrycznych z WZJG Wskazanie do operacji: nie doprecyzowano Średnia przy zabiegu: 15,6 (3,9; 2 - 18) lat	Technika otwarta (n=212) lub laparoskopowa (n=16). Procedura 1-3 etapowa. Proktokolektomii odtwórcza (67% 2-etapowa z czasową ileostomią i IAA).	n=4 kontrola oraz n=1 INF po wypisie ze szpitala	1 rok	5/8	Komplikacje ogółem
Publikacja	Kelley-Quon L.L, Tseng C-H, Jen H.C, Ziring D.A, Shew S.B. Postoperative complications and health care use in children undergoing surgery for ulcerative colitis. <i>Journal of Pediatric Surgery (2012) 47:11 (2063-2070).</i>							

Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NIOS	Punkty końcowe
Kennedy 2012	Obserwacyjne z grupą kontrolną (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIT: IHD Jednośrodkowe	2003 - 2008	38 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym WZIG <u>Wskazanie do operacji:</u> nie doprecyzowano Średnia przy zabiegu: INF (n=11) 15,0 (11 - 18) lat kontrola (n=27) 16,4 (8 - 18) lat	Technika otwarta (n=10 kontrola) lub laparoskopowa (n=17 kontrola; n=11 INF - średnia ilość dawek 4,3 (2 - 11)). Procedura 1-3 etapowa. Całkowita proktokolektomia z IPAA	n=4 kontrola oraz n=1 INF po wypisie ze szpitala	1 rok	Interpretacja w zależności ku 17.3.2	Komplikacje wczesne i późne
Publikacja	Kennedy R, Potter D.D, Moir C, Zarroug A.E, Faubion W, Tung J. <i>Pediatric chronic ulcerative colitis: Does infliximab increase post-ileal pouch anal anastomosis complications?</i> <i>Journal of Pediatric Surgery</i> (2012) 47:1 (199-203).							
Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Linden 2012	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIT: IV C Jednośrodkowe	2003 - 2011	68 pacjentów pediatrycznych z WZIG <u>Wskazanie do operacji:</u> nie doprecyzowano Średnia przy zabiegu: częściej kolektomii - 14,2 lat IPAA 13,8 lat	Technika laparoskopowa. Procedura 2-etapowa (n=49) lub 3-etapowa (n=19). Całkowita proktokolektomia (TPC) z IPAA, proktokolektomia z IPAA, proktokolektomia ze stomią jelita cienkiego (TAC).	Brak	8 lat	2/8	Komplikacje wczesne (większe i mniejsze)

Publikacja	Linden BC, Bairdain S, Shamberger RC, Zurakowski D, Lillehei CW. Technique of laparoscopic-assisted total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis in children and adolescents: a single center's 8-year experience. <i>J Pediatr Surg.</i> 2012 Dec;47(12):2345-8.							
Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Mahida 2015	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	2012 - 2013	140 pacjentów pediatrycznych z WZJG <u>Wskazanie do operacji:</u> nie doprecyzowano Mediana przy zabiegu: Ogółem: 14,7 (12,1-16,5)	Technika otwarta (n=37) lub laparoskopowa (n=103). Tryb nagły n=4. Proktokolektomia z IPAA	Brak	30 dni	5/8	Komplikacje wczesne
Publikacja	Mahida JB, Ast L, Deans KJ, Minnici PC, Nwomeh BC. Laparoscopic bowel resection for pediatric inflammatory bowel disease. <i>J Surg Res.</i> 2015 Apr 8; 1-7.							
Sponsor	Grant uczelniany (the Department of Pediatric Surgery and the Center for Surgical Outcomes Research, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital).							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Markel 2008	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	1996 - 2007	51 pacjentów pediatrycznych z WZJG <u>Wskazanie do operacji:</u> nie doprecyzowano Średnia przy zabiegu: 14,1 (2 - 18) lat	Technika otwarta. Tryb nagły: n=12. Kolektomia z IPAA (n=19), proktokolektomia ze stomią jelita cienkiego (TAC ze zbiornikiem Hartmana. n=32).	Brak	10 lat	2/8	Komplikacje wczesne
Publikacja	Markel TA, Lou DC, Pfefferkorn M, Scherer LR 3rd, West K, Rouse T, Engum S, Ladd A, Rescorla FJ, Billimeir DF. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. <i>Surgery.</i> 2008 Oct;144(4):540-5; discussion 545-7.							

Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
<i>Mattioi 2005</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIT: IV C Jednośrodkowe	1994 - 2002	16 pacjentów pediatrycznych z WZJG Wskazanie do operacji: oporność na leczenie Mediana przy zabiegu: 8,3 (3,1 – 14,9) lat	Technika otwarta. Tryb nagły: n=11. Procedura 2-etapowa: częściowa kolektomia z czasową ileostomią (zbiornik Hartmana) + JAA.	Brak	Mediana 5,3 (1,2 – 9,6) lat	4/8	Komplikacje wczesne
<i>Publikacja</i>	<i>Mattioi G, Castagnetti M, Gandullia P, Torrente F, Jasonni V, Barabino A.V. Staped restorative proctocolectomy in children with refractory ulcerative colitis. Journal of Pediatric Surgery (2005); 40:111 (1773-1779).</i>							
<i>Sponsor</i>	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
<i>Mattioi 2011</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIT: IV C Jednośrodkowe	2007 - 2011	12 pacjentów pediatrycznych z WZJG <u>Wskazanie do operacji:</u> brak skuteczności, ostry kiwotok, plonujący przebieg choroby Mediana przy zabiegu (N=16): 1,2 (5 - 17) lat	Technika laparoskopowa. Tryb nagły: n=7. Częściowa kolektomia jednocześnie lub w kolejnym etapie - zespolenie krętko-odbytnicze typu J-pouch (PIRA).	Brak	Mediana 15 (3 - 43) msc	3/8	Komplikacje wczesne
<i>Publikacja</i>	<i>Mattioi G, Pini-Prato A, Barabino A, Gandullia P, Avanzini S, Guida E, Rossi V, Pio L, Disma N, Mammì L, Mirra DR, Montobbio G, Jasonni V. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. Pediatr Surg Int. 2011 Aug;27(8):839-46.</i>							

Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Mattoli 2012	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	2006 - 2011	17 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Technika laparoskopowa. Całkowita kolektomia, proktektomia odwióroza z zespoleniem krętniczo-odbytniczym typu J-pouch (PIRA) i stomia.	Brak	Mediana 2 (0,5 – 4) lat	1/8	Komplikacje wczesne
Publikacja	Mattoli G, Guida E, Pini-Prato A, Avanzini S, Rossi V, Barabino A, Coran A, G. Jassani V. Technical considerations in children undergoing laparoscopic ileal-J-pouch anorectal anastomosis for ulcerative colitis. <i>Pediatric Surgery International</i> (2012) 28:4 (351-356).							
Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Mattoli 2015	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	2009 - 2013	71 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Technika otwarta (n=15), laparoskopowa (n=51), brak informacji (n=5). Tryb nagły (n=24).	Procedura 1-3 etapowa. Kolektomia, rekonstrukcja (JAA) proste lub z wytworzeniem zbiornika typu J-pouch, zamknięcie stomia.	n=1 utrata danych	1 rok	4/8 Komplikacje wczesne
Publikacja	Mattoli G, Barabino A, Aloi M. Paediatric Ulcerative Colitis Surgery: Italian Survey. <i>J Crohns Colits</i> . 2015 Jul;9(7):558-64.							

ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Sponsor: Brak								
Mir 2014 Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIT: IV C Jednoosrodkowe	2005 - 2012 26 pacjentów pediatrycznych z WZIG poddanych kolektomii (N=47 terapii INF) Wskazanie do operacji: brak skuteczności terapii INF Średnia przy terapii INF: 11,4 (4,2) lat	Kolektomia	Brak	≥ 1 rok 4/8 Komplikacje wczesne (< 60 d) i późne (> 60 d)	Publikacja: Mir SA, Nagy-Szakal D, Smith EO, Gilger MA, Kellermayer R. Duration of disease may predict response to infliximab in pediatric ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol. 2014 Mar;48(3):248-52.			
Sponsor: Brak								
Nagler 2000 Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIT: IV C Jednoosrodkowe	5 lat 11 pacjentów pediatrycznych z WZIG Wskazanie do operacji: brak skuteczności terapii Średnia przy zabiegu: 14,4* (9 - 16) lat *obliczono	Technika otwarta. Procedura 1-3 etapowa. IAA z wytworzeniem zbiornika typu J-pouch.	Brak	5 lat 2/8 Komplikacje ogółem	ID badania: Nagler 2000			

Publikacja	Nagar H, Rabau M. The importance of early surgery in children with ulcerative colitis. <i>Isr Med Assoc J.</i> 2000 Aug;21(8):592-4.							
Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Polites 2015	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMI: IV C Jednośrodkowe	2000 - 2013	63 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym WZIG (populacja badania N=81) Wskazanie do operacji: piorunujący przebieg choroby, krwawienie wymagające transfuzji, wysokie dawki GKS, ekspozycja na anty-TNF alfa Średnie przy zabiegu: SIL * 14,1 (2,1), LA** 14,7 (2,6)	Technika laparoskopowa: SIL * IPAA (n=14), LA** IPAA (n=49) Procedura 1-3 etapowa. * jedno nacięcie laparoskopowe - single incision; ** zabieg wsparty laparoskopowo - laparoscopic assisted	Brak	Mediana SIL 1,3 (0,8 - 3,0) lat LA 4,2 (1,4 - 7,5) lat	4/8	Komplikacje ogółem
Publikacja	Polites S.F, Zarroug A.E, Moir C.R, Dean Potter D. Single-incision laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis in children - How does it compare to a laparoscopic-assisted approach? <i>Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques</i> (2015) 25:2 (167-171).							
Sponsor	Brak							
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe
Rintala 2002	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMI: IV C	1991 - 1999	29 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Tryb zwykły. Procedura 1-etapowa. Proktokolektomia z IAA z wytworzeniem zbiorniku typu J-pouch.	Brak	Mediana 4 (0,5 - 9) lat	3/8	Komplikacje wczesne późne, ogółem

	Jednośrodkowe	Wskaźanie do operacji: Pancolits, steroidozależność Mediana przy zabiegu: 13 (9 – 16) lat							
Publikacja	Rinalta RJ, Lindahl HG. Proctocolocolony and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. <i>J Pediatr Surg.</i> 2002 Jan;37(1):66-70.								
Sponsor	Brak								
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe	
Sako 2006	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIT: IV C Jednośrodkowe	1993 - 2003	15 pacjentów pediatrycznych z WZJG Wskaźanie do operacji: brak skuteczności leczenia, ostre WZJG Średnia przy zabiegu: 12,6 (3,4; 5,7 – 15,7) lat	Procedura 1-2 etapowa. Proktokolektomia odwrócona IACA* bez ileostomii (n=6), częścicowa kolektomia z ileostomią i szcztłkową proktectomią i IACA* bez ileostomii (n=9), *Ileal pouch-anal canal anastomosis	Brak	Nie doprecyzowano	2/8	Komplikacje wczesne i późne	
Publikacja	Sako M, Kimura H, Arai K, Koganei K, Kito F, Sugita A, Fukushima T. Restorative proctocolocolony for pediatric patients with ulcerative colitis. <i>Surg Today.</i> 2006;36(2):162-5.								
Sponsor	Brak								
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe	
Soori 2014	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	1997 - 2009	1641 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Technika otwarta. Tryb zwykły (78,6%) i nagły (21,4%).	Brak	5 lat	4/8	Komplikacje wczesne	

	Klasyfikacja AOTMIT: IV C Jednośrodkowe		<u>Wskazanie do operacji:</u> nie doprecyzowano Mediana przy zabiegu: 14,3 (11,2 – 16,2) lat	<u>Kolekcjomia z</u> wytworzeniem zbiornika jelitowego lub bez niego.					
Publikacja	Soon IS, deBruyn JC, Hubbard J, Wrobel I, Sauve R, Sigalet DL, Kaplan GG. <i>Rising post-colectomy complications in children with ulcerative colitis despite stable colectomy rates in United States. J Crohns Colitis. 2014 Nov;8(11):1417-26.</i>								
Sponsor	Granty uczelniane (the Alberta Children's Hospital Research Institute for Child and Maternal Health and the Canadian Institute of Health Research (CIHR) Training Program in Genetics, Child Development and Health); the CIHR and a Population Health Investigator Award - the Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR).								
	Wsparcie finansowe poszczególnych autorów (konsultacje, prezentacje naukowej); Janssen, Abbvie, Schering-Plough, Merck, Janssen. Finansowanie badań naukowych z udziałem poszczególnych autorów: Shire, Abbvie, Janssen Inc.								
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe	
Uchida 2010	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne) Klasyfikacja AOTMIT: IV C Jednośrodkowe	2000 - 2009	16 pacjentów pediatrycznych z WZJG <u>Wskazanie do operacji:</u> pancolitis Mediana przy zabiegu: 11 (8 - 15) lat	Technika otwarta. Procedura 1-3 etapowa. Całkowita proktokolekcjomia z IPAA.	Brak	Mediana 5 (1 - 7) lat	3/8	Komplikacje wczesne i późne	
Publikacje	Uchida K, Araki T, Houe M, Otake K, Yoshijima S, Koike Y, Matsushita K, Okita Y, Miki C, Kusunoki M. <i>Poor catch-up growth after proctocolectomy in pediatric patients with ulcerative colitis receiving prolonged steroid therapy. Pediatric Surgery International (2010) 26:4 (373-377).</i>								
Sponsor	Brak								
ID badania	Typ badania	Zbieranie danych	Populacja	Intervencja	Utrata pacjentów	Okres obserwacji	Skala NICE	Punkty końcowe	
Wawer 2005	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	1992 - 2002	30 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Tryb zwykły i nagły, Procedura 1-3 etapowa.	Brak	Mediana 3,7 (0,3-9,2) lat	3/8	Komplikacje ogółem	

<p>Klasyfikacja AOTMI: IV C Wieloośrodkowe</p>	<p>Wskazanie do operacji: Brak skuteczności leczenia, ostra rozdzięta okrężnicy Mediana przy zabiegu: 15 (7 - 17) lat</p>	<p>Całkowita kolektomia wytworzeniem zbiornika typu J-pouch.</p>	
<p>Publikacja Mewer V, Hessefeldt P, Qvist N, Husby S, Paerregaard A. J-pouch ileoanal anastomosis in children and adolescents with ulcerative colitis: functional outcome, satisfaction and impact on social life. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2005 Feb;40(2):189-93</p>			
<p>Sponsor Brak</p>			

10.3. Populacja

Tabela poniżej zawiera kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych dotyczących komplikacji po kolektomii. Celem przeglądu kart pacjentów była analiza procedur chirurgicznych stosowanych u pacjentów pediatrycznych z WZJG pod kątem ich wyników klinicznych oraz komplikacji pozabiegowych. Wyjątek stanowiło badanie *Kennedy 2012*, którego celem była ocena potencjalnego wpływu przyjmowania infliksymabu przed zabiegiem całkowitej proktokolektomii z IPAA na występowanie komplikacji pooperacyjnych. Wszystkie analizowane opracowania o charakterze retrospektywnym uwzględniały pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub przedstawiały wyniki dla populacji WZJG osobno. Wszyscy pacjenci zostali poddani procedurze chirurgicznej ze względu na wskazania medyczne do przeprowadzenia zabiegu. Tylko w bardzo nielicznych opracowaniach doprecyzowano, że istnieją czynniki takie jak np. wady wrodzone stanowiące przeciwwskazanie do operacji. Z analizy serii przypadków opartych na kartach pacjentów wykluczano również pacjentów z równoczesną diagnozą WZJG i choroby Crohna (czy pozostałych chorób w obrębie jelit).

Tabela 43 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań – komplikacje po kolektomii

Badanie	Cel badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Dolgin 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena technik chirurgicznych pod kątem wyboru postępowania najbardziej adekwatnego dla WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
<i>Gray 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena profilu pacjenta z WZJG, wyników oraz komplikacji po przeprowadzeniu procedury chirurgicznej (RP i IPAA bez ileostomii). 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Poważne wady wrodzone oraz zabiegi operacyjne niezwiązane z WZJG w okresie obserwacji.
<i>Hait 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena wyników przeprowadzenia IPAA u dzieci z WZJG, uprzednio leczonych inhibitorami kalcyneuryny. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
<i>Kelley-Quon 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena zużycia zasobów oraz komplikacji przed i po przeprowadzeniu proktokolektomii odtwórczej u dzieci z WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku 2-18 z diagnozą WZJG (ICD-9 556.0-556.9). 	<ul style="list-style-type: none"> Dodatkowa diagnoza obok WZJG obejmująca chorobę Crohna (w tym NOS), ziarniniakowe zapalenie jelit, zapalenie okrężnicy, regionalne zapalenie jelita cienkiego. Diagnoza WZJG po diagnozie choroby Crohna I na odwrót. Wytrzewienie, wrodzona niedrożność jelit, przeszczep jelit, neutropenia jelit.

Badanie	Cel badania	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Kennedy 2012*	<ul style="list-style-type: none"> Ocena potencjalnego wpływu przyjmowania infliksymabu przed zabiegiem całkowitej proktokolektomii z IPAA na występowanie komplikacji pooperacyjnych. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci poddani całkowitej proktokolektomii z IPAA w chronicznej postaci WZJG, ≤18 lat. 	<ul style="list-style-type: none"> Alternatywna diagnoza patologiczna np. nieokreślone zapalenie jelita grubego, choroba Crohna.
Linden 2012	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa techniki wspomagania laparoskopowego przy całkowitej proktokolektomii z IPAA u dzieci z WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Mahida 2015	<ul style="list-style-type: none"> Porównanie 30-dniowych wyników zastosowania metody laparoskopowej i otwartej przeprowadzenia proktokolektomii z IPAA u dzieci z WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Markel 2008	<ul style="list-style-type: none"> Ocena czynników przedoperacyjnych (np. leczenia immunosupresyjnego) komplikacje infekcyjne w obrębie rany u dzieci z WZJG po pierwszym etapie leczenia chirurgicznego. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Mattioli 2005	<ul style="list-style-type: none"> Ocena wyników przeprowadzenia proktokolektomii odtwórczej u dzieci z oporną postacią WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Mattioli 2011	<ul style="list-style-type: none"> Ocena leczenia laparoskopowego u dzieci z NZJ w kontekście aspektów chirurgicznych, komplikacji, zarządzania chorobą. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Mattioli 2012	<ul style="list-style-type: none"> Oceń aspektów technicznych laparoskopowej procedury IPAA u dzieci z WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Mattioli 2015	<ul style="list-style-type: none"> Określenie schematu postępowania chirurgicznego u pacjentów pediatrycznych z WZJG w kontekście techniki operacyjnej, komplikacji i jakości życia. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Mir 2014	<ul style="list-style-type: none"> Ocena wystąpienia komplikacji po zabiegu kolektomii.* 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Nagar 2000	<ul style="list-style-type: none"> Ocena wyników wczesnej operacji IPAA u dzieci z WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Polties 2015	<ul style="list-style-type: none"> Porównanie dwóch laparoskopowych technik IPAA (1 naolęcie lub asysta) u pacjentów pediatrycznych z przewlekłym WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowana choroba Crohna IPAA metodą otwartą
Rintala 2002	<ul style="list-style-type: none"> Ocena wyników czynnościowych i komplikacji proktokolektomii z IAA ze zbiornikiem J-pouch. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Sako 2006	<ul style="list-style-type: none"> Ocena pooperacyjna proktokolektomii odtwórczej pacjentów pediatrycznych z WZJG w kontekście efektów ubocznych stosowania sterydów, komplikacji oraz wzrostu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Saon 2014	<ul style="list-style-type: none"> Ocena trendów czasowych i komplikacji po zabiegu kolektomii u pacjentów pediatrycznych z WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Jednoczesna diagnoza WZJG oraz choroby Crohna.

Badanie	Cel badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Uchida 2010	<ul style="list-style-type: none"> Ocena komplikacji i wzrostu po zabiegu proktokolektomii z IPAA w populacji pediatrycznej z WZJG poddanej długotrwałej terapii sterydami. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano
Wewer 2005	<ul style="list-style-type: none"> Ocena występowania poważnych komplikacji chirurgicznych, wyników czynnościowych, satysfakcji pacjenta oraz wpływu na życie społeczne po zabiegu kolektomii z IPAA u pacjentów pediatrycznych z WZJG. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> Nie doprecyzowano

*Przedmiotem głównym badania była ocena stosowania infliksymabu. NOS - *not otherwise specified*

Charakterystyki pacjentów uwzględnionych w analizowanych opracowaniach umieszczono w załączniku [17.4].

10.4. Interwencja

Opis interwencji ocenianej we włączonych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44 Charakterystyka interwencji - kolektomia

ID badania	Opis interwencji	Okres obserwacji
<i>Dolgin 2010</i>	Proktokolektomia odwrotna (RP) z mukozektomią odbytniczą IAA do zbiornika jelitowego typu J-pouch; gr. 1 (n=14): czasowa ileostomia, gr. 2 (n=16): bez czasowej ileostomii	Średnia 53 msc
<i>Gray 2012</i>	Technika otwarta (n=12) lub laparoskopowa (n=38). Odwrotna proktokolektomia (RP) z IPAA: gr. 1 (n=22) bez stomii, gr. 2 (n=28) ze stomią.	Nie określono
<i>Haft 2007</i>	Technika otwarta. IPAA: 2-etapowa (n=5) całkowita kolektomia z IPAA z zamknięciem ileostomii, 3-etapowa (n=9)	≥ 2 lat
<i>Kelley-Quon 2012</i>	Technika otwarta (n=212) lub laparoskopowa (n=16). Procedura 1-3 etapowa. Proktokolektomii odwrotna (u 67% 2-etapowa z czasową ileostomią i IAA).	1 rok
<i>Kennedy 2012</i>	Technika otwarta (n=10 kontrola) lub laparoskopowa (n=17 kontrola; n=11 INF – średnia ilość dawek 4,3 (2 - 11)). Procedura 1-3 etapowa. Całkowita proktokolektomia z IPAA	1 rok
<i>Linden 2012</i>	Technika laparoskopowa. Procedura 2-etapowa (n=49) lub 3-etapowa (n=19). Całkowita proktokolektomia (TPC) z IPAA, proktokolektomia z IPAA, proktokolektomia ze stomią jelita cienkiego (TAC).	8 lat
<i>Mahida 2015</i>	Technika otwarta (n=37) lub laparoskopowa (n=103). Tryb nagły n=4. Proktokolektomia z IPAA	30 dni
<i>Markel 2008</i>	Technika otwarta. Tryb nagły: n=12. Kolektomia z IPAA (n=19), proktokolektomia ze stomią jelita cienkiego (TAC ze zbiornikiem Hartmana, n=32).	10 lat

ID badania	Opis interwencji	Okres obserwacji
Mattioli 2005	Technika otwarta. Tryb nagły: n=11. Procedura 2-etapowa: częściowa kolektomia z czasową ileostomią (zbiornik Hartmana) + IAA	Mediana 5,3 (1,2 – 9,6) lat
Mattioli 2011	Technika laparoskopowa. Tryb nagły: n=7. Częściowa kolektomia jednocześnie lub w kolejnym etapie - zespolenie krętniczno-odbytnicze typu J-pouch (PIRA)	Mediana 15 (3 – 43) msc
Mattioli 2012	Technika laparoskopowa. Całkowita kolektomia, proktektomia odwrotna z zespoleniem krętniczno-odbytniczym typu J-pouch (PIRA) i stomią.	Mediana 2 (0,5 – 4) lat
Mattioli 2015	Technika otwarta (n=15), laparoskopowa (n=51), brak informacji (n=5). Tryb nagły (n=24). Procedura 1-3 etapowa. Kolektomia, rekonstrukcja (IAA proste lub z wytworzeniem zbiornika typu J-pouch), zamknięcie stomii.	1 rok
Mir 2014	Kolektomia	≥ 1 rok
Nagar 2000	Technika otwarta. Procedura 1-3 etapowa. IAA z wytworzeniem zbiornika typu J-pouch.	5 lat
Palties 2015	Technika laparoskopowa: SIL* IPAA (n=14), LA** IPAA (n=49) Procedura 1-3 etapowa. * jedno nacięcie laparoskopowe - <i>single incision</i> ; ** zabieg wsparty laparoskopowo - <i>laparoscopic assisted</i>	Mediana SIL 1.3 (0.8 - 3.0) lat LA 4.2 (1.4 - 7.5) lat
Rintala 2002	Tryb zwykły. Procedura 1-etapowa. Proktokolektomia z IAA z wytworzeniem zbiornika typu J-pouch.	Mediana 4 (0,5 - 9) lat
Sako 2006	Procedura 1-2 etapowa. Proktokolektomia odwrotna IACA* bez ileostomii (n=6), częściowa kolektomia z ileostomią i szczątkową proktektomią i IACA* bez ileostomii (n=9). * <i>ileal pouch-anal canal anastomosis</i>	Nie doprecyzowano
Saou 2014	Technika otwarta.	5 lat

ID badania	Opis interwencji	Okres obserwacji
	Tryb zwykły (78,6%) i nagły (21,4%). Kolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego lub bez niego.	
<i>Uchida 2010</i>	Technika otwarta. Procedura 1-3 etapowa. Całkowita proktokolektomia z IPAA.	Mediana 5 (1 – 7) lat
<i>Wewer 2010</i>	Tryb zwykły i nagły. Procedura 1-3 etapowa. Całkowita kolektomia z wytworzeniem zbiorniku typu J-pouch.	Mediana 3.7 (0.3– 9.2) lat

W uwzględnionych badaniach retrospektywnych, przedstawiono zabiegi kolektomii wykonywane w ostatnich 25 latach. Oceniano zarówno podejście tradycyjne – operacje otwarte, jak również metody laparoskopowe (wspomagane laparoskopowo, zabiegi laparoskopowe z 1-3 nacięć powłok ciała). Operacje chirurgiczne przeprowadzano w trybie zwykłym (zaplanowane) lub pilnym (alarmowy stan pacjenta) w 1-3 etapach. Wskazanie do operacji stanowiło najczęściej brak skuteczności dotychczas stosowanej farmakoterapii, steroidozależność, ostre komplikacje (rozdęcie okrężnicy, krwawienie, *pancolitis*). Zabiegi najczęściej obejmują wykonywanie odtwórczej proktokolektomii z IPAA (tj. zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem).

10.5. Punkty końcowe – komplikacje po kolektomii

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych z zakresu oceny komplikacji związanych z przeprowadzeniem kolektomii.

Tabela 45 Analizowane punkty końcowe – komplikacje po kolektomii

ID badania	Komplikacje po kolektomii	Sposób przedstawienia wyników
<i>Dolgin 2010</i>	▪ Komplikacje ogółem	Liczby i odsetki
<i>Gray 2012</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Hait 2007</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Kelley-Quon 2012</i>	▪ Komplikacje ogółem (chirurgiczne, medyczne)	Liczby i odsetki
<i>Kennedy 2012</i>	▪ Komplikacje wczesne i późne	Liczby i odsetki
<i>Linden 2012</i>	▪ Komplikacje wczesne (większe i mniejsze)	Liczby i odsetki
<i>Mahida 2015</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Market 2008</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Mattioli 2005</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Mattioli 2011</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Mattioli 2012</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Mattioli 2015</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Mir 2014</i>	▪ Komplikacje wczesne i późne	Liczby i odsetki
<i>Nagar 2000</i>	▪ Komplikacje ogółem	Liczby i odsetki
<i>Polties 2015</i>	▪ Komplikacje ogółem	Liczby i odsetki
<i>Rintala 2002</i>	▪ Komplikacje ogółem, wczesne i późne	Liczby i odsetki
<i>Sako 2006</i>	▪ Komplikacje wczesne i późne	Liczby i odsetki
<i>Soon 2014</i>	▪ Komplikacje wczesne	Liczby i odsetki
<i>Uchida 2010</i>	▪ Komplikacje wczesne i późne	Liczby i odsetki
<i>Wewer 2005</i>	▪ Komplikacje ogółem	Liczby i odsetki

10.6. Analiza działań niepożądanych związanych z przeprowadzeniem zabiegu kolektomii u dzieci z WZJG na podstawie dostępnych badań

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę komplikacji związanych z przeprowadzeniem kolektomii w populacji pediatrycznej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Komplikacje pooperacyjne (wczesne i późne) po zabiegu kolektomii z badania *Kennedy 2012* [71] zostały przedstawione z osobną z uwagą na zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną w obrębie badania względem pozostałych prób klinicznych.

Pacjentów poniżej 18 r.ż. z WZJG, u których przeprowadzono proktokolektomię podzielono na grupę otrzymującą lub nie otrzymującą wcześniejszego leczenia infliksymabem. Autorzy badania podkreślają fakt, że dzieci przyjmujące przed zabiegiem INF były w dużo gorszym stanie klinicznym, zarówno w zakresie choroby podstawowej, jak i ogólnego stanu zdrowia. Ponadto bardzo mała wielkość próby badania (INF: 11 pts vs kontrola: 27 pts), jak również nierównomierność rozkładu pomiędzy porównywanymi grupami istotnie podważa uzyskany wynik. Łączna częstość wystąpienia komplikacji po kolektomii była wyższa w grupie INF względem grupy kontrolnej (55% vs 26%).

Wynik uzyskany w badaniu *Kennedy 2012* [71] stoi w sprzeczności z innymi próbami klinicznymi. Na podstawie metaanalizy *Yang 2012* [72], do której włączono 13 badań (N= 2933 pts) można stwierdzić, że zastosowanie terapii infliksymabem przed zabiegiem kolektomii nie jest związane z większym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych [wyniki metaanalizy: 1,09 (95% CI: 0,87; 1,37)] niż w grupie pacjentów nie stosujących INF. Częstość wystąpienia powikłań po kolektomii nie zależy od rodzaju wcześniejszej terapii. Ponadto infliksymab nie jest technologią lekową, która zwiększa częstość wystąpienia analizowanych powikłań pooperacyjnych.

Autorzy innych opracowań (*Schaufler 2012* [73], *Soon 2014* [68]) wskazują także, że rodzaj zastosowanej terapii (tj. inhibitorów w kalcyneuryny, tiopuryn czy infliksymabu) nie ma wpływu na częstość wystąpienia późniejszych powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

Mając, zatem na uwadze ograniczoną wiarygodność badania wynikającą z niezbalansowania pod kątem czynników rokowniczych porównywanych grup, o czym wspominają sami autorzy badania, odstąpiono od włączenia tego badania do zestawienia wspólnego, aby nie ograniczać wiarygodności wyniku agregacji statystycznej, który uwzględniony ma być w analizie ekonomicznej.

10.6.1. Komplikacje po kolektomii - wczesne

W 14 badaniach (Gray 2012 [53], Hait 2007 [54], Linden 2012 [56], Mahida 2015 [57], Markel 2008 [58], Mattioli 2005 [59], Mattioli 2011 [60], Mattioli 2012 [61], Mattioli 2015 [62], Mir 2014 [63], Rintala 2002 [66], Sako 2006 [67], Soon 2014 [68], Uchida 2010 [69]) analizowano występowanie komplikacji krótkoterminowych, określanych najczęściej jako występujące do 30 dni od przeprowadzenia kolektomii.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 46 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - wczesne

Badanie	N	n (%)	Okres oceny	Rodzaj komplikacji	GRADE
Gray 2012	50	15 (30)	Prawdopodobnie do 30 dni ¹	Wyciek zbiornika jelitowego, sepsa miednicy, niedrożność jelit, infekcja rany, infekcja w miejscu narządów, zakażenie układu moczowego; związane z usunięciem ileostomii: nieszczelność zespolenia jelita cienkiego, perforacja zespolenia jelitowo-odbytwowego, infekcja w miejscu narządów, odwodnienie.	Niska ^{1, III}
Hait 2007	14	2 (14)	Prawdopodobnie do 30 dni ²	Ropień wewnątrzbrzuszy, zwężenie zespolenia.	Niska ^{1, III}
Linden 2012	68	mnijesz: 6 (9) ³ większe: 2 (3) ³	Wczesne	Większe: uszkodzenie dwunastnicy, uszkodzenie jelita cienkiego; Mniejsze: zmiana stomii, przepuklina.	Niska ^{1, III}
Mahida 2015	140	19 (14)	Do 30 dni	Powierzchnowe lub głębokie zakażenia miejsca operowanego, zaburzenia gojenia, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, sepsa, nieplanowane reoperacja, śródoperacyjna lub pooperacyjna transfuzja, nieplanowane ponowne przyjęcie.	Niska ^{III}
Markel 2008	51	18 (35)	Do 14 dni ⁴	Infekcyjne pooperacyjne: infekcje rany, wrzody w obrębie miednicy.	Niska ^{III}
Mattioli 2005	16	2 (12,5)	Do 17 dni ⁵	Większe: sepsa, niedrożność jelit.	Niska ^{III}
Mattioli 2011	12	5 ⁶ (42 [^])	Do 30 dni ⁶	Niedrożność, rozejście odbytnicy, zwężenie zespolenia.	Niska ^{III}
Mattioli 2012	17	3 ⁷ (17,6) [^]	Do 40 dni ⁸	Niedrożność jelit, wypadnięcie ileostomii, zwężenie zespolenia.	Niska ^{III}
Mattioli 2015	71	6 ⁹ (8,5) [^]	Po kolektomii	Niedrożność jelit, przecieki, komplikacje w obrębie stomii, komplikacje większe.	Niska ^{1, III}
Mir 2014	26	7 (26,9)	≤ 60 dni	Zakażenie rany, ropnie brzucha, ostre zapalenie żołądka i jelit, małe przeszkody w jelitach, niedrożność jelita cienkiego.	Niska ^{III}
Rintala 2002	29	12 (41)	Wczesne	Infekcja rany, niedrożność jelit, długotrwała gorączka z usunięciem stomii.	Niska ^{1, III}

Badanie	N	n (%)	Okres oceny	Rodzaj komplikacji	GRADE
Sako 2006	15	5 (33)	Do 30 dni	Niedrożność jelit, zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki.	Niska ^{III}
Soon 2014	1 641	416 (25)	Do 30 dni	Najczęstsze: w obrębie przewodu pokarmowego 13% (niedrożność jelita cienkiego, nudności, wymioty, zapalenie trzustki, jelita, niewydolność wątroby); infekcyjne 9,3% (infekcja w obrębie rany, ropień jamy brzusznej).	Niska ^{III}
Uchida 2010	16	4 (25) [^]	Do 30 dni	Wyciek w obrębie zespolenia, niewydolność nadnerczy, niedrożność jelita cienkiego, powikłania stomii, przetoki odbytu, przetoka zbiornikowo-pochwowa.	Niska ^{III}

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; N – liczba pacjentów z WZIG, u których przeprowadzono zabieg kolektomii; [±] określono jako wczesnepooperacyjne; ² określono jako wczesne; ³ mediana hospitalizacji 6 dni; ⁴ średnia hospitalizacja 12,2 dnia (SD 2,1); ⁵ mediana hospitalizacji 8 dni (7 – 17 dni); ⁶ mediana 14 dni (3 – 30 dni); ⁷ liczba komplikacji; ⁸ mediana 14 dni (3 – 40 dni); ⁹ ocena komplikacji prawdopodobnie do 3 msc; [!] Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ^{II} Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ^{III} Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ^{IV} Wykazanie zależności efektu od dawki; ^V Niezgodność definicji punktu końcowego.

Ryzyko wystąpienia komplikacji po kolektomii może mieć związek zarówno ze stanem pacjenta (czas trwania i stopień zaawansowania choroby), jak również z doświadczeniem chirurga wykonującego zabieg i szpitala pełniącego opiekę nad pacjentem pediatrycznym. Odsetek wczesnych powikłań po kolektomii z 14 badań znajdował się w przedziale 8,5 – 42%. Natomiast w badaniu Soon 2014 wielkość próby wyraźnie odbiegała od pozostałych, a odsetek komplikacji wczesnych zawierał się w tym przedziale i był równy 25%. Przeprowadzona w analizie ekonomicznej metaanaliza proporcji wyniosła 24,08%.

Poniżej przedstawiono wyniki badania Kennedy 2012 [71].

Tabela 47 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - wczesne

Badanie	N	n (%)	Okres oceny	Rodzaj komplikacji	GRADE
Kennedy 2012	11 INF 27 kontrola	4 [^] (36,4) 5 [^] (19,2)	Do 30 dni ⁷	Wyciek, ropień, infekcja rany, niedrożność jelita cienkiego, <i>pouchitis</i> .	Niska ^{III}

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; N – liczba pacjentów z WZIG, u których przeprowadzono zabieg kolektomii; [±] ocena po 2 etapie (kończącym) procedury; [!] Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ^{II} Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ^{III} Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ^{IV} Wykazanie zależności efektu od dawki; ^V Niezgodność definicji punktu końcowego.

Komplikacje po kolektomii w krótkim okresie czasu wystąpiły u 36,4% pacjentów z grupy INF vs 19,2% w grupie kontrolnej. Należy mieć na uwadze, że stan kliniczny pacjentów otrzymujących INF przed zabiegiem był wyraźnie gorszy w zakresie choroby podstawowej i ogólnego stanu zdrowia (opinia autorów badania). Ponadto mała wielkość próby i zaburzenie proporcji pacjentów między grupami istotnie podważa uzyskany wynik.

10.6.2. Komplikacje po kolektomii - późne

W 4 opracowaniach (*Mir 2014 [63]*, *Rintala 2002 [66]*, *Sako 2006 [67]*, *Uchida 2010 [69]*) oszacowano występowanie komplikacji długoterminowych. Szczegółowe dane umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - późne

Badanie	N	n (%)	Okres oceny	Rodzaj komplikacji	GRADE
<i>Mir 2014</i>	26	5 (19,2) [^]	> 60 dni	Przetoki okołoodbytnicze, przetoki odbytniczopochwowe, <i>pouchitis</i> (4 (15,4%) [^])	Niska ^{^, II}
<i>Rintala 2002</i>	29	11 (38)	Późne	Niedrożność jelit wymagająca operacji, zatoka miednicy z ropniem, przetoka odbytniczopochwowa, choroba Crohna, <i>pouchitis</i>	Niska ^{^, III}
<i>Sako 2006</i>	15	8 (53)	Późne	Zwężenie zespolenia, <i>pouchitis</i> , pozostałości zapalenia odbytu, przetoka odbytu lub pomiędzy pochwą a odbytem, niedrożność jelit, okołostomijne zgorzelinowe zapalenie skóry, odwodnienie	Niska ^{^, III}
<i>Uchida 2010</i>	16	6 (37,5) [^]	Późne	Przetoka zbiornikowo-pochwowa, ropień odbytu, <i>pouchitis</i> , częstoskurcz komorowy, kamienie nerkowe, mikro złamanie kości, nierównowaga autonomiczna, nerwica lękowa	Niska ^{^, III}

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; N – liczba pacjentów z WZIG, u których przeprowadzono zabieg kolektomii; ^INieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ^{II} Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ^{III} Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ^{IV} Wykazanie zależności efektu od dawki; ^VNiezgodność definicji punktu końcowego.

Odsetek komplikacji długoterminowych po zabiegu kolektomii zawierał się w przedziale 19,2 – 53% (metaanaliza proporcji wyniosła 36,93%). Rozbieżność może wynikać z niewielkiej populacji w analizowanych badaniach oraz czasem trwania i stopnia zaawansowania choroby. Nie bez znaczenia pozostaje również metoda przeprowadzania zabiegu, doświadczenie chirurga i placówki medycznej pełniącej opiekę nad pacjentem pediatrycznym.

Tabela poniżej zawiera wyniki badania *Kennedy 2012 [71]*.

Tabela 49 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - późne

Badanie	N	n (%)	Okres oceny	Rodzaj komplikacji	GRADE
<i>Kennedy 2012</i>	11 INF 27 kontrola	7 [^] (63,6) 17 [^] (61,5)	Od 30 dni do 1 roku	Infekcja rany, niedrożność jelita cienkiego, <i>pouchitis</i>	Niska ^{^, III}

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; N – liczba pacjentów z WZIG, u których przeprowadzono zabieg kolektomii; ^INieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ^{II} Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ^{III} Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ^{IV} Wykazanie zależności efektu od dawki; ^VNiezgodność definicji punktu końcowego.

Komplikacje po kolektomii w pierwszym roku od przeprowadzenia zabiegu w obu grupach (stosujących i niestosujących infliksymab przed procedurą) są

zbliżone i wynoszą około 60% pacjentów. Należy pamiętać, że odmienny stan kliniczny pacjentów pediatrycznych (w opinii autorów wyraźnie gorszy przed kolektomią w zakresie choroby podstawowej i ogólnego stanu zdrowia w grupie INF), mała wielkość próby i zaburzenie proporcji między grupami podważa otrzymany wynik.

10.6.3. Komplikacje po kolektomii - ogółem

W 6 badaniach retrospektywnych (Dolgin 2010 [52], Kelley-Quon 2012 [55], Nagar 2000 [64], Poities 2015 [65], Rintala 2002 [66], Wewer 2005 [70]) analizowano występowanie komplikacji w okresie obserwacji objętej analizą. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 50 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - ogółem

Badanie	N	n (%)	Okres obserwacji	Rodzaj komplikacji	GRADE
Dolgin 2010	30	15 ^a (50 ^a) ¹	Średnia 53 msc	Rozdzielenie zespolenia wymagające trwałej lub czasowej ileostomii, dyskomfort, nietrzymanie moczu, nieszczelność zespolenia - zapalenie otrzewnej wymagające operacji, niedrożność jelita cienkiego, choroba Crohna, pooperacyjna zapaść płuc w związku z lekami przeciwbólowymi, napady <i>pouchitis</i> , tworzenie mas zapalnych w obszarze krezki, idlopatyczna przewlekła rzekoma niedrożność jelit.	Niska ^{LO}
Nagar 2000	11	10 (90,1 ^a)	5 lat	Nawracające <i>pouchitis</i> , niedrożność jelit, przetoki i nietrzymanie moczu, zwężenie, zakażenie rany <i>pouchitis</i> - 5 (45,5 ^a).	Niska ^{LO}
Poities 2015	63	29 ^a (46,0 ^a) ^a	Mediana SIL 1,3 (0,8 - 3,0) lat LA 4,2 (1,4 - 7,5) lat	Nieplanowany powrót do sali operacyjnej lub ponowne przyjęcie, zakażenie rany lub dehiscencja, ropień miednicy po zespoleniu, nieszczelność zbiornika, powikłania ileostomii, niedrożność jelita cienkiego, zakrzepica żyły wrotnej <i>pouchitis</i> - 48 ^a (76,3)	Niska ^{LO}
Rintala 2002	29	16 (53)	Mediana 4 (0,5 - 9) lat	<i>pouchitis</i> - 9 (31)	Niska ^{LO}
Pozostałe komplikacje					
Kelley-Quon 2012	218	Chirurgiczne: 100 (46) Medyczne 2: 20 (9)	1 rok	^a do 4 msc (chirurgiczne: infekcje, zrosty prowadzące do niedrożności lub rozpadu chirurgicznego, powikłania stomii, ropień wewnątrzbrzuszny wymagający przeprowadzenia drenażu przezskórnego).	Niska ^{LO}
Wewer 2005	30	11 (30 ^a) poważne chirurgiczne	Mediana 3,7 (0,3 - 9,2) lat	Poważne - do 120 dni od kolektomii (niedrożność jelit, niewielka perforacja jelita)	Niska ^{LO}

Badanie	N	n (%)	Okres obserwacji	Rodzaj komplikacji	GRADE
		6 (20 [^]) pozostałe		Pozostałe - do 42 msc (ropień w obrębie miednicy, poszerzenie zespolenia, biegunka z usunięciem zbiornika J-pouch).	

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; N – liczba pacjentów z WZJG, u których przeprowadzono zabieg kolektomii; [±] gr. 1 - 10/14, gr. 2 - 5/16; ² komplikacje mdyczne uwzględniły zaburzenia ze strony układu krwionośnego, oddechowego i nerek, wystąpienie sepsy, wstrząsu oraz zachyłkowego zapalenia płuc, nie określono jednak, które z nich wystąpiły w badaniu; ³ poopercyjna długość pobytu po inicjacji kolektomii 10.0 ± 12.1 dnia (4-105); ⁴ 29% SIL n=14, 51% LA n=49; ¹ Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ⁸ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ¹⁰ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ¹⁰ Wykazanie zależności efektu od dawki; ¹¹ Niezgodność definicji punktu końcowego.

Zakres odsetka komplikacji ogółem waha się od 50% do 90,1% i przedstawia różne okresy obserwacji (od kilku msc do kilku lat) i definicje (poważne, chirurgiczne, medyczne, nieokreślone). Dane charakteryzują się dużą rozbieżnością, co uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie.

10.6.4. Podsumowanie wyników

W analizie opcji alternatywnej, należy mieć na uwadze, że zgodnie z argumentacją dotyczącą wyboru komparatora przeprowadzoną w Analizie Problemu Decyzyjnego [5] zabieg kolektomii stosowany jest w praktyce klinicznej, jako leczenie „ostatniego rzutu” przez co nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną i alternatywą dla infliksymabu. Jednakże ze względu na aktualną praktykę kliniczną (brak kolejnych linii terapii lekowej) kolektomia jest alternatywą dla przedmiotowej interwencji w docelowej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. W związku z tym, aby zachować wiarygodność analizy ekonomicznej dokonano przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

Zidentyfikowano 19 retrospektywnych badań obserwacyjnych (analiza kart pacjentów) dotyczących stosowania kolektomii u dzieci i młodzieży z WZJG (*Dolgin 2010 [52], Gray 2012 [53], Hait 2007 [54], Kelley-Quon 2012 [55], Linden 2012 [56], Mahida 2015 [57], Markel 2008 [58], Mattioli 2005 [59], Mattioli 2011 [60], Mattioli 2012 [61], Mattioli 2015 [62], Mir 2014 [63], Nagar 2000 [64], Polties 2015 [65], Rintala 2002 [66], Sako 2006 [67], Soon 2014 [68], Uchida 2010 [69], Wewer 2005 [70]*). Dodatkowo odnaleziono badanie *Kennedy 2012 [71]*, które ze względu na odmienny niż pozostałe charakter analizy (zdefiniowana grupa kontrolna), zostało przeanalizowane osobno. Badanie oceniono w skali NOS [szczegóły w załączniku 19.3.2]

Ocena jakości badań (skala NICE, NOS) wskazała, że żadne z opracowań nie charakteryzowało się wysoką jakością metodologiczną.

Liczebność pacjentów była niewielka (najczęściej poniżej 30 pacjentów), 2 opracowania dotyczyły ponad stu przypadków. Wyjątek stanowi duża analiza *Soon 2014 [68]* – ponad 1500 młodych pacjentów.

Zabiegi kolektomii wykonywano zarówno techniką otwartą (laparotomia), jak również laparoskopową (1-3 nacięć lub asysta laparoskopowa). Procedury składały się z 1-3 etapów. Najczęściej wskazaniem do zabiegu była nieskuteczność dotychczasowego leczenia. W trybie pilnym wskazywano m.in. na krwawienia z przewodu pokarmowego oraz ostre rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*).

Ocena komplikacji po kolektomii

Komplikacje
po kolektomii

Komplikacje wczesne:

- ❖ Odsetek wczesnych powikłań po kolektomii z 14 badań znajdował się w przedziale 8,5 – 42%. Natomiast w badaniu *Soon 2014* wielkość próby wyraźnie odbiegała od pozostałych, a odsetek komplikacji wczesnych zawierał się w tym przedziale i był równy 25%. Przeprowadzona na potrzeby analizy ekonomicznej metaanaliza proporcji wyniosła 24,08%.
- ❖ W niewielkim badaniu z grupą kontrolną o zaburzonej proporcji pacjentów między grupami - *Kennedy 2012*, wczesne komplikacje wystąpiły u 36,4% pacjentów z grupy INF vs 19,2% w grupie kontrolnej ($p=0,25$). Mając na uwadze, że stan kliniczny pacjentów otrzymujących INF przed zabiegiem był wyraźnie gorszy w zakresie choroby podstawowej i ogólnego stanu zdrowia (opinia autorów badania) do wyniku należy podejść z ostrożnością.

Komplikacje późne:

- ❖ Odsetek z 4 badań zawierał się w przedziale 19,2 – 53% (metaanaliza proporcji wyniosła 36,93%). Rozbieżność wyników może być związana z niewielką populacją w analizowanych badaniach oraz czasem trwania i stopniem zaawansowania choroby. Nie bez znaczenia pozostaje również metoda przeprowadzania zabiegu, doświadczenie chirurga i placówki medycznej pełniącej opiekę nad pacjentem pediatrycznym.
- ❖ W badaniu *Kennedy 2012* komplikacje po kolektomii w 1 roku od zabiegu w obu grupach (stosujących i niestosujących infliksymab przed procedurą) były zbliżone (63,6% vs 61,5%, $p=0,81$). Należy pamiętać, że odmienny stan kliniczny pacjentów pediatrycznych (w opinii autorów wyraźnie gorszy przed kolektomią w zakresie choroby podstawowej i ogólnego stanu zdrowia w grupie INF), mała wielkość próby i zaburzenie proporcji między grupami podważa otrzymany wynik.

Komplikacje ogółem:

- ❖ Zakres odsetka komplikacji ogółem z 4 badań waha się od 50% do 90,1% i przedstawia różne okresy obserwacji (od kilku msc do kilku lat). Dane charakteryzują się dużą rozbieżnością, co uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie.

11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o działania niepożądane ujawniające się w długim okresie obserwacji oraz takie, które generują wysokie koszty.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa zostaną przeszukane strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

- EMA - *European Medicines Agency* [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPL-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA - *Food and Drug Administration* [<http://www.fda.gov>].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [33].

W analizie głównej przedstawiono rozszerzony profil bezpieczeństwa uwzględniając populację mieszaną (umiarkowana-ciężka postać WZJG). W związku z tym w niniejszym rozdziale autorzy raportu zdecydowali przeanalizować przeglądy systematyczne (najwyższy poziom wiarygodności) pod kątem identyfikacji działań niepożądanych po zastosowaniu infliksymabu w leczeniu pediatrycznych pacjentów z WZJG.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 opracowania wtórne:

W związku z faktem, iż najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne,

- Przegląd systematyczny *Dulai 2014* [6] analizujący częstość występowania poważnych zakażeń, chłoniaka oraz zgonów wśród pacjentów pediatrycznych z NZJ, które otrzymywały terapię inhibitorami anty-TNF;
- *Toussi 2013* [7] oceniające ryzyko wystąpienia zakażenia u pacjentów pediatrycznych z NZJ, którzy otrzymywali terapię inhibitorami anty-TNF.

11.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Bezpieczeństwo infliksymabu (*Remsima*[®]) w ChPL zostało zaprezentowane na podstawie danych z badań klinicznych, jak również uwzględniono w niej działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51 Działania niepożądane zgodne z CHPL [33]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes).
	Często	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
	Niezbyt często	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza).
	Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-sledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często -	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
	Niezbyt często	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza
	Rzadko	Agranulocytoza, zakrzepowa płamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna płamica małopłytkowa.
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowicza
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, bezsenność.
	Niezbyt często	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.
	Rzadko	Apatia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoculica, parestezja.
	Niezbyt często	Napad padaczkowy, neuropatia.
	Rzadko	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wielogniskowa

		neuropatia ruchowa).
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.
	Rzadko	Wewnętrzne zapalenie oka
	Nieznana	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia serca
	Niezbyt często	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia
	Rzadko	Siniak, wysięk osierdziowy
	Nieznana	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, nadciśnienia tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
	Rzadko	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok
	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa
	Niezbyt często	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy
	Rzadko	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności
	Często	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
	Niezbyt często	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
	Rzadko	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka
	Nieznana	Niewydolność wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry
	Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność
	Nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skóry-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zakażenie układu moczowego.
	Niezbyt często	Or miedniczkowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje związane z infuzją, ból
	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
	Niezbyt często	Zaburzenia procesów gojenia.
	Rzadko	Zmiany ziarniniakowe.
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Dodatnie autoprzeciwiacta.
	Rzadko	Nieprawidłowy układ dopełniacza

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących

infliksymab. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Działania niepożądane w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego u dzieci i młodzieży.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych były na ogół takie same.

Działania niepożądane w ChPL zostały zaprezentowane na podstawie badania T72 trial włączonego do analizy głównej. W związku z tym, autorzy niniejszego raportu w celu nie powielania informacji zrezygnowali z przedstawiania ich w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Należy jednak podkreślić, następujące informacje zawarte w ChPL:

Odsetek pacjentów uczestniczących w badaniu C0168T72, u których stwierdzono zakażenie, był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniu dotyczącym leczenia choroby Crohna u dzieci i młodzieży (REACH), ale wyższy niż odsetek wykryty w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych (ACT 1 i ACT 2). Ponadto, zaznaczono, iż w badaniu T72 więcej pacjentów liczyła grupa dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Choć liczba pacjentów w każdej podgrupie jest zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku na zdarzenia związane z bezpieczeństwem leczenia, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był większy niż w starszej grupie wiekowej. Choć odsetek pacjentów z zakażeniami był również wysoki w młodszej grupie wiekowej, jeśli chodzi o ciężkie zakażenia, wskaźnik zachorowań był podobny w obu wyodrębnionych grupach wiekowych. Ogółem odsetek przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych i reakcji na wlew był zbliżony w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat i w wieku od 12 do 17 lat.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

W populacji dziecięcej zgłaszano spontanicznie między innymi: chłoniaki T- komórkowe wątroby i śledziony, przejściowe zaburzenia enzymów wątrobowych, zespoły toczniopodobne i obecność autoanticypal.

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu *Remsima*[®].

Tabela 52 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu *Remsima*[®] u dzieci i młodzieży [33]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Zakażenia	W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych
Szczepienia	Zaleca się, aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego <i>Remsima</i> otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi.
Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne	W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem; opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem.

11.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL

11.2.1. FDA

Na stronach FDA zidentyfikowano 8 alertów bezpieczeństwa [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41] dotyczących stosowania infliksymabu w populacji pacjentów pediatrycznych. Odnalezione alerty dotyczyły produktu *Remicade*[®]. Należy zaznaczyć, iż preparat *Remsima*[®] jest lekiem biopodobnym.

Większość ostrzeżeń dotyczyła możliwości wystąpienia chłoniaka T- komórkowego (wątrobowo-śledzionowy) oraz innych nowotworów u dzieci i młodzieży po zastosowaniu inhibitorów TNF (w tym preparatem *Remicade*[®]).

W alercie FDA ze stycznia 2015 r. dotyczącym bezpieczeństwa produktu *Remicade*[®] również podkreślono ryzyko wystąpienia nowotworów u dzieci i młodzieży. Po wprowadzeniu produktu *Remicade*[®] do obrotu odnotowywano przypadki chłoniaków. Przypadki te miały bardzo agresywny przebieg i prowadziły do zgonu. Jednocześnie podkreślono, iż pacjenci otrzymywali również współtowarzyszące leczenie w tym AZA i 6-MP.

Po wprowadzeniu leku *Remicade*[®] na rynek u dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki zakażeń (w tym zakażenia oportunistyczne), które w niektórych

przypadkach kończyły się zgonem. Obserwowano również przypadki gruźlicy, reakcji na wlew oraz reakcje nadwrażliwości.

Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem infliksymabu pokrywały się z działaniami niepożądanymi zaprezentowanymi w ChPL produktu *Remsima*[®].

11.2.1. EMA

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania produktu *Remsima*[®] w leczeniu dzieci i młodzieży z WZJG.

11.2.2. URPL

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania infliksymabu.

11.3. Dane pochodzące z przeglądów systematycznych

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 przeglądy systematyczne: *Toussi 2013* *Dulai 2014*. Wszystkie analizują częstość wystąpienia zakażeń po zastosowaniu inhibitorów anty-TNF u pacjentów pediatrycznych z NZJ. Dodatkowo, w opracowaniu dokonano oceny bezpieczeństwa INF pod kątem wystąpienia chłoniaków oraz zgonów. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 53 Przeglądy systematyczne analizujące bezpieczeństwo infliksymabu w leczeniu WZJG u dzieci

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki																											
Toussi 2013	<p>Cel: Określenie częstości występowania infekcji po zastosowaniu Inhibitorów anty-TNF w leczeniu pediatrycznych pacjentów z NZJ.</p> <p>Wyszukiwanie: baza Pubmed (okres czasowy objęty wyszukiwaniem: 2000 do 2012 r.)</p> <p>Typ badania: badania kliniczne, opisy przypadków (ograniczenia: ludzie, język angielski).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Podtyp: IB</p> <p>Źródło finansowania: SOS Kids Foundation (grant numbers: R34HL117352, 1R01AI103315-01A1)</p>	<p>Łącznie przeanalizowano 8 badań (<i>Hyams 2010, T72 trial, Serrano 2001, Friesen 2004, Mamula 2004, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, McGinnis 2008</i>) opisujących zastosowanie INF w leczeniu dzieci z WZJG.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Całkowita liczba zakażeń (wyrażona w pacjento-latach)</th> </tr> <tr> <th>Badanie</th> <th>Zakażenia</th> <th>Ciężkie zakażenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>McGinnis 2008</i></td> <td>3 (0,049)</td> <td>1 (0,016)</td> </tr> <tr> <td><i>T72 trial</i></td> <td>33 (0,971)</td> <td>6 (0,176)</td> </tr> <tr> <td><i>Serrano 2001</i></td> <td>2 (0,168)</td> <td>2 (0,168)</td> </tr> <tr> <td><i>Friesen 2004</i></td> <td>4 (0,023)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><i>Mamula 2004</i></td> <td>1 (0,159)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><i>Eidelwein 2005</i></td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><i>Cucchiara 2008</i></td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Całkowita liczba zakażeń (wyrażona w pacjento-latach)			Badanie	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	<i>McGinnis 2008</i>	3 (0,049)	1 (0,016)	<i>T72 trial</i>	33 (0,971)	6 (0,176)	<i>Serrano 2001</i>	2 (0,168)	2 (0,168)	<i>Friesen 2004</i>	4 (0,023)	0	<i>Mamula 2004</i>	1 (0,159)	0	<i>Eidelwein 2005</i>	1	1	<i>Cucchiara 2008</i>	0	0
		Całkowita liczba zakażeń (wyrażona w pacjento-latach)																											
		Badanie	Zakażenia	Ciężkie zakażenia																									
		<i>McGinnis 2008</i>	3 (0,049)	1 (0,016)																									
		<i>T72 trial</i>	33 (0,971)	6 (0,176)																									
		<i>Serrano 2001</i>	2 (0,168)	2 (0,168)																									
		<i>Friesen 2004</i>	4 (0,023)	0																									
		<i>Mamula 2004</i>	1 (0,159)	0																									
		<i>Eidelwein 2005</i>	1	1																									
		<i>Cucchiara 2008</i>	0	0																									

		<p>Najczęściej występującymi łagodnymi infekcjami u pediatrycznych pacjentów z NZJ leczonych infliksymabem (N=1407) były infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych. Natomiast do ciężkich infekcji zaliczono infekcje ze strony centralnego układu nerwowego (w tym sepsę) oraz infekcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>Wnioski: U dzieci z NZJ (w tym WZJG) częściej rozwijały się łagodne zakażenia niż ciężkie po leczeniu infliksymabem.</p>
<p>Dulaj 2014</p>	<p>Cel: Celem jest zidentyfikowanie wszystkich dowodów naukowych (przegląd systematyczny) dotyczących częstości występowania poważnych zakażeń, chłoniaków oraz zgonów po zastosowaniu inhibitorów-TNF w leczeniu pediatrycznych pacjentów z NZJ.</p> <p>Wyszukiwanie: Przeprowadzone pomiędzy 18 a 22 marca 2013 r. Medline (przez PubMed, 1946- marca 2013 r.); Cochrane Library (Wiley, 2013 r.); Web of Knowledge (Web of Science, 1900 marca 2013 r.) oraz Embase (od 1947 do marca 2013 r.).</p> <p>Typ badania: RCT, badania kohortowe, serie przypadków >5 pts., abstrakty</p> <p>Synteza wyników: ilościowa Podtyp: IA Źródło finansowania: Abbvie, Janssen, i UCB, grant 1R01HS021747-01 (the Agency for Healthcare Research and Quality)</p>	<p>W wyniku systematycznego wyszukiwania włączono 65 publikacji spełniających kryteria włączenia. Łączna liczba pacjentów wynosiła (N=5528) w tym 11% stanowili pacjenci z WZJG.</p> <p>Wyniki dla analizowanych punktów końcowych zostały przedstawione za pomocą wskaźnika PYF: całkowita liczba pacjento-lat w okresie obserwacji (ang. <i>patient-years follow-up</i>).</p> <p>Ciężkie zakażenia Wskaźnik dla ciężkich zakażeń (oszacowany na podstawie badań prospektywnych) wywołanych przez INF wynosił 357/10000 PYF.</p> <p>Zgony Odnotowano 3 zgony najprawdopodobniej związane z zastosowaniem INF w leczeniu NZJ przy tym żaden z odnotowanych przypadków nie dotyczył zastosowania INF w leczeniu WZJG. Całkowity wskaźnik dla zgonów wynosił 5,3/10000 PYF.</p> <p>Chłoniaki Odnotowano 2 przypadki chłoniaków u dzieci leczonych inhibitorami TNF. Oba przypadki wystąpiły po zastosowaniu INF. Całkowity wskaźnik wyniósł 2,1/10000 PYF.</p> <p>Nie odnotowano istotnego ryzyka wystąpienia chłoniaków w grupie leczonych inhibitorami TNF w porównaniu do ogólnej populacji pediatrycznej (p=0,18).</p>

Podsumowując, przedstawiony w tym rozdziale profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z WZJG jest zbliżony z dowodami naukowymi włączonymi do analizy głównej.

12. Wnioski z analizy głównej

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla infliksymabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG dowiedziono, iż INF przyczynia się do zmniejszenia częstości wykonywania zabiegów kolektomii u których standardowe metody leczenia (kortykosteroidy) są nieskuteczne.
- ❖ W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010* w trakcie terapii indukcyjnej blisko 80% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie. W długim okresie obserwacji (terapia podtrzymująca) odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%.
- ❖ Zastosowanie INF w leczeniu WZJG wiązało się również z uzyskaniem remisji choroby bez konieczności przyjmowania kortykosteroidów.
- ❖ Zbliżone wyniki uzyskano w badaniach analizujących populację mieszaną (umiarkowana-ciężka postać WZJG).

Celem każdej terapii jest uzyskanie maksymalnej możliwej poprawy jakości życia pacjenta. Wybór infliksymabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu ciężkich postaci WZJG u pacjentów pediatrycznych pozwala na skuteczne kontrolowanie objawów choroby i w konsekwencji zahamować wyniszczające organizm procesy zapalne oraz uniknąć okaleczających operacji usuwania jelita, wyłaniania stomii i związanych z tym powikłań.

BEZPIECZEŃSTWO

- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg mc. na podstawie badań włączających populację pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG wykazała, iż lek na ogół był bezpieczny. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były reakcje związane z infuzją, ospa wietrzna oraz głęboka neutropenia. W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010* nie odnotowano przypadków zgonów w trakcie trwania badania.
- ❖ Profil bezpieczeństwa INF w populacji pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG był zbliżony. Głównymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowywanymi w badaniach były reakcje związane z infuzją oraz zakażenia. Reakcje związane z infuzją głównie charakteryzowały się bólem w klatce piersiowej, poceniem się, niedociśnieniem oraz wysypką.

Na podstawie wszystkich włączonych badań do analizy możemy stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa infliksymabu podawanego w dawce 5 g/kg mc. jest akceptowalny.

ANALIZA KOMPLIKACJI PO KOLEKTOMII

Odsetek wczesnych powikłań po kolektomii znajdował się w przedziale 8,5 – 42%. Przeprowadzona na potrzeby analizy ekonomicznej metaanaliza proporcji wyniosła 24,08%. Odsetek powikłań późnych zawierał się w przedziale 19,2 – 53% (metaanaliza proporcji wyniosła 36,93%), a w badaniu *Kennedy 2012* komplikacje po kolektomii w 1 roku od zabiegu w obu grupach wynosiły ponad 60%. Zakres odsetka komplikacji ogółem wahał się od 50% do 90,1%. Dane charakteryzują się umiarkowaną jakością metodologiczną oraz rozbieżnością danych, wynikającą z różnej techniki zabiegu, doświadczenia placówki nad opieką nad pacjentem oraz chirurga wykonującego zabieg, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie.

13. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

- ❖ Zgodnie z ChPL działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia WZJG u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych (ACT 1, ACT 2) były zbliżone. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie WZJG, reakcje związane z infuzją oraz zakażenia. Reakcje związane z infuzją miały charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami w obrębie układu oddechowego były zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie gardła.
- ❖ Na stronach FDA zidentyfikowano 8 alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania infliksymabu w populacji pacjentów pediatrycznych. Większość ostrzeżeń dotyczyła możliwości wystąpienia chłoniaka T-komórkowego (wątrobowo-śledzionowy) oraz innych nowotworów u dzieci i młodzieży po zastosowaniu inhibitorów TNF. Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem infliksymabu pokrywały się z działaniami niepożądanymi zaprezentowanymi w ChPL produktu Remsima®
- ❖ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na 2 przeglądach systematycznych wykazała, iż u dzieci z NZJ (w tym WZJG) częściej rozwijały się łagodne zakażenia niż ciężkie po leczeniu infliksymabem. Ponadto, nie odnotowano istotnego ryzyka wystąpienia chłoniaków w grupie leczonych inhibitorami TNF w porównaniu do ogólnej populacji pediatrycznej (p=0,18).

Profil bezpieczeństwa infliksymabu zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie głównej i ChPL.

14. Ograniczenia

Populacja pediatryczna z ciężką postacią WZJG

- ❖ Jako adekwatny komparator dla analizowanej interwencji uznano zabieg kolektomii. Kolektomia jako leczenie „ostatniego rzutu”, nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną i alternatywą dla infliksymabu (INF jest technologią lekową, której celem jest uniknięcie kolektomii). Nieinwazyjne opcje terapeutyczne odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii u pacjentów z WZJG. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość).
- ❖ Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba odnalezionych dowodów naukowych, które charakteryzowały się niską jakością metodologiczną. Zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (*Turner 2010*, *Aloi 2015*) oraz 1 badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (*Fanjiang 2007*). W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej INF autorzy niniejszego raportu postanowili rozszerzyć populację z WZJG o postać od umiarkowanej do ciężkiej (szersza populacja chorych odnosząca się do populacji docelowej).
- ❖ Ograniczeniem włączonych do analizy badań jest mała liczebność badanej populacji (ramię INF)– 33 chorych (*Turner 2010*), 10 chorych (*Aloi 2015*) oraz 29 chorych (*Fanjiang 2007*). Mała liczebność pacjentów w analizowanych badaniach może wynikać, z tego, iż populację pacjentów stanowiły dzieci hospitalizowane, z ciężką postacią WZJG, które niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.
- ❖ W żadnym z badań nie określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali cyklosporynę, czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania. W badaniu *Turner 2010* tylko 1 pacjent z grupy, który nie odpowiedział na leczenie kortykosteroidami (N=37) otrzymał cyklosporynę, natomiast pozostali zostali włączeni do leczenia INF, co może sugerować, iż mogą to być pacjenci, którzy mają przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.
- ❖ W badaniach *Turner 2010*, *Aloi 2015* nie sprecyzowano dokładnie informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia WZJG. Wszyscy pacjenci, byli po niepowodzeniu terapią kortykosteroidową podawaną dożylnie, jednak nie określono czy również stanowili oni populację pacjentów po niepowodzeniu leczeniem AZA/6-MP. W badaniu *Turner 2010* wskazano, iż 20% pacjentów, zakwalifikowanych do terapii INF wcześniej było leczonych tiopurynami. W badaniu *Aloi 2015* spośród 30 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu wystąpienia ciężkiej postaci WZJG wcześniej

było leczonych AZA (29%), kortykosteroidami (58%) oraz mesalazyną (64,5%).

- ❖ W badaniu *Aloi 2015* nie podano informacji dotyczącej terapii towarzyszącej.
- ❖ W badaniach włączających populację pacjentów z ciężką postacią WZJG infliksymab stosowano najpierw leczeniu indukcyjnym (8 tyg.), a następnie w podtrzymującym (54 tyg.). Wyniki dla głównego punktu końcowego: w badaniach *Turner 2010*, *Aloi 2015* odpowiedź na leczenie w krótkim okresie obserwacji została oceniona już po około 15 dniach. Z kolei w badaniu *Fanjiang 2007* wyniki podano po okresie od 1 do 2 msc. Przy czym należy podkreślić, iż skuteczność terapii indukcyjnej ocenia się już po 1 dawce INF.
- ❖ W badaniu *Fanjiang 2007* stopień nasilenia choroby nie określono za pomocą skali PUCAI, jednak z opisu w publikacji wynika, iż uczestniczyli w nim chorzy z ciężką postacią WZJG.
- ❖ W przypadku badań *Aloi 2015*, *Fanjiang 2007* wyniki dla odpowiedzi na leczenie w terapii podtrzymującej zaprezentowano wyłącznie na łączną liczbę pacjentów stosujących INF zarówno w terapii indukcyjnej jak i terapii podtrzymującej.
- ❖ W analizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy nie oceniono jakości życia, które jest kluczowym punktem końcowym w analizowanej jednostce chorobowej.
- ❖ W badaniu *Turner 2010* i *Aloi 2015* brak jasno opisanej definicji głównego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie. Jednak jak zaznaczono aktywność choroby mierzono za pomocą skali PUCAI co sugeruje, iż odpowiedź na leczenie również była w ten sposób określona.
- ❖ Profil bezpieczeństwa w ocenianych badaniach został opisany bardzo ogólnie. W związku z czym do jego pełnej oceny wykorzystano badania przeprowadzone z udziałem chorych z populacji szerszej niż docelowa w niniejszym raporcie (umiarkowana -ciężka postać WZJG).

Populacja pediatryczna z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG

- ❖ Zidentyfikowano 1 badanie najwyższej wiarygodności randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych (T72 trial). Badanie T72 trial uzyskało 4 punkty w skali JADAD, czyli cechuje go średnio-wysoka wiarygodność. Obniżona punktacja wynika z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia (*double-blind*) badania. Analiza ITT została zachowana dla skuteczności klinicznej ocenianej po 8 tyg. leczenia oraz dla analizy bezpieczeństwa.
- ❖ Ponadto, zidentyfikowano 7 badań o niższej jakości metodologicznej (badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej).
- ❖ Ograniczeniem włączonych do analizy badań jest mała liczebność badanej populacji.

- ❖ W przypadku 5 badań (*Eidelwein 2005, McGinnis 2008, Dan Nielsen 2014, Russell 2004, Cucchiara 2008*) postać choroby została zweryfikowana przy konsultacjach bezpośrednich z ekspertem medycznym. Na podstawie opisów w publikacjach nie można było jednoznacznie określić postaci WZJG.
- ❖ Do badania *Kim 2014* włączono wyłącznie pacjentów pochodzenia wyłącznie azjatyckiego.
- ❖ W badaniach uczestniczyli pacjenci, którzy byli po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami lub byli kortykosteroidozależni lub kortykosteroidooporni, jednak nie we wszystkich publikacjach określono dane odnośnie niepowodzenia leczeniem AZA/6-MP.
- ❖ Aktywność choroby w skali PUCAI została oceniona wyłącznie w 2 badaniach (*Hyams 2012, Kim 2010*). W badaniu *Kim 2014* średnia aktywność choroby w skali PUCAI u pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii INF wynosiła 70 (zakres: 45-85) punktów co może sugerować, iż analizowano w szczególności przypadki ciężkiej postaci WZJG.
- ❖ W badaniu *Russel 2004* INF w leczeniu podtrzymującym mógł być podawany co 6-8 tyg.
- ❖ Odpowiedź na leczenie lub remisja choroby była mierzona za pomocą się wielu skal (*PUCAI, LCAI, Truelove and Witts*). Natomiast w publikacjach (*Eidelwein 2005, Dan Nielsen 2014*) odpowiedź na leczenie została zdefiniowana według kryteriów przyjętych przez autorów badań.
- ❖ W analizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy nie oceniono jakości życia, które jest kluczowym punktem końcowym w analizowanej jednostce chorobowej.

Zabieg kolektomii

- ❖ Jedyne dostępne badania obserwacyjne miały charakter retrospektywny (analiza kart pacjentów).
- ❖ W celu określenia aktualnej sytuacji pacjentów pediatrycznych po zabiegach chirurgicznych związanych z WZJG analiza dotyczyła okresu wykonania procedur nie dłużej niż 25 lat wstecz (od 1990 roku).
- ❖ Ocena wskazała, że opracowania charakteryzują się umiarkowaną do niskiej jakością metodologiczną (większość otrzymało 3-4 punkty skali NICE na 8).
- ❖ Z wyjątkiem 3 opracowań, oszacowania dotyczyły tylko jednego ośrodka badawczego.
- ❖ Tylko w jednym opracowaniu sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia. W pozostałych założono, że ze względu na rodzaj interwencji wskazania i przeciwwskazania do operacji opierają się na ocenie stanu klinicznego pacjenta.
- ❖ Opracowania dotyczyły różnych technik operacyjnych wykonywania kolektomii (metoda otwarta, laparoskopowa; 1-3 etapów) opartych na praktyce własnej ośrodków badawczych.

-
- ❖ W około połowie badań przedstawienie wyników i określenie czasu ich oceny nie było wyraźnie sprecyzowane i utrudniało interpretację.
 - ❖ Nie w każdym opracowaniu określono wprost tryb wykonania zabiegu (można jednakże przyjąć, że w takich przypadkach, gdzie nie zaznaczono trybu pilnego, zabieg był wykonany planowo).
 - ❖ W ponad połowie badań nie wskazano ile czasu trwała choroba WZJG, zanim u pacjenta wystąpiła konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii.

15. Dyskusja

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej infliksymabu (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP), (ocena ≥ 65 pkt w skali PUCAI) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) [4].

Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla leku Remsima®. Lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego (PL): „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Populację docelową jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego dla leku Remsima® o pacjentów, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane.

Wykonanie zabiegu kolektomii uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy Remsima®). W analizie klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość). Biorąc pod uwagę wyczerpanie lekowych opcji terapeutycznych w polskiej praktyce w analizowanej populacji docelowej, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. Mając na uwadze wiarygodność analizy ekonomicznej, w AKL dokonano dodatkowo przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [3], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we

wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 prospektywne badanie z grupą kontrolną (*Turner 2010*) stanowiące wieloośrodkową próbę kliniczną włączającą pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG.

Dodatkowo, odnaleziono 2 publikacje analizujące efektywność kliniczną INF w populacji pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG. Badanie *Aloi 2015* stanowiące jednoośrodkowe, prospektywne badanie z grupą kontrolną oraz badanie *Fanjiang 2007* opisane jako retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej.

Przedmiot analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG, które nie odpowiadały lub nie tolerowały wcześniejszego leczenia standardowego w tym kortykosteroidów podawanych w postaci dożylniej.

Należy podkreślić, iż spośród zidentyfikowanych prób klinicznych oceniających efektywność INF w populacji docelowej (*Turner 2010, Aloi 2015, Fanjiang 2007*), badanie *Turner 2010* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością. Zatem możemy stwierdzić, iż badanie *Turner 2010* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedynie badania o charakterze obserwacyjnym (brak randomizowanych badań klinicznych), autorzy raportu włączyli również badania dotyczących szerszej populacji pacjentów tj. pacjenci pediatryczni z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG (populacja mieszana).

W analizie głównej przedstawiono rozszerzony profil bezpieczeństwa uwzględniając populację mieszaną (umiarkowana - ciężka postać WZJG). W związku z tym w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przeanalizowano przeglądy systematyczne (najwyższy poziom wiarygodności). Profil bezpieczeństwa infliksymabu został uzupełniony także o komunikaty FDA, URPL oraz EMA.

Ocena skuteczności praktycznej INF została oparta na badaniach włączonych do analizy głównej.

W populacji uwzględnionej w przeglądzie populację stanowili pacjenci pediatryczni z ciężką postacią WZJG (po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami podawanymi dożylnie). Średni wiek pacjentów wynosił od 10 do 15 lat. Aktywność choroby mierzona za pomocą skali PUCAI (*Aloi 2015, Turner 2010*) wynosiła średnio od 71,2 do 74 punktów i wskazywała na ciężką postać choroby w momencie rozpoczęcia leczenia INF. W żadnym z badań nie

określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali cyklosporynę czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania. Jednak należy zaznaczyć, iż w badaniu *Turner 2010* tylko 1 pacjent z grupy, który nie odpowiedział na leczenie kortykosteroidami (N=37) otrzymał cyklosporynę, natomiast pozostali zostali włączeni do leczenia INF, co może sugerować, iż mogą to być pacjenci, którzy mają przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.

Zatem możemy stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do proponowanego projektu programu lekowego.

W proponowanym programie lekowym infliksymab powinien być podawany w dawce: 5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. W leczeniu podtrzymującym infliksymab podaje się w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni. Zastosowana interwencja w badaniach *Turner 2010*, *Aloi 2015*, *Fanjiang 2007* jest zgodna ze schematem i dawkowaniem infliksymabu zaprezentowanym w proponowanym programie lekowym oraz charakterystyką produktu leczniczego.

Okres obserwacji w badaniach (*Turner 2010*, *Aloi 2015*, *Fanjiang 2007*) wynosił od 12 do 27 msc. Przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

Zaprezentowana w badaniach liczebność próby była niska. Mała liczebność pacjentów w analizowanych badaniach może wynikać, z tego iż docelowa populacja została zawężona do dzieci hospitalizowanych, z ciężkim postacią WZJG, które niedostatecznie reagujących na leczenie standardowe.

Podczas wyboru punktów końcowych wzięto pod uwagę dokument EMA (*Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis, 24 January 2008, CHMP/EWP/18463/2006*) [47] oraz dokument przygotowany przez grupę ekspertów ECCO (*ang. European Crohn's and Colitis Organization* [48]) oraz opinię ekspertów medycznych. Wyniki w analizowanych badaniach przedstawione zostały dla klinicznie istotnych punktów końcowych oceniające objawy i aktywność choroby: odpowiedź na leczenie wg PUCAI, LCAI; remisja choroby wg PUCAI, Mayo, zabieg kolektomii, zdarzenia niepożądane, utraty pacjentów z badania.

Celem leczenia przedmiotowej populacji pacjentów oraz wnioskowanego programu lekowego oprócz uzyskania remisji choroby, kontroli nad jej aktywnością, zmniejszenia liczby powikłań jelitowych i pozajelitowych jest poprawa jakości życia chorego.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży ma często bardzo agresywny przebieg, prowadzi do zaburzeń psychospołecznych oraz obniża jakość życia wynikającą ze znacznego ograniczenia codziennej aktywności

zarówno w okresie leczenia czy w okresie rekonwalescencji po zabiegu operacyjnym.

We wszystkich badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej zarówno dla populacji dzieci i młodzieży z ciężką WZJG, jak i z umiarkowaną do ciężkiej WZJG nie oceniono jakości życia według ogólnych skal takich jak np. SF-36.

Należy jednak podkreślić, że jednym z komponentów skali PUCAI czy LCAI (skale wykorzystane w badaniach klinicznych do oceny odpowiedzi na leczenie czy uzyskania remisji choroby) jest tzn. aktywność choroby (badająca ogólne samopoczucie chorych, dobrostan) będąca ściśle powiązana z jakością życia pacjentów.

Ponadto, autorzy raportu poddali powtórnej analizie wszystkie zidentyfikowane badania wyłączone z analizy głównej. Na podstawie powtórnie przeanalizowanych danych nie zidentyfikowano badań analizujących infliksymab pod kątem oceny jakości życia u pacjentów pediatrycznych z WZJG.

W związku z czym postanowiono odnaleźć dowody naukowe oceniające jakości życia u dorosłych pacjentów z WZJG. W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano opracowanie *Feagan 2007 [49]*, w której oceniono wpływ zastosowania INF na jakość życia u dorosłych z WZJG. Badanie zostało oparte na 2 próbach klinicznych ACT1 oraz ACT 2. Infliksymab podawano w dawce mg/kg mc. w 0, 2, 6 tyg. a następnie co 8 tyg. Głównymi punktami końcowymi była jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) oraz kwestionariusza oceniającego ogólny stan zdrowia (ang. *Medical Outcomes Study Short Form – SF-36*) w obszarze stanu zdrowia psychicznego oraz fizycznego. Poprawa jakości życia wg kwestionariusza IBDQ oraz SF-36 w 8 tygodniu była istotnie większa w grupie INF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Korzystna poprawa jakości życia utrzymywała się również w długim okresie obserwacji (30 oraz 54 tyg. terapii podtrzymującej).

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla infliksymabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG dowiedziono, iż INF przyczynia się do zmniejszenia częstości wykonywania zabiegów kolektomii u których standardowe metody leczenia (kortykosteroidy) są nieskuteczne. W badaniach *Aloi 2015, Turner 2010* w trakcie terapii indukcyjnej blisko 80% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie. Natomiast w dłuższym okresie obserwacji (od 12 do 24 msc) czyli w trakcie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%.

Podobne wyniki uzyskano dla populacji mieszanej (umiarkowana -ciężka postać WZJG). W randomizowanym badaniu klinicznym *T72 trial* odpowiedź na leczenie definiowaną wg skali Mayo uzyskało 73% dzieci podczas leczenia indukcyjnego.

W 30 i 54 tyg. odsetek pacjentów pediatrycznych z remisją kliniczną wg skali PUCAI również był wysoki i wynosił ok 40%. Na uwagę zasługuje fakt, iż przypadku dzieci leczonych w punkcie wyjścia kortykosteroidami, odsetek pacjentów w stanie remisji klinicznej, którzy nie stosowali kortykosteroidów w 30 i 54 tyg. wyniósł odpowiednio: 41,% i 38,5%. W analizowanych badaniach obserwacyjnych w długim okresie obserwacji odsetek dzieci z odpowiedzią na leczenie wynosił od 49% (*Dan Nielsen 2014*) do 80% (*McGinnis 2008*).

W badaniu *Hyams 2010* [51], które nie zostało włączone do analizy ze względu na nieadekwatną populację również potwierdzono wysoką skuteczność INF w leczeniu WZJG. Do badania *Hyams 2010* włączono 52 dzieci, które otrzymywało INF. Wskazaniem do jego stosowania była u 84% dzieci umiarkowana - ciężka postać WZJG. Tylko 11% dzieci miało łagodną postać choroby. U wszystkich 47 pacjentów otrzymujących leczenie INF po 3 msc nieaktywną postać WZJG zaobserwowano u 17 (36%) dzieci. W 12 msc obserwacji u około połowy (49%) pacjentów choroba nadal była nieaktywna. Odsetek chorych z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG po 3 msc terapii INF wynosił 23%, gdzie następnie po 2 latach zmniejszył się do 7%.

Z kolei w badaniu *Szychta 2012* [50], które wykluczono z analizy z powodu nieadekwatnej interwencji analizowano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo infliksymabu w średnio-ciężkiej i ciężkiej postaci WZJG u dzieci, które nieodpowiedziały na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami i cyklosporyną. Odpowiedź kliniczną po podaniu INF w 8 tyg. uzyskano u 2/11 (18,2%) pacjentów. Pozostali pacjenci wymagali modyfikacji leczenia. U 4 dzieci wykonano zabieg kolektomii. W niniejszej publikacji badacze uzyskali odmienne wyniki niż w badaniach włączonych do analizy głównej. Jednak należy zwrócić uwagę, iż pacjenci charakteryzowali się ciężką postacią kliniczną WZJG. Chorzy przed podaniem INF przebyli terapię II rzutu cyklosporyną, która okazała się nieskuteczna. Zabieg kolektomii w ciągu roku od rozpoczęcia terapii biologicznej wykonano u 4 (36%) dzieci, co jest rezultatem zbliżonym rezultatem z wynikiem osiągniętym w publikacjach włączonych do niniejszego raportu. Jak podkreślają autorzy badania terapia z udziałem INF u dzieci z średnio-ciężką oraz ciężką postacią WZJG może okazać się terapią ostatniego wyboru przed zabiegiem kolektomii.

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku Remsima® zawierającego infliksymab pozwoliłoby na uzyskanie jedynej opcji terapeutycznej dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Rozpoczęcie u tych dzieci leczenia biologicznego to jedyna szansa na zahamowanie wyniszczającego organizm procesu zapalnego oraz na uniknięcie okaleczających operacji usuwania jelita, wyłaniania stomii i związanych z tym powikłań.

Niezaspokojona potrzeba stworzenia programu lekowego obejmującego populację dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG oporną na konwencjonalne

leczenie była w ostatnim czasie wielokrotnie podnoszona. Już na etapie tworzenia Programu Lekowego dla dorosłych w 2012 r. (program lekowy B.55 tj. „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) eksperci jednogłośnie wskazywali za bezwzględną konieczność rozszerzenia wnioskowanej technologii o grupę pacjentów w wieku 6-17 lat. Jest to podyktowane m.in. tym, że dzieci chorują ciężiej od dorosłych, częściej też u dzieci zachodzi konieczność hospitalizacji z powodu wystąpienia ostrego, ciężkiego rzutu WZJG już w pierwszych latach po zachorowaniu. Wystąpienie nawrotu kolejnego zaostrzenia jest złym wskaźnikiem prognostycznym, co do ciężkości kolejnego rzutu oraz potencjalnego braku skuteczności leczenia standardowego. Wiąże się to z koniecznością intensyfikacji leczenia, ponownej sterydoterapii, wystąpienia sterydozależności, sterydooporności, co przy braku możliwości leczenia biologicznego przedłuża pobyt dziecka w szpitalu i zwiększa koszty leczenia, naraża dziecko na konieczność leczenia operacyjnego i wystąpienie powikłań w bliższej i dalszej perspektywie.

Na zdecydowane podkreślenie zasługuje fakt poważnych konsekwencji, jakim skutkuje okaleczający zabieg kolektomii przeprowadzony u dzieci oraz możliwość zapalenia wytworzonego zbiornika (*pouchitis*).

Rozszerzenie programu o grupę najmłodszych pacjentów pozwoli w istotny sposób wpłynąć na rokowanie, przebieg choroby oraz poprawić jakość życia tych dzieci, a w przyszłości dorosłych, umożliwiając im naukę, pracę oraz posiadanie potomstwa. Terapia infliksymabem jest ponadto z wielkim sukcesem stosowana w wielu krajach na całym świecie.

Reasumując, pomimo braku dowodów naukowych wysokiej wiarygodności metodologicznej terapia infliksymabem jest najbardziej optymalną formą leczenia ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży od 6 do 17 roku życia.

Mając powyższe na uwadze wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG jest wysokie.

16. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDACTED]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[REDACTED]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[REDACTED]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia WZJG.
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia WZJG.
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia WZJG.
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia WZJG.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Data zakończenia analizy: 30.09.2015 r.

17. Załączniki

17.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 54 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 01.09.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	"Colitis, Ulcerative"[Mesh]	28395
#2	"Pediatric ulcerative colitis" [Supplementary Concept]	124
#3	Pediatric ulcerative colitis	212
#4	Ulcerative colitis	37723
#5	Colitis ulcerativa	2
#6	Colitis ulcerative	37723
#7	Colitis ulcerosa	244
#8	Colitis, mucosal	10411
#9	Colitis, ulcerative	37723
#10	Colitis, ulcerous	195
#11	Ulcerative coloproctitis	258
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	42089
#13	"Infliximab" [Supplementary Concept]	7374
#14	Infliximab	10262
#15	"CT-P13" [Supplementary Concept]	7
#16	CT-P13	21
#17	Monoclonal antibody cA2	10272
#18	MAb cA2	10264
#19	Remicade	10286
#20	Remsima	25

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#21	Inflectra	8
#22	Avakine	0
#23	Ivakine	15
#24	Revellex	0
#25	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #23 OR #24	10480
#26	#12 AND #25	1383
#27	((("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) OR (child OR children OR pediatr* OR paediatr* OR adolescent))^	3209119
#28	#26 AND #27	326

*zastosowano zmodyfikowany filtr na podstawie publikacji *Lectercq 2013* [46]

Tabela 55 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 01.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'ulcerative colitis'/exp	53438
#2	Colitis, Ulcerative	58707
#3	Pediatric ulcerative colitis	2784
#4	Colitis ulcerativa	83
#5	Colitis ulcerative	58707
#6	Colitis ulcerosa	2086
#7	Colitis, mucosal	10818
#8	Colitis, ulcerous	287
#9	Ulcerative coloproctitis	6
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	63319
#11	'Infliximab'/exp	32975
#12	Infliximab	33541
#13	CT-P13	43
#14	Monoclonal antibody cA2	337

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#15	MAb cA2	62
#16	Remicade	3849
#17	Remsima	45
#18	Inflectra	36
#19	Avakine	8
#20	Ivakine	17
#21	Revellex	8
#22	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	33914
#23	#10 AND #22	63319
#24	('pediatrics'/exp OR pediatrics OR pediatric OR paediatrics OR paediatric OR 'child'/exp OR 'adolescent'/exp OR children OR pediatr* OR paediatr*)^	3693356
#25	#23 AND #24	1013

^zastosowano zmodyfikowany filtr na podstawie publikacji Leclercq 2013 [46]

Tabela 56 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 01.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	"Colitis, Ulcerative"[Mesh]	949
#2	Pediatric ulcerative colitis	104
#3	Ulcerative colitis	1941
#4	Colitis ulcerativa	1
#5	Colitis ulcerative	1941
#6	Colitis ulcerosa	45
#7	Colitis, mucosal	336
#8	Colitis, ulcerative	1941
#9	Colitis, ulcerous	3

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#10	Ulcerative coloproctitis	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2016
#12	Infliximab	1198
#13	"CT-P13" [Supplementary Concept]	
#14	CT-P13	11
#15	Monoclonal antibody cA2	25
#16	MAb cA2	4
#17	Remicade	60
#18	Remsima	1
#19	Infectra	3
#20	Avakine	0
#21	Ivakine	1
#22	Revellex	0
#23	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1214
#24	#11 AND #23	150

Tabela 57 CRD (data 01.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Colitis, Ulcerative [Mesh]	154
#2	Pediatric ulcerative colitis	1
#3	Ulcerative colitis	227
#4	Colitis ulcerativa	0
#5	Colitis ulcerative	155
#6	Colitis ulcerosa	1
#7	Colitis, mucosal	0
#8	Colitis, ulcerative	0

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#9	Colitis, ulcerous	0
#10	Ulcerative coloproctitis	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	250
#12	Infliximab	285
#13	CT-P13	1
#14	Monoclonal antibody cA2	2
#15	MAb cA2	0
#16	Remicade	28
#17	Remsima	1
#18	Inflectra	3
#19	Avakine	0
#20	Ivakine	0
#21	Revellex	0
#22	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	285
#23	#11 AND #22	35

Tabela 58 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 15.09.2015 r.) - kolektomia

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	*Colitis, Ulcerative"[Mesh]	28443
#2	"Pediatric ulcerative colitis" [Supplementary Concept]	125
#3	Pediatric ulcerative colitis	213
#4	Ulcerative colitis	37794
#5	Colitis ulcerativa	37794
#6	Colitis ulcerative	37794
#7	Colitis ulcerosa	244

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#8	Colitis, mucosal	10439
#9	Colitis, ulcerative	37794
#10	Colitis, ulcerous	195
#11	Ulcerative coloproctitis	258
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	42172
#13	Postoperative Complications[Mesh]	436326
#14	postoperative complications	519869
#15	postoperative complication	528501
#16	post operative complications	81073
#17	post operative complication	15160
#18	surgical complications	808854
#19	surgical complication	116253
#20	post operative adverse event	962
#21	post operative adverse events	3220
#22	surgical adverse event	9882
#23	surgical adverse events	29350
#24	perioperative period	69735
#25	perioperative complication	7255
#26	perioperative complications	35226
#27	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1103154
#28	"Colectomy"[Mesh]	15933
#29	Colectomy	20138
#30	colon resection	14128
#31	colon resections	2178

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#32	laparoscopic colon resection	2162
#33	"Proctocolectomy, Restorative"[Mesh]	2735
#34	restorative proctocolectomy	3065
#35	Proctocolectomy	4012
#36	total abdominal colectomy	885
#37	"Ileostomy"[Mesh]	5661
#38	Ileostomy	8072
#39	Ileal pouch-anal anastomosis	1592
#40	Ileal pouch anal anastomosis	1840
#41	J-pouch ileorectal anastomosis	48
#42	IPAA	782
#43	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	37992
#44	#12 AND #27 AND #43	
#45	((("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) OR (child OR children OR pediatr* OR paediatr* OR adolescent))	3215268
#46	#44 AND #45	1136

Tabela 59 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 15.09.2015 r.) - kolektomia

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'ulcerative colitis'/exp	54019
#2	Colitis, Ulcerative	59300
#3	Pediatric ulcerative colitis	2808
#4	Colitis ulcerativa	83
#5	Colitis ulcerative	59300
#6	Colitis ulcerosa	2088
#7	Colitis, mucosal	11011

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#8	Colitis, ulcerous	287
#9	Ulcerative colorectitis	6
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	64004
#11	'postoperative complication'/exp	524034
#12	postoperative complications	199068
#13	postoperative complication	422367
#14	post operative complications	26167
#15	post operative complication	32127
#16	surgical complications	221534
#17	surgical complication	389791
#18	post operative adverse event	439
#19	post operative adverse events	1706
#20	surgical adverse event	4143
#21	surgical adverse events	14657
#22	perioperative period	48825
#23	perioperative complication	44192
#24	perioperative complications	31876
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	928908
#26	colon resection/exp	30683
#27	colon resection	46225
#28	colon resections	4463
#29	Colectomy	13558
#30	laparoscopic colon resection	7301
#31	'proctocolectomy'/exp	4236
#32	Proctocolectomy	5180

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#33	'restorative proctocolectomy'	1647
#34	total abdominal colectomy	1197
#35	'ileostomy'/exp	10019
#36	ileostomy	11859
#37	ileal pouch anal anastomosis	2408
#38	j-pouch ileorectal anastomosis	40
#39	IPAA	1297
#40	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR # 35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	65015
#41	#10 AND #25 AND #40	2752
#42	'pediatrics'/exp OR pediatrics OR pediátríc OR peadiátrics OR peadiatric OR 'child'/exp OR 'adolescent'/exp OR children OR pediatr* OR paediatr*	3704147
#43	#41 AND #42	600

Tabela 60 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2015 r.)-kolektomia

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	"Colitis, Ulcerative"[Mesh]	949
#2	Pediatric ulcerative colitis	82
#3	Ulcerative colitis	1942
#4	Colitis ulcerativa	1
#5	Colitis ulcerative	1942
#6	Colitis ulcerosa	48
#7	Colitis, mucosal	336
#8	Colitis, ulcerative	1942
#9	Colitis, ulcerous	3

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#10	Ulcerative colorectitis	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2017
#12	Postoperative Complications(Mesh)	29596
#13	postoperative complications	26014
#14	postoperative complication	12373
#15	post operative complications	3678
#16	post operative complication	1986
#17	surgical complications	19248
#18	surgical complication	9362
#19	post operative adverse event	1180
#20	post operative adverse events	1497
#21	surgical adverse event	3025
#22	surgical adverse events	5090
#23	perioperative period	3593
#24	perioperative complication	1933
#25	perioperative complications	3681
#26	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	56312
#27	"Colectomy"[Mesh]	701
#28	Colectomy	917
#29	colon resection	1193
#30	colon resections	196
#31	laparoscopic colon resection	367
#32	"Proctocolectomy, Restorative "[Mesh]	123
#33	restorative proctocolectomy	162

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#34	Proctocolectomy	193
#35	total abdominal colectomy	114
#36	"ileostomy"[Mesh]	176
#37	ileostomy	372
#38	ileal pouch-anal anastomosis	84
#39	ileal pouch anal anastomosis	88
#40	j-pouch ileorectal anastomosis	1
#41	IPAA	44
#42	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41	2224
#43	#11 or #26 or #42	9

Tabela 61 CRD (data 11.09.2015 r.)-kolektomia

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Colitis, Ulcerative [Mesh]	154
#2	Pediatric ulcerative colitis	1
#3	Ulcerative colitis	227
#4	Colitis ulcerativa	0
#5	Colitis ulcerative	155
#6	Colitis ulcerosa	1
#7	Colitis, mucosal	0
#8	Colitis, ulcerative	0
#9	Colitis, ulcerous	0
#10	Ulcerative coloproctitis	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6	250

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#12	"Colectomy"[Mesh]	118
#13	Colectomy	212
#14	colon resection	15
#15	colon resections	3
#16	laparoscopic colon resection	3
#17	"Proctocolectomy, Restorative"[Mesh]	25
#18	restorative proctocolectomy	20
#19	Proctocolectomy	36
#20	total abdominal colectomy	3
#21	"Ileostomy"[Mesh]	29
#22	Ileostomy	43
#26	ileal pouch-anal anastomosis	22
#27	ileal pouch anal anastomosis	22
#28	J-pouch ileorectal anastomosis	0
#29	IPAA	13
#30	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #29	283
#31	#11 AND #30	47

17.2. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane)

Tabela 62 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 31.08.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Infliximab AND ulcerative colitis/filter: child	16

17.3. Ocena wiarygodności badań

17.3.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD

Tabela 63 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [14]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma max	5

Tabela 64 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (T72) [24]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma	4

17.3.2. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane

17.3.2.1. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części. Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)
- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)⁶ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- c. brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
- b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
- b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- c. brak opisu

4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- a. brak choroby w wywiadzie
- b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy
- c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia

- d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- e. brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- a. tak
- b. nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- c. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach
- d. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- e. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

17.3.2.2. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części

Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane

w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji
- b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji
- c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- d. brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
- b. dobrani w inny sposób
- c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad
- c. spontaniczne raportowanie
- d. brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- a. tak
- b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
- c. Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
- b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)
- c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
- b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- a. tak
- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

Tabela 65 Ocena badania (Alai 2015, Turner 2010) za pomocą skali NOS

Dobór pacjentów	Pytanie		
	Alai 2015	Turner 2010	
Dobór pacjentów	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane w właściwy sposób?		
	a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)	*	*
	b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów c. brak opisu		
Reprezentatywność grupy klinicznej	a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*	*
	b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona		
Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	*	*

	Pytanie	
	b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej	
	c. brak opisu	
	Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	
	a. brak choroby w wywiadzie (odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie kortykosteroidy)	**
	b. brak opisu	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)	Postać WZJG
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	Postać WZJG
Wynik	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?	
	a.. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy	
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia	
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna	
	e. brak opisu	
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?	
	a. tak	*
	b. nie	
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi?	
a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach		
b. brak opisu		
c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu		

Tabela 66 Ocena badania (Kennedy 2012) za pomocą skali NOS

	Pytanie	
Dobór pacjentów	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	Kennedy 2012
	a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)	*
	b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów	
	c. brak opisu	
	Reprezentatywność grupy klinicznej	
	a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*
	b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona	
	Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	
	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	*
	b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej	

	Pytania	
	c. brak opisu	
	Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	
	a. brak leczenia INF przed operacją	*
	b. brak opisu	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik) b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	Kolektonia
Wyniki	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?	
	a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy	
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia	
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna	
	e. brak opisu	
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?	
	a. tak	*
	b. nie	
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi?	
a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach		
b. brak opisu	*	
c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu		

17.3.2.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej. Każde pytanie jest punktowane, 1 oznacza odpowiedź twierdzącą (TAK), natomiast 0 oznacza odpowiedź przeczącą (NIE). Im większa uzyskana liczba punktów tym badanie charakteryzuje się wyższą wiarygodnością. [16]

Tabela 67 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	

5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	
7. Czy jasno zostały opisane wypiki z badania	
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	
Suma	

Tabela 68 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Mamula 2002/2004, Russel 2004, Eitelwein 2005, McGinnis 2008, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014, Kim 2014)

Kryteria	Russel 2004	McGinnis 2008	Mamula 2002/2004	Eitelwein 2005	Cucchiara 2008	Dan Nielsen 2014	Kim 2014
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	1	1	0	0	1	1	0
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	0	0	0	0	0	0	0
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1	1	1	1	1	0	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	0	0	0	0	0	0	0
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekutywnie (kolejnie)?	1	1	1	1	1	1	1
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	1	1	0	1	1	0	1
Suma	6/8	6/8	4/8	5/8	6/8	4/8	5/8

Tabela 69 Ocena wiarygodności badań wg NICE zabieg kolektomii

Kryteria	Doglin 2010	Gray 2012	Hall 2007	Kelly-Quar 2012	Linden 2012	Marke 2015	Markel 2008	Mattoli 2008	Mattoli 2011	Mattoli 2012	Mottoli 2015	Mir 2014	Nager 2000	Pollés 2015	Rivara 2002	Sako 2005	Soon 2014	Uehara 2010	Werner 2005	

1. Czy badanie zostało opkane jako wartościowe?	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy metoda włączania i wykluczania pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospaktywne?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekruwowani konkretnymi kanałami?	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podglądach pacjentów (PRC) ze względu na stabilizację zawieszenia choroby?	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0
Suma	4/8	3/8	3/8	5/8	2/8	5/8	2/8	4/8	3/8	1/8	4/8	4/8	2/8	4/8	3/8	2/8	4/8	3/8	3/8

17.4. Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań

Tabela 70 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Turner 2010)

Parametr	INF (po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami)	Populacja włączona do badania
Liczba pacjentów, N	37	128
Mężczyźni, n (%)	20 (54)	60 (47)
Średni wiek, (SD)	14,4 (3,2)	12,9 (3,9)
Rasa, n (%)	Biała	27 (73)
	Azjatycka	2 (5)
	Czarna/Latynoska	2 (5)
	Inna	3 (8)
	Nieznana	2 (5)
Żydzi, n (%)	1 (3)	13 (10)
Średni wzrost (z-score), (SD)	0,41 (1,2)	0,1 (1,2)
Średnia masa ciała (z-score), (SD)	0,13 (1,2)	0,09 (1,2)
Choroba WZJG, n (%)	Pierwszy atak WZJG	11 (30)
	Zaostrzenie WZJG	26 (70)
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Lewostronne WZJG	6 (16)
	Rozległe WZJG	31 (84)
Wynik w skali PUCAI w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia liczba punktów (SD)	74 (11)	72 (1,2)
Postać WZJG wg skali PUCAI, n (%)	Umiarkowana	6 (16)
	Ciężka	31 (84)
Wcześniejsze stosowanie tiopuryn, n (%)	7 (20)	20 (16)

Tabela 71 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Aloi 2015)

Parametr	INF (pacjenci po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami)	
Liczba pacjentów, N	10	
Kobiety, n (%)	5 (50)	
Średni wiek, (SD)	10 (5,59)	
Rozległość zmian zapalnych WZJG wg klasyfikacji montrealskiej, n (%)	E1	1 (0)
	E2	0
	E3	4 (40)
	E4	5 (50)
Aktywność choroby w skali PUCA1, średnia liczba punktów (SD)	71 (20)	
Średni czas od diagnozy WZJG do momentu wystąpienia ostrego, ciężkiego zapalenia jelita, msc, (SD)	7,4 (9,6)	

Tabela 72 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Fanjiang 2007)

Parametr	INF	
	Ostra postać WZJG	Przewlekła postać WZJG
Liczba pacjentów, N	16	11
Kobiety, n (%)	6 (38)	7 (64)
Średni wiek, (SD)	15 (4,3)	14 (6,6)
Rasa biała, n (%)	15 (94)	10 (91)
Zastosowania terapii współistniejącej (6-MP lub AZA), n (%)	15 (94)	11 (100)
Średnia liczba infuzji INF, (SD)	8 (4,4)	9 (5,4)

Tabela 73 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (T72 trial)

Parametr		INF	
		Pacjenci, niewłączeni do leczenia podtrzymującego INF	Pacjenci włączeni do leczenia podtrzymującego INF (5 mg/kg/mie. co 8 tyg.)
Liczba pacjentów, N		15	22
Kobiety, n (%)		7 (46,7)	12 (54,5)
Mediana wieku w latach		12,0	15,0
Rasa biała, n (%)	Biała	10 (66,7)	20 (90,9)
	Czarna	3 (20)	1 (4,5)
	Azjatycka	1 (6,7)	1 (4,5)
	Inna	1 (6,7)	0
Mediana czasu trwania WZJG w latach		1,2	1,8
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Lewostronne WZJG	4 (26,7)	6 (27,3)
	Rozległe WZJG	11 (73,3)	16 (72,7)
Aktywność WZJG wg skali Mayo, mediana, (IQR)		9,0 (7,0-9,0)	7,5 (7,0-9,0)
Aktywność WZJG wg skali PUCAI, mediana, (IQR)		60,0 (50,0-70,0)	50,0 (35,0-55,0)
Leczenie współtowarzyszące, n (%)	Przynajmniej 1 lek	15 (100)	22 (100)
	Kortykosteroidy (doustnie lub dożylnie)	9 (60)	14 (63,6)
	Budezomid (doustnie lub doodbytowo)	1 (6,7)	1 (6,7)
	Kortykosteroidy (doodbytowo)	1 (6,7)	2 (9,1)
	Immunomodulatory	8 (53,3)	11 (50,0)
Leczenie współtowarzyszące-immunomodulatory, n (%)	6-MP/AZA	8 (53,3)	10 (45,5)
	MTX	0	1 (4,5)
	Amonosalicylany	10 (66,7)	10 (45,5)
	Antybiotyki	1 (6,7)	0

IQR-rozstęp kwartalny; MTX-metotreksat

Tabela 74 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Mamula 2002/Mamula 2004)

Parametr		INF	
		Mamula 2002	Mamula 2004
Liczba pacjentów, N		9	8
Kobiety, n		6	3
Wiek w latach, zakres		10-19	10-19
Czas trwania WZJG przed otrzymaniem INF, w latach, zakres		0,2-13	0,2-4,0
Postać WZJG wg skali PGA, n	Lagodna	1	-
	Umiarkowana	5	-
	Ciężka	3	-
Postać WZJG, n	Piorunująca	-	2
	Umiarkowana	5	5
	Ciężka	-	1

Tabela 75 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Eidelwein 2005)

Parametr		INF
Liczba pacjentów, N		12
Kobiety, n (%)		4 (33)
Rasa, n (%)	Biała	9 (75)
	Afroamerykanie	3 (25)
Mediana wieku pacjenta w momencie diagnozy w latach (zakres)		12,5 (4,2-16,1)
Mediana wieku w momencie otrzymania 1 dawki INF w latach, (zakres)		14,8 (4,9-19,7)
Mediana czasu trwania WZJG (w latach)		1,6 (0-10,1)
Mediana okresu obserwacji od momentu otrzymania 1 dawki INF w msc		10,4 (7,9-27,6)
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Lewostronne WZJG	2 (17)
	Rozległe WZJG	10 (83)
Wskazanie do zastosowania INF, n (%)	Piorunująca postać WZJG	3 (25)
	Niepiorunująca postać WZJG/Ostre objawy w momencie przyjęcia do szpitala	3 (25)
	Niepiorunująca postać WZJG/pacjent ambulatoryjny	6 (50)
Wskazanie do otrzymania INF, n (%)	Steroidooporność	4 (33)
	Steroidozależność	8 (67)
Leczenie współtowarzyszące, n (%)	Kortykosteroidy	9 (75)
	6-MP	8 (67)
	Ciprofloksacin	2 (17)
	5-aminosalicylan	11 (92)
	Metronidazol	3 (25)

Tabela 76 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Kim 2014)

Parametr	INF	
Liczba pacjentów, N	11	
Kobiety, n (%)	5 (45)	
Mediana wieku pacjenta w momencie diagnozy w latach (zakres)	14 (12,2-15,7)	
Mediana wieku w momencie otrzymania 1 dawki INF w latach, (zakres)	15,4 (14,2-16,7)	
Mediana czasu trwania WZJG przed otrzymaniem INF (w latach)	0,8 (0,55-2,2)	
Mediana okresu obserwacji od momentu otrzymania 1 dawki INF w msć	27 (19-37,5)	
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Léwostronne WZJG	8 (73)
	Rozległe WZJG	2 (18)
	Ograniczone do odbytnicy	1 (9)
Wskazanie do zastosowania INF, n (%)	Piorunująca postać WZJG	2 (18)
	Niepiorunująca postać WZJG/Ostra zaostrenie	9 (82)
Wskazanie do otrzymania INF, n (%)	Steroidooporność	2 (18)
	Steroidozależność	9 (82)
Aktywność WZJG wg skali PUCAI, mediana	w momencie otrzymania 1 dawki INF	70 (45-85)
	Pó 3 dawek INF	5 (0-30)
Leczenie współtowarzyszące, n (%)	Kortykosteroidy	6 (55)
	AZA	10 (91)
	Cefataximé	2 (18)
	5-aminosalicylany	11 (100)
	Metronidazol	1 (9)

Tabela 77 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Dan Nielsen 2014)

Parametr	INF	
Liczba pacjentów, N	45	
Kobiety, n (%)	30 (67)	
Czas trwania WZJG przed otrzymaniem INF w miesiącach, mediana, zakres	8 (1-7)	
Lokalizacja choroby, n (%)	Odbytnicza	0
	Dystalna część zagięcia śledzionowego	6 (13)
	Dystalna część zagięcia wątrobowego	11 (24)
	Zajęcie całego jelita grubego	25 (56)
	Nieznana	3 (7)
Ostra postać WZJG, n (%)	22 (49)	
Przewlekła czynna postać WZJG, n (%)	23 (51)	

Tabela 78 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (McGinnis 2008)

Parametr	INF
Liczba pacjentów, N	28
Kobiety	16 (57)
Wiek <10 lat	5
Wiek ≥10 lat	23

Tabela 79 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Russel 2004)

Parametr	INF		
	Piorunującą postać WZJG, pacjenci nowozdiagnozowani	Pacjenci z WZJG, którzy nie są oporni na kortykosteroidy	Pacjenci z WZJG kortykosteroidozależni i kortykosteroidooporni
Liczba pacjentów, N	5	4	5
Zakres wiekowy (lata)	11-19	18-19	10-19
Lokalizacja choroby, n	Zajęcie całego jelita grubego	3	4
	Lewostronne WZJG	1	1
Czas od diagnozy do momentu otrzymania INF w latach, (zakres)	0,1	0,4-9	0,4-2

Tabela 80 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Cucchiara 2008)

Parametr	INF
Liczba pacjentów, N	22
Kobiety, n	9
Mężczyźni, n	13
Zakres wiekowy w latach	7-18

Tabela 81 Charakterystyka wyjściowa pacjentów badań obserwacyjnych - kolektomia

ID badania	N	Czas od diagnozy do zabiegu / Wiek w momencie diagnozy (w latach)	Wiek przy zabiegu	Tryb zabiegu	Płeć żeńska, n/N (%)	Płeć męska, n/N (%)
Dolgin 2010	30 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Średnia od diagnozy do operacji gr. 1 - 3,2 roku gr. 2 - 1,5 roku	Średnia gr. 1 - 13,8 lat gr. 2 - 10,4 lat	Nie doprecyzowano	gr. 1 - 10/14 (71,4%*) gr. 2 - 10/16 (62,5%*)	gr. 1 - 4/14 (28,6%*) gr. 2 - 6/16 (37,5%*)
Gray 2012	50 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Średnia od diagnozy do operacji gr. 1 - 2,2 (1,6) roku gr. 2 - 1,9 (1,7) roku	Średnia gr. 1 - 13,5 (3,5) lat gr. 2 - 14,3 (3,0) lat	Nie doprecyzowano	gr. 1 - 10/22 (45,5%*) gr. 2 - 15/28 (53,6%*)	gr. 1 - 12/22 (54,5%*) gr. 2 - 13/28 (46,4%*)
Hait 2007	14 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Nie doprecyzowano	Średnia 14,6 (5,5 - 18,6) lat	Nie doprecyzowano	8/14 (57,1%*)	6/14 (42,9%*)
Kelley-Quon 2012	218 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Nie doprecyzowano	Średnia 15,6 (3,9; 2 - 18) lat	Nie doprecyzowano	96/218 (44%)	122/218 (56%)
Kennedy 2012	37 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym WZJG	Nie doprecyzowano	Średnia INF (n=11) 15,0 (11 - 18) lat kontrola (n=27) 16,4 (8 - 18) lat	Nie doprecyzowano	20*/37 (55%)	17*/37 (45%)
Linden 2012	68 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Nie doprecyzowano	Średnia ożęściowej kolektomii - 14,2 lat IPAA 13,8 lat	Nie doprecyzowano	30/68 (44%)	38/68 (56%)
Mahida 2015	140 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Nie doprecyzowano	Mediana Ogółem: 14,7 (12,1-16,5)	Tryb nagły n=4	62/140 (44%)	78/140 (56%)
Markel 2008	51 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Nie doprecyzowano	Średnia 14,1 (2 - 18) lat	Tryb nagły: n=12.	Nie doprecyzowano	Nie doprecyzowano
Mattioli 2005	16 pacjentów pediatrycznych z WZJG	Mediana wieku diagnozy 7,2 (1,6 - 13,5) lat Mediana czasu od diagnozy do operacji 12 (0 - 80) msc	Mediana 8,3 (3,1 - 14,9) lat	Tryb nagły: n=11.	9/16 (56,3%*)	7/16 (43,7%*)

ID badania	N	Czas od diagnozy do zabiegu / Wiek w momencie diagnozy (w latach)	Wiek przy zabiegu	Tryb zabiegu	Płeć żeńska, n/N (%)	Płeć męska, n/N (%)
Mattioli 2011	12 pacjentów pediatrycznych z WZIG (N=16 pacjentów w badaniu)	Nie doprecyzowano	Mediana (N=16) 12 (5 - 17) lat	Tryb nagły: n=7.	12/16 (75%)*	4/16 (25%)*
Mattioli 2012	17 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Nie doprecyzowano	Mediana 12 (3 - 18) lat	Nie doprecyzowano	9/17 (52,9%*)	8/17 (47,1%*)
Mattioli 2015	71 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Mediana wieku diagnozy 9,41 (4,27) lat	Mediana 12 (4,84; 1,8 - 17,5) lat	Tryb nagły (n=24).	34/71 (47,9%*)	37/71 (52,1%*)
Mir 2014	26 pacjentów pediatrycznych z WZIG poddanych kolektomii (N=47 terapii INF)	Średnia wieku diagnozy: 11,4 lat	Średnia przy terapii INF: 11,4 (4,2) lat	Nie doprecyzowano	Nie doprecyzowano	Nie doprecyzowano
Nagar 2000	11 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Czas trwania choroby: Średnia 25,2 (6 - 52) msc	Średnia 14,4* (9 - 16) lat	Nie doprecyzowano	7/11 (63,6%*)	4/11 (36,3%*)
Pońcis 2015	63 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym WZIG (populacja badania N=81)	Nie doprecyzowano	Średnia SIL* 14,1 (2,1), LA** 14,7 (2,6)	Nie doprecyzowano	43*/81 (53%)	38/81 (46,9%*)
Rintala 2002	29 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Nie doprecyzowano	Mediana 13 (9 - 16) lat	Tryb zwykły.	12/29 (41,4%*)	17/29 (58,6%*)
Sako 2006	15 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Średni czas od diagnozy do operacji: 2,6 lat (1,5; 9 msc - 9,5 lat)	Średnia 12,6 (3,4; 5,7 - 15,7) lat	Nie doprecyzowano	6/15 (40%*)	9/15 (60%*)
Soen 2014	1641 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Nie doprecyzowano	Mediana 14,3 (11,2 - 16,2) lat	Tryb zwykły (78,6%) nagły (21,4%).	839*/1641 (51,1%)	802*/1641 (48,9%)
Uchida 2010	16 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Mediana wieku diagnozy: 10 (1 - 10) lat Mediana czasu od diagnozy do	Mediana 11 (8 - 15) lat	Nie doprecyzowano	7/16 (43,8%*)	9/16 (56,2%*)

ID badania	N	Czas od diagnozy do zabiegu / Wiek w momencie diagnozy (w latach)	Wiek przy zabiegu	Tryb zabiegu	Płeć żeńska, n/N (%)	Płeć męska, n/N (%)
		operacji: 24 (0 – 114) msc				
Wewer 2005	30 pacjentów pediatrycznych z WZIG	Nie doprecyzowano	Mediana 15 (7 - 17) lat	Tryb zwykły i nagły.	18/30 (60%)	12/30 (40%)

* obliczono

17.5. Skale wykorzystane w badaniach włączonych do analizy

17.5.1. Klasyfikacja PUCAI (ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

Klasyfikacja PUCAI jest klasyfikacją dostosowaną do pacjentów pediatrycznych. Ocena dokonywana jest poprzez zbadanie pięciu parametrów takich jak: ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, konsystencja stolca, liczba stolców na dobę, poziom aktywności oraz występowanie stolców w nocy. Maksymalna ilość punktów jakie może uzyskać badany pacjent wynosi 85 [43].

Tabela 82 Skala PUCAI [43]

Oceňany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
Ból brzucha	Brak	0
	Ból, który może być ignorowany	5
	Ból, który nie może być ignorowany	10
Krwawienie z odbytnicy	Brak	0
	Niewielka ilość krwi, mniej niż w <50% stolców	10
	Mała ilość krwi w większości stolców	20
	Duża ilość krwi w ponad 50% stolców	30
Konsystencja stolca	Uformowany	0
	Częściowo uformowany	5
	Nieufornowany całkowicie	10

Oceniany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
Ilość stolców/dobę	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Stolce w nocy (jakiegokolwiek epizod będący przyczyną przebudzenia)	Nie	0
	Tak	10
Poziom aktywności	Nie ogranicza aktywności	0
	Sporadyczne ograniczenie aktywności	5
	Poważne ograniczenie aktywności	10
SUMA		0-85

Interpretacja wyników klasyfikacji PUCAI:

- ≥ 65 punktów – ciężki rzut;
- 35-64 punktów – rzut umiarkowany;
- 10-34 punktów – rzut łagodny;
- < 10 punktów – postać nieaktywna (remisja).

Klasyfikacja Mayo, stosowana zarówno wśród dzieci jak i wśród dorosłych. Oceniane są cztery parametry: częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe oraz ocena lekarza prowadzącego. W każdej z kategorii można przyznać od 0 do 3 punktów.

17.5.2. Skala Mayo

Tabela 83 Skala aktywności WZJG wg Mayo [44]

Oceniany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
Częstość oddawania stolca	Prawidłowa liczba wypróżnień dla pacjenta	0
	1-2 wypróżnienia ponad normę	1
	3-4 ponad normę	2
	5 i więcej wypróżnień ponad normę	3
Krwawienie z odbytnicy	Bez krwawienia	0
	Ślad krwi w mniej niż połowie stolców	1
	Krew w większości stolców	2
	Wypróżnienia głównie krwawą	3
Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Prawidłowy	0
	Niewielkie zatarcie siatki nacyniowej i kruchość śluzówki	1
	Brak siatki nacyniowej, nadżerki, znaczna kruchość śluzówki	2
	Samoistne krwawienie, owrzodzenia	3
Ocena przez lekarza prowadzącego	Stan prawidłowy	0
	Łagodny nasilenie objawów	1
	Choroba o średniej aktywności	2
	Ciężka postać choroby	3
SUMA		0-12

Interpretacja wyników wg skali Mayo:

- 0 - remisja choroby;
- 1-4 - łagodna postać choroby;
- 5-8 - choroba o średniej aktywności;
- 9-12 - ciężki rzut WZJG.

17.5.3. Skala LCAI (Lichtiger Clinical Activity Index)

Skala ta ocenia następujące wskaźniki: liczbę stolców w ciągu dnia, liczbę stolców w nocy, częstość występowania krwi w stolcu, nietrzymanie stolca, bóle brzucha, ogólne samopoczucie, tkliwość uciskową jamy brzusznej i potrzebę stosowania leków przeciwbiegunkowych. Maksymalna liczba punktów jako można uzyskać w tej skali to 21.

Tabela 84 Skala aktywności WZJG wg LCAI [30]

Oceniwany parametr	Opis zmian	Ocena
Biegunka-liczba stolców w ciągu dnia	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10	4
Biegunka nocna	Tak	0
	Nie	1
Widoczna krew w stolcu (% wypróżnień)	0	0
	<50%	1
	≥50%	2
	100%	3
Nie.trzymanie kału	Tak	0
	Nie	1
Ból brzucha/skurcze	Brak	0
	Łagodny	1
	Umiarkowany	2
	Ciężki	3
Ogólne samopoczucie	Doskonałe	0
	Bardzo dobre	1

Oceniany parametr	Opis zmian	Ocena
	Dobre	2
	Średnie	3
	Złe	4
	Bardzo złe	5
Tkliwość brzucha	Brak	0
	Łagodna/zlokalizowana	1
	Łagodna - umiarkowana/rozlany	2
	Ciężka/z odbicia	3
Potrzeba leków	Nie	0
	Tak	1
SUMA		0-21

17.5.4. Skala Truelove and Witts

Skala wg Truelove'a przedstawia podział ciężkości rzutów choroby. Na podstawie tego podziału wyróżnia się rzuty lekkie, średnie i ciężkie.

Tabela 85 Skala aktywności WZIG wg Truelove and Witts [45]

Oceniany parametr	Postać		
	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Liczba wypróżnień w ciągu dnia	<4	4-6	>6 plus objawy ogólnoustrojowe*
Krew w stolcu*	Z niewielką domieszką	Z wyraźną domieszką lub dużą ilością	Wyraźnie widoczna krew z dużą ilością
Gorączka (temperatura >37,8 stopni)*	Nie	Nie	Tak
Tętno powyżej 90 uderzeń na minutę*	Nie	Nie	Tak
Niedokrwistość*	Nie	Nie	Tak

OB >30 (mm/h)*	Nie	Nie	Tak
----------------	-----	-----	-----

17.6. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

Tabela 86 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [2]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej: wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział.5; 5.3
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział: 7, 7.2; 12.4
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9, 10
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział: 7.3
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.3
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.4
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.5
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 6
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		

Parametr		Komentarz
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5; 5.1 AKL Rozdział 9.3; 15
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6 AKL Rozdział 9.4
Przeгляд, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 7.1 AKL Rozdział 4, 8; 10
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1; 9.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 17.1
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1; 8.2; 9.1; 18
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2; 17.4
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej.	<input type="checkbox"/>	AKL nie dotyczy
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.3
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2; 9.4
d. charakterystyki grupy osób badanych,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 17.4
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.4
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.5

Parametr		Komentarz
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
n. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9; 10
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 11
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Analiza o której mowa musi zawierać:		
➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 18; 20
➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 18; 20

17.7. Formularz ekstrakcji danych

Tabela 87 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form (DCF)*

Metodyka			
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>		
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			

Sponsorzy	
Stan upublicznienia	

Tabela 88 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 89 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	SD	N	średnia	SD

18. Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia
INFLIKSYMAB	
Falaiye TO, Mitchell KR, Lu Z, Saville BR. Outcomes following infliximab therapy for pediatric patients hospitalized with refractory colitis-predominant IBD. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2014 Feb;58 (2):213-9.	Nieadekwatna populacja (populacja WZIG i nieokreślona postać NJZ)
Hoekman DR, Brandse JF, de Meij TG. The association of infliximab trough levels with disease activity in pediatric inflammatory bowel disease. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2015 Sep;50(9):1110-7.	Nieadekwatna populacja (8 pts. z WZIG).
Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H. infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2014 Dec; 59 (6):758-62.	Nieadekwatna populacja (4 pts. z WZIG).
Nattiv R, Wojcicki JM, Garnett EA, Gupta N, Heyman MB. High-dose infliximab for treatment of pediatric ulcerative colitis: a survey of clinical practice. <i>World J Gastroenterol.</i> 2012 Mar 21;18(11):1229-34.	Nieadekwatna interwencja (INF w dawce 10 mg/kg mc.)
Koicho KL, Sipponen T. The long-term outcome of anti-tumor necrosis factor- α therapy related to fecal calprotectin values during induction therapy in pediatric inflammatory bowel disease. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2014 Apr;49(4):434-41	Nieadekwatna populacja (populacja WZIG i nieokreślona postać NJZ)
Crandall W. V. L. M. Macker. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents frequency, outcome and a predictive model. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2003; 17: 75-84.	Nieadekwatna populacja (brak pacjentów z WZIG)
Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, Passariello R, Cucchiara S. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2007 Apr;13(4):416-23.	Nieadekwatna populacja (brak dokładnie sprecyzowanej populacji pacjentów z WZIG, stopień nasilenia rzutu choroby w skali Powella -Tucka (średnia 7,8-postać łagodna).
Hämäläinen A, Sipponen T, Koicho KL. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. <i>World J Gastroenterol.</i> 2011 Dec 21;17(47):5166-71.	Nieadekwatne punkty końcowe (poziom kalprotektyny w próbkach kału)
Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2004 May;38(5):502-8.	Nieadekwatna populacja (4 pts. z WZIG).
Yeckes AR, Hoffenberg EJ. Rapid infliximab infusions in pediatric inflammatory bowel disease. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2009 Jul;49(1):151-4.	Nieadekwatna populacja (2 pacjentów z WZIG)
Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, Haslag S, Roberts CC. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2004 Sep;39(3):265-9.	Nieadekwatna interwencja (brak sprecyzowanego schematu podawania INF).
Kennedy R, Potter DD, Moir C, Zarroug AE, Faubion W, Tung J. Pediatric chronic ulcerative colitis: does infliximab increase post-ileal pouch anal anastomosis complications? <i>J Pediatr Surg.</i> 2012 Jan;47(1):199-203.	Nieadekwatna populacja (nieokreślony stopień zaawansowania WZIG)
Serrano MS, Schmidt-Sommerfeld E, Kilbaugh TJ, Brown RF, Udall JN Jr, Mannick EE. Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. <i>Ann Pharmacother.</i> 2001 Jul-Aug;35(7-8):823-8.	Nieadekwatna populacja (3 pts. z WZIG).
Mir SA, Nagy-Szakai D, Smith EO. Duration of disease may predict response to infliximab in pediatric ulcerative colitis. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2014 Mar;48(3):248-52	Nieadekwatna populacja (nieokreślony stopień zaawansowania WZIG)

Referencje	Powód wykluczenia
INFLIKSYMAB	
Tiemi J, Komati S, Sdepanian VL. Effectiveness of infliximab in Brazilian children and adolescents with Crohn disease and ulcerative colitis according to clinical manifestations, activity indices of inflammatory bowel disease, and corticosteroid use. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2010 Jun;50(6):628-33.	Nieadekwatna populacja (7 pts. z WZIG)
Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2014 Apr;20(4):606-13.	Nieadekwatna populacja (nieokreślony stopień zaawansowania WZIG)
Szychta M., Kierkuś J. Leczenie biologiczne infliksymabem ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. <i>Pediatrics Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka</i> 2012, TOM: 14, nr: 2, 83-87.	Nieadekwatna interwencja (tylko leczenie indukcyjne)
Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Tomer G, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. <i>m J Gastroenterol.</i> 2010 Jun;105 (6):1430-6.	Nieadekwatna populacja (13% pacjentów z łagodną postacią WZIG)
Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, Jamison , McGrogan, Bisset WM, Gillett PM, Russell RK, Wilson DC. Anti-TNF therapy for paediatric IBD: the Scottish national experience. <i>Arch Dis Child.</i> 2015 Apr;100(4):399-405.	Nieadekwatna populacja (13% pacjentów z łagodną postacią WZIG)
Bradley GM, Oliva-Hemker M. Pediatric ulcerative colitis: current treatment approaches including role of infliximab. <i>Biologics.</i> 2012;6:125-34.	Opracowanie wtórne
Puthoor PR, de Zoeten EF. Pediatric Ulcerative Colitis: The Therapeutic Road to Infliximab. <i>Biol Ther.</i> 2013;3:1-14.	Opracowanie wtórne
Topf-Olivestone C, Turner D. How effective is the use of long-term anti-TNF for paediatric IBD? Clues from real-life surveillance cohorts. <i>Arch Dis Child.</i> 2015 Apr;100(4):391-2	Opracowanie wtórne
Turner D. Severe acute ulcerative colitis: the pediatric perspective. <i>Dig Dis.</i> 2009;27(3):322-6.	Opracowanie wtórne
Vilar P, de Carpi JM, Acuña CE, Masiques MA. Infliximab in paediatric inflammatory bowel disease. <i>J Crohns Colitis.</i> 2007 Sep;1(1):2-9.	Opracowanie wtórne
Nanau R.M. Cohen L.B. Neuman M. GRisk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. <i>Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> (2014) 17:4 (485-528	Opracowanie wtórne
Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2015 Jun;41(11):1094-103	Opracowanie wtórne
Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2011 Apr;106(4):574-88.	Opracowanie wtórne
de Vries HS, van Oijen MG, Driessen RJ, de Jong EM, Creemers MC, Kievit W, de Jong DJ. Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2011 Jan;71(1):7-19.	Opracowanie wtórne
Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2012 Aug;46(7):581-9.	Przegląd systematyczny
N Assasi, G Blackhouse, F Xie, K Gaebel, J Marshall, EJ Irvine, M Giacomini, D Robertson, K Campbell, R Hopkins, and R Goeree. Anti-TNF-alpha drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses.	Przegląd systematyczny
Gisbert JP, González-Lama Y Maté J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007 Jan 1;25(1):19-37.	Przegląd systematyczny
Hyde C, Bryan S, Juarez-Garcia A, Andronis L, Fry-Smith A. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis. <i>Health Technol Assess.</i> 2009 Oct;13 Suppl 3:7-11.	Przegląd systematyczny

Referencje	Powód wykluczenia
INFLIKSYMAB	
Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2006 Jul 19;(3).	Przeгляд systematyczny
Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. <i>Therap Adv Gastroenterol.</i> 2013 Jul;6(4):269-93.	Przeгляд systematyczny
Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2015 Jul;21(7):1683-94.	Przeгляд systematyczny
Ulcerative colitis. Management in adults, children and young people. Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations June 2013. National Clinical Guideline Centre	Przeгляд systematyczny
Solmaz Ehteshami-Afshar, Shekoufeh Nikfar, Ali Rezaie and Mohammad Abdollah A systematic review and meta-analysis of the effects of infliximab on the rate of colectomy and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. <i>Arch Med Sci.</i> 2011 Dec 31; 7(6): 1000-1012.	Przeгляд systematyczny
Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis technique confirms the effectiveness of anti-TNF-alpha in the management of active ulcerative colitis when administered in combination with corticosteroids. <i>Med Sci Monit.</i> 2007 Jul;13 (7):PI13-8.	Przeгляд systematyczny
Rossetti S, Actis GC, Fadda M, Rizzetto M, Palmo A. The use of the anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody-infliximab to treat ulcerative colitis: implications and trends beyond the available data. <i>Dig Liver Dis.</i> 2004 Jun;36 (6):426-31.	Przeгляд systematyczny
Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2007 Jan;5(1):103-10.	Przeгляд systematyczny
Veres G, Baldassano RN, Mamula. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. <i>Drugs.</i> 2007;67 (12):1703-23.	Przeгляд systematyczny
Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Feb 15;31(4):486-92	Przeгляд systematyczny
Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2012 Nov;36 (10):922-8.	Przeгляд systematyczny
Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis. NICE technology appraisal guidance 140 (2008) www.nice.org.uk/guidance/TA140 .	Przeгляд systematyczny

Tabela 90 Lista publikacji wykluczonych - zabieg kolektomii

Referencje	Powód wykluczenia
ZABIEG KOLEKTOMII	
Alexander F, Sarigoi S, DiFiore J, Stallion A, Cotman K, Clark H, Lydzinski B, Fazio V. Fate of the pouch in 151 pediatric patients after ileal pouch anal anastomosis. <i>J Pediatr Surg.</i> 2003 Jan;38(1):78-82.	Populacja- 83% WZIG; okres zbierania danych 1982 - 1999
Anish A, Bunn S.K, McLain B, Dryden P, Jaffray B. Restorative proctocolectomy in paediatric ulcerative colitis: A single UK centre experience. <i>Paediatrics and Child Health</i> (2010) 20:5 (252-253).	Abstrakt
Antiel R, Hashim Y, Moir CR, Rodriguez Z, Elraiyah T, Zarroug AE. Intra-abdominal venous thrombosis after colectomy in pediatric patients with chronic ulcerative colitis: incidence, treatment, and outcomes. <i>J Pediatr Surg.</i> 2014 Apr;49(4):614-7.	Populacja < 21 rż

Referencje	Powód wykluczenia
ZABIEG KOLEKTOMII	
Barrena S, Martínez L, Hernandez F, Lassaletta L, Lopez-Santamaria M, Prieto G, Larrauri J, Tovar JA. Surgical treatment of chronic inflammatory bowel disease in children. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2011 Apr;27(4):385-90.	Nieadekwatne przedstawienie wyników
Ba'rh ME, Mahmalat MW, Kapur P, Smith NP, Dalzell AM, Casson DH, Lamont GL, Baillie CT. Surgical management of inflammatory bowel disease. <i>Arch Dis Child.</i> 2007 Apr;92(4):312-6.	Nieadekwatne przedstawienie wyników
Ceriatì E, Deganello F, De Peppo F, Ciprandi G, Silveri M, Marchetti P, Ravà L, Rivosecchi M. Surgery for ulcerative colitis in pediatric patients: functional results of 10-year follow-up with straight endorectal pull-through. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2004 Aug;20(8):573-8.	Okres zbierania danych (1988-2001)
Coran A.G. Sarahan T.M. Dent T.L. The endorectal pull-through for the management of ulcerative colitis in children and adults. <i>Annals of Surgery</i> (1983) 197:1 (99-105).	Okres zbierania danych (1977 - 1981)
Dafal D.H. Patton D. Wojcicki J.M. Clark A.L. Garnett E.A. Heyman M.B. Quality of life in patients postcolectomy for pediatric-onset ulcerative colitis. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (2012) 55:4 (425-428).	Okres zbierania danych (1980 - 2005)
Davis C. Alexander F. Lavery I. Fazio V.W. Results of mucosal proctectomy versus extrarectal dissection for ulcerative colitis and familial polyposis in children and young adults. <i>Journal of Pediatric Surgery</i> (1994) 29:2 (305-309).	Okres zbierania danych (1987 - 1992)
Diamond IR, Gerstle JT, Kim PC, Langer JC. Outcomes after laparoscopic surgery in children with inflammatory bowel disease. <i>Surg Endosc.</i> 2010 Nov;24(11):2796-802.	POPULACJA - 88% WZJG
Durno C, Sherman P, Harris K, Smith C, Dupuis A, Shandling B, Wesson D, Filler R, Superina R, Griffiths A. Outcome after ileoanal anastomosis in pediatric patients with ulcerative colitis. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 1998 Nov;27(5):501-7.	Okres zbierania danych (1980 - 1995)
Flores P, Bailez MM, Cuenca E, Fraire C. Comparative analysis between laparoscopic (UCL) and open (UCO) technique for the treatment of ulcerative colitis in pediatric patients. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2010 Sep;26(9):907-11.	Nieadekwatne przedstawienie wyników
Fonkalsrud EW, Thakur A, Beanes S. Ileoanal pouch procedures in children. <i>J Pediatr Surg.</i> 2001 Nov;36(11):1689-92.	Okres zbierania danych (1977 - 2001)
Fonkalsrud EW. Colectomy and endorectal ileal pull-through with lateral ileal reservoir for ulcerative colitis and polyposis in children. <i>J Pediatr Surg.</i> 1984 Oct;19(5):541-6.	Okres zbierania danych (1978 - 1984)
Fonkalsrud EW. Long-term results after colectomy and ileoanal pull-through procedure in children. <i>Arch Surg.</i> 1996 Aug;131(8):881-5; discussion 885-6.	Okres zbierania danych (1977 - 1995)
Fonkalsrud EW, Loar N. Long-term results after colectomy and endorectal ileal pullthrough procedure in children. <i>Ann Surg.</i> 1992 Jan;215(1):57-62.	Okres zbierania danych (1987 - 1991)
Fraser JD, Garey CL, Laituri CA, Sharp RJ, Ostlie DJ, St Peter SD. Outcomes of laparoscopic and open total colectomy in the pediatric population. <i>J Laparoendosc Adv Surg Tech A.</i> 2010 Sep;20(7):659-60.	POPULACJA - 60% WZJG
Hyams JS, Grand RJ, Colodny AH, Schuster SR, Eraklis A. Course and prognosis after colectomy and ileostomy for inflammatory bowel disease in childhood and adolescence. <i>J Pediatr Surg.</i> 1982 Aug;17(4):400-5.	Okres zbierania danych (1963 - 1978)
Kelley-Quon LI, Jen HC, Ziring DA, Gupta N, Kirschner BS, Ferry GD, Cohen SA, Winter HS, Heyman MB, Gold BD, Shew SB. Predictors of proctocolectomy in children with ulcerative colitis. <i>Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2012 Nov;55(5):534-40.	Nieadekwatne przedstawienie wyników

Referencja	Powód wykluczenia
ZABIEG KOLEKTOMII	
Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgical complications in relation to functional outcomes after ileoanal anastomosis in pediatric patients with ulcerative colitis. <i>J Pediatr Surg.</i> 2007 Feb;42(2):290-5.	Okres zbierania danych (1985 - 2004)
Lillehei CW, Leichtner A, Bousvaros A, Shamberger RC. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in children. <i>Dis Colon Rectum.</i> 2009 Sep;52(9):1645-9.	Populacja - 75% WZJG
Linden B.C, Bairdain S, Zurakowski D, Shamberger R.C, Lillehei C.W. Comparison of laparoscopic-assisted and open total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis in children and adolescents. <i>Journal of Pediatric Surgery</i> (2013) 48:7 (1546-1550).	Nieadekwatne przedstawienie wyników
Martin L.W. Current surgical management of patients with chronic ulcerative colitis. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (1993) 17:2 (121-131).	Opracowanie wtórne
Maruthachalam K, Bunn SK, Jaffray B. Complications following restorative proctocolectomy in children. <i>J Pediatr Surg.</i> 2011 Feb;46(2):336-41.	Populacja - 67% WZJG
Matikainen M, Aitola P, Hiltunen KM. Ileal pouch-anal anastomosis operation in children versus adults. <i>Ann Chir Gynaecol.</i> 2000;89(2):104-6.	Populacja < 10 pacjentów
McAteer JP, Larison C, Wahbeh GT, Kronman MP, Goldin AB. Total colectomy for ulcerative colitis in children: when are we operating? <i>Pediatr Surg Int.</i> 2013 Jul;29(7):689-96.	Nieadekwatne przedstawienie wyników
Mortellaro V.E, Green J, Islam S, Bass J.A, Fike F.B, St. Peter S.D. Occurrence of Crohn's disease in children after total colectomy for ulcerative colitis. <i>Journal of Surgical Research</i> (2011) 170:1 (38-40).	Nieadekwatne przedstawienie wyników
Norgard B.M, Nielsen J, Qvist N, Gradel K.O, De Muckadell O.B.S, Kjeldsen J. Pre-operative use of anti-TNF- α agents and the risk of post-operative complications in patients with ulcerative colitis - A nationwide cohort study. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> (2012) 35:11 (1301-1309).	Populacja - dorośli
Odigwe L, Sherman P.M, Filler R. Straight ileoanal anastomosis and ileal pouch-anal anastomosis in the surgical management of idiopathic ulcerative colitis and familial polyposis coli in children: Follow-up and comparative analysis. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (1987) 6:3 (426-429).	Okres zbierania danych (1980 - 1986)
Ozdemir Y, Kiran RP, Erem HH, Aytac E, Gorgun E, Magnuson D, Remzi FH. Functional outcomes and complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis in the pediatric population. <i>J Am Coll Surg.</i> 2014 Mar;218(3):328-35.	Populacja - wiek > 17 rż
Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, Kolho KL. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. <i>Pediatrics.</i> 2009 May;123(5):1377-82.	Populacja - wiek > 17 rż
Patton D, Gupta N, Wojcicki JM, Garnett EA, Nobuhara K, Heyman MB. Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2010 Aug;51(2):151-4.	Okres zbierania danych (1980 - 2005)
Proctor ML, Langer JC, Gerstle JT, Kim PC. Is laparoscopic subtotal colectomy better than open subtotal colectomy in children? <i>J Pediatr Surg.</i> 2002 May;37(5):706-8.	Populacja - 72% WZJG
Robb B.W, Gang G.I, Hershko D.D, Stoops M.M, Seeskin C.S, Warner B.W. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in very young patients with refractory ulcerative colitis. <i>Journal of Pediatric Surgery</i> (2003) 38:6 (863-867).	Okres zbierania danych (1978 - 2002)

Referencje	Powód wykluczenia
ZABIEG KOLEKTOMII	
Romanos J, Stebbing J.F, McC, Mortensen N.J, Kettlewell M.G.W. Restorative proctocolectomy in children and adolescents. <i>Journal of Pediatric Surgery</i> (1996) 31:12 (1655-1658).	Okres zbierania danych (1984 - 1995)
Ryan D.P, Doodly D.P. Restorative proctocolectomy with and without protective ileostomy in a pediatric population. <i>Journal of Pediatric Surgery</i> (2011) 46:1 (200-202).	Populacja - 92% WZJG
Sarigol S, Caulfield M, Wyllie R, Alexander F, Lavery I, Steffen R, Kay M, Michener W. Ileal pouch-anal anastomosis in children with ulcerative colitis. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 1996 Summer;2(2):82-7.	Okres zbierania danych (1982 - 1992)
Schaufler C, Lerer T, Campbell B, Weiss R, Cohen J, Sayej W, Hyams J. Preoperative immunosuppression is not associated with increased postoperative complications following colectomy in children with colitis. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2012 Oct;55(4):421-4.	Populacja - 88% WZJG
Schlager A, Siddharthan RV, Santore MT, Balci O, Clifton MS, Heiss KF. Single-Incision Total Proctocolectomy and Ileal Pouch Anal Anastomosis in Pediatric Patients: Lessons Learned. <i>J Laparoendosc Adv Surg Tech A</i> . 2015 Aug 19.	POPULACJA < 10 pacjentów
Seetharamaiah, West BT, Ignash SJ, Pakarinen MP. Outcomes in pediatric patients undergoing straight vs J pouch ileoanal anastomosis: a multicenter analysis. <i>J Pediatr Surg</i> . 2009 Jul;44(7):1410-7.	Okres zbierania danych (1977 - 2004)
Selvaggi F, Pellino G, Canonico S, Sciaudone G. Effect of preoperative biologic drugs on complications and function after restorative proctocolectomy with primary ileal pouch formation: systematic review and meta-analysis. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2015 Jan;21(1):79-92.	Opracowanie wtórne
Sierra Salinas C, Blasco Alonso J, Navas López V.M, Serrano Nieto J, Unda Freire A, Argos Rodríguez M.D. Colectomy in paediatric patients with ulcerative colitis. <i>Anales de Pediatría</i> (2011) 74:5 (293-297).	Okres zbierania danych (1984 - 2009); język hiszpański
Soon IS, Wrobel I, deBruyn JC, Sauve R, Sigalet DL, Kaplan BS, Proulx MC, Kaplan GG. Postoperative complications following colectomy for ulcerative colitis in children. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2012 Jun;54(6):763-8.	Okres zbierania danych (1983 - 2009)
Stavlo PL, Libsch KD, Rodeberg DA, Moir CR. Pediatric ileal pouch-anal anastomosis: functional outcomes and quality of life. <i>J Pediatr Surg</i> . 2003 Jun;38(6):935-9.	Populacja - 69% WZJG
Telander R.L, Perrault J. Colectomy with rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis in young patients. Its use for ulcerative colitis and familial polyposis. <i>Archives of Surgery</i> (1981) 116:5 (623-629).	Okres zbierania danych (1977 - 1980)
Telander RL, Spencer M, Perrault J, Telander D, Zinsmeister AR. Long-term follow-up of the ileoanal anastomosis in children and young adults. <i>Surgery</i> . 1990 Oct;108(4):717-23; discussion 723-5.	Okres zbierania danych (1977 - 1989)
Wahbeh G.T, Suskind D.L, Lee S.D, Waldhausen J.T, Murray K.F. The pediatric pouch in inflammatory bowel disease: A primer for the gastroenterologist. <i>Expert Review of Gastroenterology and Hepatology</i> (2013) 7:3 (215-223).	Opracowanie wtórne
Wu X, Mukewar S, Hammel J.P, Remzi F.H, Shen B. Comparable Pouch Retention Rate Between Pediatric and Adult Patients After Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouches. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> (2014) 12:8 (1295-1302).	Populacja - 90% WZJG

19. Spis tabel

Tabela 1 Odnalezione przeglądy systematyczne (Turner 2011, Filippi 2011, Wilson 2010, Qussalah 2010, Buftman 2010).....	17
Tabela 2 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z analizy interwencji - infliksymab.....	23
Tabela 3 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy działań niepożądanych związanych z zabiegiem kolektomii.....	26
Tabela 4 Włączone badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką oraz umiarkowaną do ciężkiej WZJG.....	34
Tabela 5 Publikacje wyłączone.....	36
Tabela 6 Metodyka badań.....	38
Tabela 7 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań.....	46
Tabela 8 Charakterystyka interwencji.....	50
Tabela 9 Analizowane punkty końcowe.....	53
Tabela 10 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Aloi 2015, Turner 2010).....	61
Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej (brak odpowiedzi na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Aloi 2015, Turner 2010).....	62
Tabela 12 Wyniki skuteczności klinicznej (zabieg kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Aloi 2015, Turner 2010).....	62
Tabela 13 Wyniki skuteczności klinicznej (uniknięcie zabiegu kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Aloi 2015).....	63
Tabela 14 Wyniki bezpieczeństwa (zgony). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Aloi 2015, Turner 2010).....	64
Tabela 15 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Turner 2010).....	64
Tabela 16 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Aloi 2015, Turner 2010).....	65
Tabela 17 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie mierzona w skali LCAI). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Fanjiang 2007).....	66
Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Fanjiang 2007).....	67
Tabela 19 Wyniki skuteczności klinicznej (brak odpowiedzi na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Fanjiang 2007).....	68
Tabela 20 Wyniki skuteczności klinicznej (zabieg kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Fanjiang 2007).....	68
Tabela 21 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG (Fanjiang 2007).....	69
Tabela 22 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną – ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	75
Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej (brak odpowiedzi na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną – ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	76

Tabela 24 Wyniki skuteczności klinicznej (remisja kliniczna). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	76
Tabela 25 Wyniki skuteczności klinicznej (remisja kliniczna bez przyjmowania sterydów). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	77
Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej (wygojenie śluzówkowe). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	78
Tabela 27 Wyniki skuteczności klinicznej (zabieg kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	79
Tabela 28 Wyniki bezpieczeństwa (zgony). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	79
Tabela 29 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - postacią WZJG (T72 trial).....	80
Tabela 30 Wyniki bezpieczeństwa (rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	80
Tabela 31 Wyniki bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane ogółem). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	81
Tabela 32 Wyniki bezpieczeństwa (reakcje związane z infuzją). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	82
Tabela 33 Wyniki bezpieczeństwa (zakażenia). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	83
Tabela 34 Wyniki bezpieczeństwa (immunogenność). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (T72 trial).....	84
Tabela 35 Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Mamula 2002/2004, McGinnis 2008, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Kim 2014, Dan Nielsen 2014).....	86
Tabela 36 Wyniki skuteczności klinicznej (remisja choroby). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Kim 2014, Russel 2004, Cucchiara 2008).....	88
Tabela 37 Wyniki skuteczności klinicznej (brak odpowiedzi na leczenie). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Kim 2014, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014).....	89
Tabela 38 Wyniki skuteczności klinicznej (zabieg kolektomii). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Mamula 2002/2004, Russel 2004, McGinnis 2008, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Kim 2014, Dan Nielsen 2014).....	90
Tabela 39 Wyniki bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Dan Nielsen 2014, Mamula 2002/2004, McGinnis 2008, Russel 2004).....	92
Tabela 40 Wyniki bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). INF w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG (Dan Nielsen 2014, Mamula 2002/2004, McGinnis 2008, Russel 2004, Eidelwein 2005, Cucchiara 2008, Kim 2014).....	92
Tabela 41 Włączone badania oceniające komplikacje po kolektomii w leczeniu dzieci i młodzieży z WZJG.....	100
Tabela 42 Metodyka badań obserwacyjnych - zabieg kolektomii.....	103
Tabela 43 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań - komplikacje po kolektomii.....	114
Tabela 44 Charakterystyka interwencji - kolektomia.....	117
Tabela 45 Analizowane punkty końcowe - komplikacje po kolektomii.....	120
Tabela 46 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - wczesne.....	122

Tabela 47 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - wczesne	123
Tabela 48 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - późne	124
Tabela 49 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - późne	124
Tabela 50 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii) - ogółem	125
Tabela 51 Działania niepożądane zgodne z CHPL [33]	130
Tabela 52 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu <i>Remsima</i> ® u dzieci i młodzieży [33]	133
Tabela 53 Przeglądy systematyczne analizujące bezpieczeństwo infliksymabu w leczeniu WZJG u dzieci	134
Tabela 54 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 01.09.2015 r.)	149
Tabela 55 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 01.09.2015 r.)	150
Tabela 56 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 01.09.2015 r.)	151
Tabela 57 CRD (data 01.09.2015 r.)	152
Tabela 58 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 15.09.2015 r.) - kolektomia	153
Tabela 59 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 15.09.2015 r.) - kolektomia	155
Tabela 60 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2015 r.)-kolektomia	157
Tabela 61 CRD (data 11.09.2015 r.)-kolektomia	159
Tabela 62 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 31.08.2015 r.)	160
Tabela 63 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [14]	161
Tabela 64 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (T72) [24]	161
Tabela 65 Ocena badania (Aloi 2015, Turner 2010) za pomocą skali NOS	164
Tabela 66 Ocena badania (Kennedy 2012) za pomocą skali NOS	165
Tabela 67 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)	166
Tabela 68 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Mamula 2002/2004, Russel 2004, Eidelwein 2005, McGinnis 2008, Cucchiara 2008, Dan Nielsen 2014, Kim 2014)	168
Tabela 69 Ocena wiarygodności badań wg NICE zabieg kolektomii	168
Tabela 70 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Turner 2010)	170
Tabela 71 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Aloi 2015)	171
Tabela 72 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Fanjiang 2007)	171
Tabela 73 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (T72 trial)	172
Tabela 74 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Mamula 2002/Mamula 2004)	173
Tabela 75 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Eidelwein 2005)	174
Tabela 76 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Kim 2014)	175
Tabela 77 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Dan Nielsen 2014)	176
Tabela 78 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (McGinnis 2008)	177
Tabela 79 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Russel 2004)	177
Tabela 80 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Cucchiara 2008)	177
Tabela 81 Charakterystyka wyjściowa pacjentów badań obserwacyjnych - kolektomia	178
Tabela 82 Skala PUCAI [43]	180

Tabela 83 Skala aktywności WZJG wg Mayo [44]	182
Tabela 84 Skala aktywności WZJG wg LCAI [30]	183
Tabela 85 Skala aktywności WZJG wg Truelove and Witts [45]	184
Tabela 86 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [2]	186
Tabela 87 Formularz ekstrakcji danych; <i>Data Collection Form (DCF)</i>	188
Tabela 88 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych	189
Tabela 89 Formularz ekstrakcji danych ciągłych	189
Tabela 90 Lista publikacji wykluczonych – zabieg kolektomii	192

20. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011]. <http://handbook.cochrane.org/>.
4. Wnioskowany Program Lekowy: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (projekt programu nadestany przez Zleceniodawcę).

6. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;12(9):1443-51.
7. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated With Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors: Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(9):1318-30.
8. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):440-9.
9. Buitman E, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug; 32 (3):313-23.
10. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Curr Drug Targets*. 2010 Feb;11(2):156-75.
11. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawczenko A, Fell JM, Murphy MS, Beattie RM, Sandhu BK, Mitton SG; IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Casson D, Elawad M, Heuschkel R, Jenkins H, Johnson T, Macdonald S, Murch SH. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Feb;50 Suppl 1:S14-34.
12. Filippi J, Allen PB, Hébuterne X, Peyrin-Biroulet L. Does Anti-TNF Therapy Reduce the Requirement for Surgery in Ulcerative Colitis? A Systematic Review. *Curr Drug Targets*. 2011 Sep;12 (10):1440-7.

14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
15. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.

16. Skala NICE. Quality assessment for Case series.
17. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
18. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses. Lancet.* 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
20. Aloï M, D'Arcangelo G, Capponi M. Managing paediatric acute severe ulcerative colitis according to the 2011 ECCO-ESPGHAN guidelines: Efficacy of infliximab as a rescue therapy. *Dig Liver Dis.* 2015 Jun;47 (6):455-9.
21. Kim JM, Lee YM, Kang B, Choe YH. Clinical course of infliximab treatment in Korean pediatric ulcerative colitis patients: a single center experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014 Mar;17 (1):31-6.
22. Dan-Nielsen S, Wewer V, Paerregaard A. Does infliximab prevent colectomy in acute and chronic active ulcerative colitis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58 (6):768-72.
23. Adedokun OJ, Xu Z, Padgett L, Blank M. Pharmacokinetics of infliximab in children with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Dec;19(13):2753-62.
24. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johans J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;10 (4):391-9.e1.
25. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otley AR, Keljo D, Mamula P, Kugathasan S, Hyams J, Griffiths AM. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138 (7):2282-91.
26. McGinnis JK, Murray KF. Infliximab for ulcerative colitis in children and adolescents. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42 (8):875-9.
27. Cucchiara S, Romeo E, Viola F. Infliximab for pediatric ulcerative colitis: a retrospective Italian multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2008 Jul;40 Suppl 2:S260-4.
28. Fanjiang G, Russell GH, Katz AJ. Short- and long-term response to and weaning from infliximab therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Mar;44 (3):312-7.
29. Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Mar;11(3):213-8.
30. Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Aug;39 (2):166-70.
31. Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, von Allmen D, Baldassano RN. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Mar;38 (3):298-301.
32. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Hurd LB, Piccoli DA, Baldassano RN. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Mar; 34 (3):307-11.
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® (20/04/2015).
34. Alert FDA. Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi) August 2009. Audience: Rheumatologists, gastroenterologists, oncologists, dermatologist. [UPDATED 08/31/2009].
35. FDA Drug Safety Communication: Safety Review update on reports of Hepatosplenic TCell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine. [04/14/2011].

36. Alert FDA. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between July-September 2011.
37. Safety Information > Remicade (Infliximab). Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 2015.
38. FDA Drug Safety Communication: UPDATE on Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers and risk for pediatric malignancy [11.03.2011].
39. REMICADE® (infliximab) for IV Injection. Warnings risk of infections.
40. Remicade (infliximab) for IV Injection Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – November 2009.
41. Safety Update on TNF- α Antagonists: Infliximab and Etanercept.
42. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johans J, Damaraju L, Blank M, Hyams J. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;11 (11):1460-5.
43. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106 (4):574-88.
44. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Dec; 14 (12):1660-6.
45. Ulcerative colitis. Management in adults, children and young people. Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations June 2013. National Clinical Guideline Centre.
46. Leclercq E, Leeflang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr.* 2013 Mar;162 (3):629-634.e2.
47. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis, 24 January 2008. CHMP/EWP/18463/2006 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003266.pdf.
48. Ruemmele Frank M., et al., Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: an evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee, *Gut* 2015; 64:438-446.
49. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johans J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102 (4):794-802.
50. Szycha M., Kierkuś J. Leczenie biologiczne infliksymabem ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. *Pediatrica Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2012, TOM: 14, nr: 2, 83-87.
51. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Tomer G, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jun;105 (6):1430-6.
52. Doğan SE, Şılasko E, Gorfine S, Benkov K, Leleiko N. Restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis utilizing rectal mucosectomy with or without diverting ileostomy. *J Pediatr Surg.* 1999 May;34(5):837-9; discussion 839-40.
53. Gray BW, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD. Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 2012 Jan;47(1):204-8.
54. Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, Shamberger RC, Lillehei CW. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. *J Pediatr Surg.* 2007 Jan;42(1):31-4; discussion 34-5.

55. Kelley-Quon L.I, Tseng C.-H, Jen H.C, Ziring D.A, Shew S.B. Postoperative complications and health care use in children undergoing surgery for ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Surgery* (2012) 47:11 (2063-2070).
56. Linden BC, Bairdain S, Shamberger RC, Zurakowski D, Lillehei CW. Technique of laparoscopic-assisted total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis in children and adolescents: a single center's 8-year experience. *J Pediatr Surg*. 2012 Dec;47(12):2345-8.
57. Mahida JB, Asti L, Deans KJ, Minneci PC, Nwomeh BC. Laparoscopic bowel resection for pediatric inflammatory bowel disease. *J Surg Res*. 2015 Apr 8; 1-7.
58. Markei TA, Lou DC, Pfefferkorn M, Scherer LR 3rd, West K, Rouse T, Engum S, Ladd A, Rescorla FJ, Billmire DF. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. *Surgery*. 2008 Oct;144(4):540-5; discussion 545-7.
59. Mattioli G, Castagnetti M, Gandullia P, Torrente F, Jasonni V, Barabino A.V. Stapled restorative proctocolectomy in children with refractory ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Surgery* 2005;40:11 (1773-1779).
60. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, Gandullia P, Avanzini S, Guida E, Rossi V, Pio L, Disma N, Mameli L, Mirta DR, Montobbio G, Jasonni V. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int*. 2011 Aug;27(8):839-46.
61. Mattioli G, Guida E, Pini-Prato A, Avanzini S, Rossi V, Barabino A, Coran A.G, Jasonni V. Technical considerations in children undergoing laparoscopic ileal-J-pouch anorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Pediatric Surgery International*. 2012;28:4 (351-356).
62. Mattioli G, Barabino A, Aloï M. Paediatric Ulcerative Colitis Surgery: Italian Survey. *J Crohns Colitis*. 2015 Jul;9(7):558-64.
63. Mir SA, Nagy-Szakal D, Smith EO, Giger MA, Kellermayer R. Duration of disease may predict response to infliximab in pediatric ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):248-52.
64. Nagar H, Rabau M. The importance of early surgery in children with ulcerative colitis. *Isr Med Assoc J*. 2000 Aug;2(8):592-4.
65. Politis S.F, Zarroug A.E, Moir C.R, Dean Potter D. Single-incision laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis in children - How does it compare to a laparoscopic-assisted approach? *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques* (2015) 25:2 (167-171).
66. Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. *J Pediatr Surg*. 2002 Jan;37(1):66-70.
67. Sako M, Kimura H, Arai K, Koganei K, Kito F, Sugita A, Fukushima T. Restorative proctocolectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *Surg Today*. 2006;36(2):162-5.
68. Soon IS, deBruyn JC, Hubbard J, Wrobel I, Sauve R, Sigalet DL, Kaplan GG. Rising post-colectomy complications in children with ulcerative colitis despite stable colectomy rates in United States. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov;8(11):1417-26.
69. Uchida K, Araki T, Inoue M, Otake K, Yoshiyama S, Koike Y, Matsushita K, Okita Y, Miki C, Kusunoki M. Poor catch-up growth after proctocolectomy in pediatric patients with ulcerative colitis receiving prolonged steroid therapy. *Pediatric Surgery International* (2010) 26:4 (373-377).
70. Wewer V, Hessefeldt P, Qvist N, Husby S, Paerregaard A. J-pouch ileoanal anastomosis in children and adolescents with ulcerative colitis: functional outcome, satisfaction and impact on social life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb;40(2):189-93
71. Kennedy R, Potter D.D, Moir C, Zarroug A.E, Faubion W, Tung J. Pediatric chronic ulcerative colitis: Does infliximab increase post-ileal pouch anal anastomosis complications? *Journal of Pediatric Surgery* (2012) 47:1 (199-203).

-
72. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Nov;36 (10):922-8.
 73. Schaufler C, Lerer T, Campbell B, Weiss R, Cohen J, Sayej W, Hyams J. Preoperative immunosuppression is not associated with increased postoperative complications following colectomy in children with colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Oct;55(4):421-4.