

**Infliksymbab (Remicade®)  
w leczeniu choroby  
Leśniowskiego-Crohna**

**Analiza kliniczna**

---

Warszawa

luty 2012



**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

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

**Adres do korespondencji:**

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

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

.o.

Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
tel. (48 22) 549 51 00

**Cytowanie:** [REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna. Warszawa, luty 2012.



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>7</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>11</b>
<b>1 CEL RAPORTU</b> .....	<b>13</b>
<b>2 PROBLEM DECYZYJNY</b> .....	<b>14</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>15</b>
3.1 METODY WYSZUKIWANIA BADAŃ WTÓRNYCH .....	15
3.1.1 KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA .....	15
3.1.1.1 KRYTERIA WŁĄCZENIA .....	15
3.1.1.2 KRYTERIA WYKLUCZENIA .....	16
3.1.2 ŹRÓDŁA DANYCH .....	16
3.1.3 OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	17
3.1.4 STRATEGIA EKSTRAKCJI DANYCH .....	17
3.2 METODY WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH .....	18
3.2.1 KRYTERIA WŁĄCZENIA .....	18
3.2.2 ŹRÓDŁA DANYCH .....	18
3.2.3 METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH .....	19
3.2.4 STRATEGIA EKSTRAKCJI DANYCH Z BADAŃ PIERWOTNYCH .....	19
<b>4 WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO</b> .....	<b>20</b>
4.1 RAPORT NICE .....	23
4.1.1 METODYKA .....	23
4.1.2 OCENA WIARYGODNOŚCI .....	23
4.1.3 BADANIA PIERWOTNE ZAKWALIFIKOWANE DO PRZEGLĄDU .....	26
4.1.4 AKTUALIZACJA WYSZUKIWANIA RAPORTU NICE .....	27
4.1.4.1 WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH .....	27
4.1.4.2 METODYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH .....	27
4.1.5 OCENA SKUTECZNOŚCI .....	30
4.1.5.1 INDUKCYJNA FAZA LECZENIA .....	30
4.1.5.2 PODTRZYMUJĄCA FAZA LECZENIA .....	32

---

4.1.5.3	POPULACJA CHORYCH Z PRZETOKAMI.....	33
4.1.5.4	POPULACJA CHORYCH $\leq$ 18 ROKU ŻYCIA.....	35
4.1.6	OCENA BEZPIECZEŃSTWA.....	36
4.2	POZOSTAŁE WTÓRNE DOWODY NAUKOWE.....	38
4.2.1	METODYKA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	38
4.2.2	OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	44
4.2.3	ZESTAWIENIE WYNIKÓW.....	50
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>57</b>
6.1	DOSTĘPNE DANE I ZASTOSOWANE METODY.....	57
6.2	WYNIKI INNYCH ANALIZ.....	63
<b>7</b>	<b>PODSUMOWANIE WYNIKÓW.....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>71</b>
9.1	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ WTÓRNYCH.....	71
9.2	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH.....	79
9.3	OCENA JAKOŚCI BADANIA KLINICZNEGO WG JADAD I WSP.....	84
9.4	OPIS SKALI CDAI.....	85
9.5	SPIS OPRACOWAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU.....	86
9.6	SPIS OPRACOWAŃ WYKLUCZONYCH Z PRZEGLĄDU.....	88
9.7	OCENA JAKOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU NICE.....	92
9.8	ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA WG NICE.....	95
9.9	FORMULARZE EKSTRAKЦИИ DANYCH.....	97
	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>99</b>
	<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>101</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>102</b>

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy była ocena korzyści klinicznych, profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu (Remicade®, MSD) w leczeniu chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków w porównaniu z adalimumabem (Humira®; w przypadku dorosłych chorych) lub placebo (w przypadku chorych w wieku od 6 do 17 lat).

Wybór komparatorów podyktowany był aktualnymi wytycznymi leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, zarejestrowanymi wskazaniami leków z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ) oraz stosowanym w Polsce programem terapeutycznym.

### Metody

Ze względu na dostępność infliksymabu w ramach istniejącego programu terapeutycznego, rozpoznaną skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych (dużą liczbę odnalezionych pierwotnych badań klinicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego) oraz dużą liczbę aktualnych opracowań wtórnych (w tym opracowanie NICE z 2011 roku), analizę kliniczną w ramach oceny technologii medycznych stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oparto na opracowaniach wtórnych oraz ich aktualizacji o wyniki badań klinicznych opublikowanych w późniejszym terminie.

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd systematyczny opracowań wtórnych. W kolejnym kroku poszukiwano badań pierwotnych, nieuwzględnionych w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających wcześniej zdefiniowane kryteria, odrębnie dla badań wtórnych i pierwotnych.

### Wyniki

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 12 publikacji wtórnych. Do analizy wybrano raport HTA przygotowany na potrzeby NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), będący elementem rekomendacji odnośnie efektywności klinicznej i kosztowej infliksymabu i adalimumabu w umiarkowanej i ciężkiej chorobie Crohna, z uwzględnieniem populacji chorych z przetokami oraz populacji dzieci. Strategia wyszukiwania badań w raporcie NICE była ograniczona do maja 2007. W procesie aktualizacji raportu NICE odnaleziono jedno randomizowane badanie kontrolowane dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu dzieci z chorobą Crohna. Wyniki pozostałych opracowań wtórnych przedstawiono osobno, uwzględniając ogólne informacje odnośnie metodyki i uzyskanych wyników.

W procesie wyszukiwania badań pierwotnych, obejmującym raport NICE oraz jego aktualizację, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab oraz adalimumab. Zgodnie z Wytycznymi AOTM, zalecanym rozwiązaniem w takich przypadkach jest analiza pośrednia przez wspólny komparator. Jednak z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności między badaniami, uznano, że przeprowadzenie zarówno metaanalizy wyników badań oceniających tę samą

---

interwencję, jak również analizy pośredniej porównującej infliksymab i adalimumab, obarczone jest zbyt wysokim ryzykiem błędu. Z tego powodu wyniki przedstawiono osobno dla każdego z 11 odnalezionych badań pierwotnych, z podziałem na interwencje oraz populacje chorych, a następnie dokonano jakościowego porównania wyników.

Analizę skuteczności przeprowadzono tylko dla dawek zarejestrowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Programie Leczenia Choroby Leśniowskiego-Crohna. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki również dla dawek nie zarejestrowanych.

### **Populacja pacjentów bez przetok**

Badania z udziałem pacjentów z chorobą Crohna bez przetok podzielono na dwie grupy, w zależności od fazy leczenia: inicjującej lub podtrzymującej.

Do analizy w leczeniu inicjującym włączono trzy wieloośrodkowe, randomizowane badania kontrolowane. W jednym z nich oceniano infliksymab, w dwóch pozostałych – adalimumab. Analizą objęto łącznie 527 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 4 tygodnie. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz odpowiedzi na leczenie wg CDAI (CDAI 70) było istotnie wyższe w populacji chorych stosujących leki anty-TNF niż w populacji pacjentów otrzymujących placebo. Zarówno leczenie infliksymabem, jak i adalimumabem wiązało się z istotnie statystyczną poprawą jakości życia pacjentów.

Ocenę skuteczności w leczeniu podtrzymującym przeprowadzono w oparciu o trzy wieloośrodkowe randomizowane badania kontrolowane. Podobnie jak w fazie inicjującej, infliksymab oceniano w jednym z badań. Analizą objęto 601 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 54-56 tygodni. Remisję oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70) znamienne częściej stwierdzano u pacjentów leczonych infliksymabem lub adalimumabem niż wśród otrzymujących placebo. Istotną poprawę jakości życia odnotowano w populacji chorych leczonych aktywnie.

### **Populacja pacjentów z przetokami**

Pacjenci z chorobą Crohna i towarzyszącymi jej przetokami byli uczestnikami badań oceniających infliksymab. Nie odnaleziono badań oceniających adalimumab w tej populacji chorych.

Do analizy włączono dwa wieloośrodkowe badania RCT, jedno w inicjującej fazie leczenia (18 tygodni) oraz jedno w fazie podtrzymującej (54 tygodnie). Wielkość ocenianej populacji wyniosła 257 pacjentów. Prawdopodobieństwo całkowitej lub częściowej redukcji liczby przetok było istotnie wyższe w przypadku stosowania infliksymabu niż w przypadku placebo. W trakcie leczenia infliksymabem odnotowano również istotną poprawę, mierzoną w skali CDAI oraz PDAI, jak również poprawę jakości życia pacjentów.

### **Populacja dzieci**

Analizę w populacji chorych w przedziale wiekowym 6-17 lat przeprowadzono na podstawie trzech badań RCT. W żadnym z badań nie zastosowano porównania z placebo, wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab, z uwzględnieniem różnych schematów dawkowania. Nie odnaleziono badań oceniających adalimumab w populacji dzieci z chorobą Crohna.

Analizą objęto 77 pacjentów, okres obserwacji wyniósł od 12 tygodni (inicjująca faza leczenia) do 60 tygodni (podtrzymująca faza leczenia). Większość pacjentów w fazie podtrzymującej



uzyskało remisję oraz odpowiedź na leczenie, mierzoną w skali PCDAI. W fazie indukcyjnej odpowiedź na leczenie wystąpiła u 43 % pacjentów, natomiast remisja – u 14%.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Częstość działań niepożądanych była porównywalna między infliksymabem i adalimumabem. Obie interwencje charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa zbliżony do wyników uzyskanych w grupach placebo.

### **Wnioski**

Dowody z badań przeprowadzonych w indukcyjnej i podtrzymującej terapii choroby Crohna z zastosowaniem infliksymabu i adalimumabu wskazują na statystycznie istotną korzyść kliniczną w postaci remisji choroby oraz poprawy ocenianej za pomocą CDAI. Oba leki wykazują podobną skuteczność kliniczną. W populacji chorych ze współwystępującymi przetokami leczenie infliksymabem prowadzi do zmniejszenia liczby przetok lub całkowitej redukcji przetok. W populacji dzieci z chorobą Crohna u ponad połowy pacjentów wystąpiła remisja lub odpowiedź na leczenie, jednak brak grup kontrolnych uniemożliwia pełne wnioskowanie na temat skuteczności terapii anty-TNF w tej grupie chorych.

**Słowa kluczowe:** infliksymab, adalimumab, choroba Crohna, analiza kliniczna



## SKRÓTY I AKRONIMY

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
ADA	adalimumab
bd	brak danych
CD	choroba Crohna (ang. <i>Crohn's disease</i> )
CDAI	wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> )
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
GKS	glikokortykosteroidy
HBI	<i>Harvey-Bradshaw Index</i>
IFX	infliksymab
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
iv	dożylnie (łac. <i>intravenosa</i> )
mc	masa ciała
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
ND	nie dotyczy
NR	nie raportowano
OB	odczyn biernackiego
p	poziom istotności statystycznej
PCDAI	pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> )
PDAI	wskaźnik aktywności okołoodbytniczej choroby Crohna (ang. <i>Perianal Crohn's Disease Activity Index</i> )
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

---

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
sc	podskórnice (łac. <i>subcutanae</i> )
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZN	zdarzenia niepożądane

## 1 CEL RAPORTU

Celem analizy była ocena korzyści klinicznych, profilu bezpieczeństwa oraz następstw ekonomicznych stosowania infliksymabu (Remicade®, MSD) w leczeniu chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków w porównaniu z adalimumabem (Humira®; w przypadku dorosłych chorych) lub placebo (w przypadku chorych w wieku od 6 do 17 lat).

Wybór komparatorów podyktowany był aktualnymi wytycznymi leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, zarejestrowanymi wskazaniem leków z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ) oraz stosowanym w Polsce programem terapeutycznym.

Ze względu na dostępność infliksymabu w ramach istniejącego programu terapeutycznego, rozpoznaną skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych (dużą liczbę odnalezionych pierwotnych badań klinicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego) oraz dużą liczbę aktualnych opracowań wtórnych (w tym opracowanie NICE z 2011 roku), analizę kliniczną w ramach oceny technologii medycznych stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oparto na opracowaniach wtórnych.

## 2 PROBLEM DECYZYJNY

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

[REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2011.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu wg schematu PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"><li>dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;</li><li>dorośli chorzy z czynną postacią choroby Crohna z przetokami, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne)</li><li>chorzy w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li></ul>
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"><li>infliksymab (Remicade®, MSD)</li></ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>adalimumab (Humira®, Abbott) – w przypadku dorosłych,</li><li>placebo – w przypadku chorych w wieku od 6 do 17 lat.</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>remisja choroby,</li><li>odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 70</math> pkt.,</li><li>jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ),</li></ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>zdarzenia niepożądane,</li><li>zgony.</li></ul>
Rodzaj badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>przeglądy systematyczne</li><li>badania RCT opublikowane po dacie publikacji przeglądów systematycznych.</li></ul>

### 3 METODYKA

Ze względu na dostępność infliksymabu w ramach istniejącego programu terapeutycznego, rozpoznaną skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych (dużą liczbę odnalezionych pierwotnych badań klinicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego) oraz dużą liczbę aktualnych opracowań wtórnych, analizę kliniczną w ramach oceny technologii medycznych stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oparto na opracowaniach wtórnych oraz ich aktualizacji o wyniki badań klinicznych opublikowanych w późniejszym terminie.

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd systematyczny opracowań wtórnych. W kolejnym kroku poszukiwano badań pierwotnych, nieuwzględnionych w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu przeprowadzono na podstawie wyników raportu HTA przygotowanego na potrzeby NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)<sup>1</sup> oraz jego aktualizacji. O wyborze opracowania zadecydowała z jednej strony wysoka jakość przeglądu, z drugiej - zgodność z populacją docelową niniejszego problemu decyzyjnego, tj.: umiarkowana do ciężkiej postać choroby Crohna ( $\geq 220$  pkt. w CDAI) w populacji dorosłych oraz dzieci (6-17 r.ż.), u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków.

#### 3.1 Metody wyszukiwania badań wtórnych

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań wtórnych, w których porównywano infliksymab z adalimumabem (w przypadku dorosłych chorych) lub placebo (w przypadku chorych w wieku od 6 do 17 lat) w leczeniu chorych z czynną chorobą Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków.

##### 3.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

###### 3.1.1.1 Kryteria włączenia

Do analizy efektywności klinicznej włączono opracowania wtórne, które zostały określone jako:

- przeglądy systematyczne (co najmniej 2 autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych),
- raporty HTA,

Przegląd ograniczono do artykułów opublikowanych od 2005 roku.

---

### 3.1.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- brak cech przeglądu systematycznego,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- opracowania dostępne jedynie w postaci abstraktu,
- opracowania dotyczące II linii leczenia lekami biologicznymi (zgodnie z programem terapeutycznym),<sup>2</sup>
- opracowania oceniające jedynie skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (bez porównania z infliksymabem).

### 3.1.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem przeglądów systematycznych:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 7 grudnia 2011 r.,
- EMBASE (Biomedical Answers) z datą odcięcia 9 grudnia 2011 r.,
- *The Cochrane Library* z data odcięcia 7 grudnia 2011 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 7 grudnia 2011 r.

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

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

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania opracowań wtórnych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie odpowiednie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Biomedical Answers), *The Cochrane Library* oraz CRD. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie 9.1.

W procesie wyszukiwania opracowań wtórnych zastosowano filtry zalecane przez *Cochrane Handbook*.<sup>3,4</sup>

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do poszukiwanych punktów końcowych. Dodatkowo, poza chorobą Crohna, zastosowano także zapytania dotyczące chorób





---

## 3.2 Metody wyszukiwania badań pierwotnych

Wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono celem aktualizacji raportu NICE. Poszukiwano badań opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania w raporcie NICE, wyszukiwanie przeprowadzono w przedziale czasowym od roku 2007 do 20 stycznia 2012 roku.

### 3.2.1 Kryteria włączenia

Kryteria włączenia przyjęto za autorami raportu NICE:

- *populacja*: dorośli ( $\geq 18$  r.ż.) i dzieci (6-17 lat) z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią choroby Crohna, nietolerujący lub nieskutecznie leczeni terapią standardową; dorośli ( $\geq 18$  r.ż.) z chorobą Crohna z przetokami, nietolerujący lub nieskutecznie leczeni terapią standardową;
- *interwencja*: infliksymab lub adalimumab (w dawkach zarejestrowanych lub obowiązujących w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna)\*;
- *komparator*: leczenie standardowe (również brak leczenia) bez inhibitorów TNF- $\alpha$  placebo, dieta, kortykosteroidy, metotreksat, aminosalicylany, azatiopryna, metronidazol lub leczenie chirurgiczne; adalimumab lub infliksymab porównywane ze sobą;
- *punkty końcowe*: co najmniej jedno z następujących: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, aktywność choroby (remisja, odpowiedź na leczenie, pogorszenie objawów, zmiany we wskaźnikach monitorujących aktywność choroby, liczba przetok); konieczność operacji, częstość hospitalizacji, działania niepożądane;
- *rodzaj badania*: randomizowane badania kontrolowane.

### 3.2.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem badań pierwotnych:

- MEDLINE (Ovid): 2007 – 19.01.2012,
- MEDLINE in Process (Ovid): 2007 – 20.01.2012,
- EMBASE (Embase.com): 2007 – 19.01.2012,
- Cochrane Library: 2007 – 20.01.2012.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,

---

\* Kryterium zmodyfikowane na potrzeby analizowanego problemu klinicznego; w raporcie NICE uwzględniano wszystkie dawki ocenianych interwencji.

- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono z zastosowaniem strategii przedstawionej w raporcie NICE. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach zamieszczono w Aneksie 9.2.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

### 3.2.3 Metody oceny wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz Aneks 9.3).<sup>8</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku.<sup>9</sup>

### 3.2.4 Strategia ekstrakcji danych z badań pierwotnych

Dane były ekstrahowane z badań pierwotnych przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Ekstrahowano następujące dane:

- kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

Dane liczbowe prezentowano za pierwotnymi publikacjami. W przypadku zmiennych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci odsetka pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy. W przypadku danych ciągłych, wyniki przedstawiano w postaci wartości końcowej lub zmiany w stosunku do wartości wejściowej.

---

## 4 WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W pierwszym etapie wyszukiwania, zidentyfikowane publikacje były oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Zidentyfikowano 35 opracowań wtórnych oraz 17 badań pierwotnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji opisanymi w rozdz. 3.1.1 oraz 3.2.1. Diagram wg QUOROM,<sup>10</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych oraz pierwotnych, przedstawiono na Ryc. 1 oraz Ryc. 2.

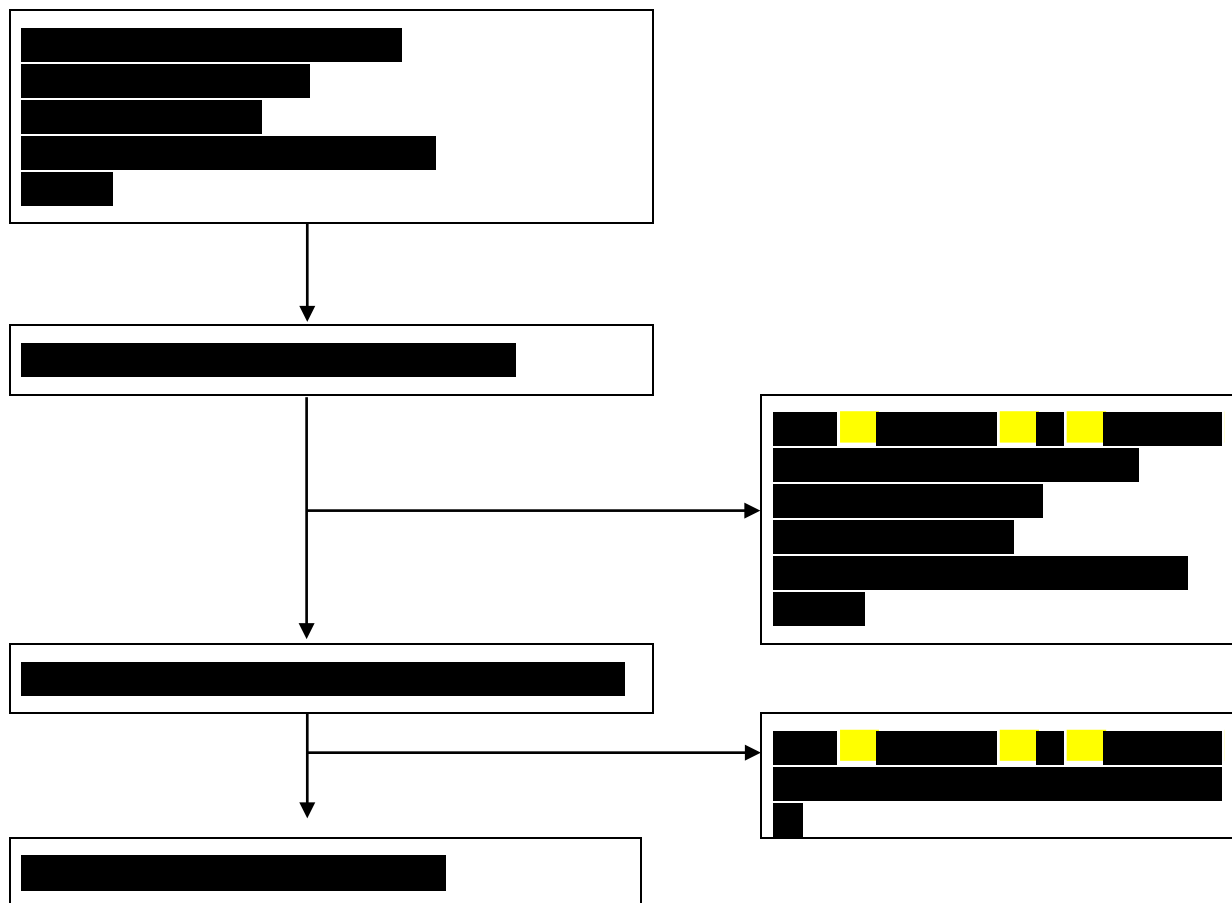
Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 12 opracowań wtórnych oraz 1 badanie RCT, będące aktualizacją wyników opracowań wtórnych. Wśród opracowań wtórnych zidentyfikowano 2 raporty HTA, w tym raport NICE, który zostanie szerzej omówiony oraz zaktualizowany, ze względu na dużą wiarygodność i zgodność z problemem decyzyjnym.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

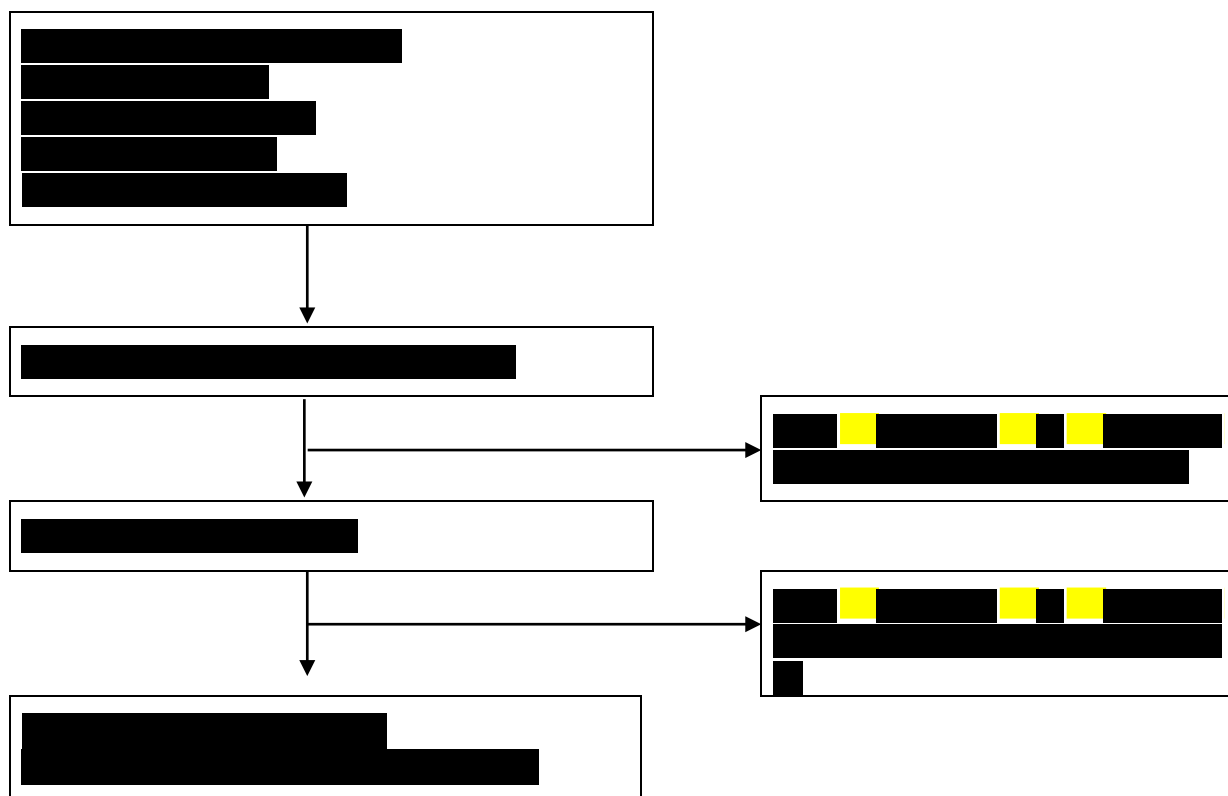
Listę publikacji wtórnych i pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 9.5.

Listę publikacji wtórnych i pierwotnych wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 1.1.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM<sup>10</sup>).



Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, w ramach aktualizacji raportu NICE (diagram QUOROM<sup>10</sup>).



## 4.1 Raport NICE

### 4.1.1 Metodyka

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano raport HTA, Dretzke 2011, opracowany przez NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), opublikowany w lutym 2011 roku.<sup>1</sup>

Celem raportu Dretzke 2011 była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów efektywności infliksymabu i adalimumabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Crohna, w populacji dzieci i osób dorosłych, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub było nietolerowane.

Opracowanie Dretzke 2011 jest aktualizacją raportu Clark 2003<sup>11</sup> oceniającego efektywność kliniczną i kosztową infliksymabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Crohna w populacji osób dorosłych, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub było nietolerowane.

Charakterystykę badania Dretzke 2011, z uwzględnieniem celu badania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań pierwotnych do opracowania, przedstawiono w Tab. 2.

### 4.1.2 Ocena wiarygodności

Jakość i wiarygodność analizy Dretzke 2011 oceniano na podstawie następujących kryteriów:

- przeszukanych baz danych i daty odcięcia;
- przedstawienia strategii wyszukiwania badań pierwotnych;
- liczby badaczy prowadzących wyszukiwanie badań;
- opisu etapów selekcji badań;
- sposobu porównania interwencji/przedstawienia wyników badań pierwotnych.

Dodatkowo zebrano również informacje dotyczące sponsorów badań wtórnych oraz liczby włączonych do opracowań badań pierwotnych. Informacje przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 2. Charakterystyka badania Dretzke 2011.

Badanie	Cel badania	Populacja	Kryteria włączenia badań do opracowania		
			Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Dretzke 2011</b>	ocena skuteczności i kosztów-efektywności infliksymabu i adalimumabu w leczeniu choroby Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli (<math>\geq 18</math> lat) i dzieci (6-17 lat) z umiarkowaną do ciężkiej* czynną postacią choroby Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków;</li> <li>• dorośli (<math>\geq 18</math> lat) z chorobą Crohna z przetokami oporni na dotychczas stosowane leczenie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IFX</b> (dowolna dawka/schemat podawania);</li> <li>• <b>ADA</b> (dowolna dawka/schemat podawania).**</li> </ul>	RCT	co najmniej jeden z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• aktywność choroby (remisja, odpowiedź na leczenie, nawrót, zmiana wskaźnika aktywności choroby, liczba przetok dla choroby z przetokami);</li> <li>• konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego;</li> <li>• częstość hospitalizacji;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

\* chorzy z wynikiem CDAI $\geq 220$  lub opisani przez autorów badania jako chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna;

\*\* jako komparator dla wymienionych interwencji przyjęto konwencjonalne leczenie bez inhibitorów TNF- $\alpha$  (w tym brak leczenia, placebo, interwencja dietetyczna, leczenie aminosalicylanami, metotreksatem, kortykosteroidami [prednizolon, budezonid, hydrokortyzon], azatiopryną, metronidazolem lub interwencja chirurgiczna), poszukiwano również badań porównujących infliksymab z adalimumabem oraz porównujących różne dawki/schematy podawania tych leków;



Tab. 3. Ocena wiarygodności badania Dretzke 2011.

Badanie	Sponsor badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań	Wyszukiwane badania przeprowadzone przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Porównanie interwencji (IFX vs ADA)/przedstawienie wyników badań (IFX, ADA)
<b>Dretzke 2011</b>	<i>Health Technology Assessment programme</i> w imieniu NICE	czerwiec 2007: • <i>Cochrane Library</i> (Issue 2); • MEDLINE (od 2000); • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations; • EMBASE (od 2000).	przedstawiona pełna strategia wyszukiwania	tak	tak	11 badań RCT: • <u>dla infliksymabu</u> : Targan 1997 (D'Haens 1999); Rutgeerts 1999; ACCENT I (Rutgeerts 2004, Hanauer 2002); Present 1999; ACCENT II (Sands 2004); Baldassano 2003; REACH (Hyams 2007); • <u>dla adalimumabu</u> : CLASSIC I (Hanauer 2006); GAIN (Sandborn 2007a); CLASSIC II (Sandborn 2007b); CHARM (Colombel 2007).	jakościowe/iłościewe

IFX – infliksymab; ADA – adalimumab; CD – choroba Crohna (ang. *Crohn's disease*).

### 4.1.3 Badania pierwotne zakwalifikowane do przeglądu

W analizie Dretzke 2011 uwzględniono 11 randomizowanych badań kontrolnych. Wszystkie badania rekrutowały pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna, definiowaną jako wynik w skali CDAI w przedziale 220-450 lub 220-400.

Badania podzielono na grupy, w zależności od fazy leczenia (indukcyjna lub podtrzymująca), populacji (dzieci lub dorośli), postaci choroby (bez przetok/przeważnie bez przetok lub z przetokami) oraz przyjmowanego leczenia (infiksymab lub adalimumab; Tab. 4).

Wszystkie badania były międzynarodowymi kontrolowanymi próbami z randomizacją, w całości lub częściowo sponsorowanymi przez producenta. W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie, a ich jakość wewnętrzną wg Jadad oceniono wysoko, średnio na 4,7 pkt. (przy maksymalnej ocenie równej 5 pkt.). Wyjątkiem są badania w populacji dzieci, w których nie stosowano podwójnego zaślepienia, co tym samym obniżyło ich wiarygodność wewnętrzną (Aneks 9.7).

Tab. 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy Dretzke 2011.

Faza leczenia	Interwencja	Dorośli		Dzieci
		bez/przeważnie bez przetok	z przetokami	
indukcyjna	IFX	Targan 1997 <sup>12</sup>	Present 1999 <sup>13</sup>	Baldassano 2003 <sup>14</sup>
	ADA	CLASSIC I <sup>15</sup> GAIN <sup>16</sup>	–	–
podtrzymująca	IFX	Rutgeerts 1999 <sup>17</sup> ACCENT I <sup>18,19</sup>	ACCENT II <sup>20</sup>	REACH <sup>21</sup>
	ADA	CLASSIC II <sup>22</sup> CHARM <sup>23</sup>	–	–

W dziewięciu, spośród jedenastu włączonych badań pierwotnych, porównywano infliksymab lub adalimumab z placebo.<sup>12,13,15-18,20,22,23</sup> Dwa badania porównują różne dawki infliksymabu w populacji dzieci.<sup>14,21</sup> Dwa kolejne badania przeprowadzono w populacji chorych z przetokami.<sup>13,20</sup> Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem.

Najczęściej stosowane punkty końcowe w ocenie skuteczności opierały się na skali CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*; Aneks 1.1).<sup>24</sup> Wyniki przedstawiano w postaci danych ciągłych (średnia/mediana) lub danych dychotomicznych tj.:

- CDAI 70 – odpowiedź na leczenie definiowane jako, redukcja w skali CDAI o  $\geq 70$  pkt., względem wartości wejściowych;
- remisja – wartość w skali CDAI poniżej 150 pkt.;
- wartość końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej w skali CDAI.

Heterogeniczność kliniczna włączonych badań lub dowody pochodzące tylko z jednego badania uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy. Niejednorodność w zakresie charakterystyki populacji, stosowanych komparatorów, jak również pod względem metodyki poszczególnych badań, uniemożliwiła pośrednie porównanie infliksymabu i adalimumabu. Wobec powyższego wyniki przedstawiono odrębnie dla każdego badania za wyjątkiem analizy bezpieczeństwa.

#### **4.1.4 Aktualizacja wyszukiwania raportu NICE**

##### **4.1.4.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury (od 2007 roku do 20.01.2012) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające ww. kryteria włączenia – Ruemmele 2009.<sup>25</sup> Badanie przeprowadzono w populacji dzieci z chorobą Crohna.

##### **4.1.4.2 Metodyka badań włączonych**

Badanie Ruemmele 2009 opisano jako wieloośrodkowe badanie randomizowane z grupą kontrolną, bez podwójnego zaślepienia (Tab. 5). Jakość próby oceniono na 3 pkt. w skali Jadad (Tab. 6). W ocenie brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania (Aneks 9.3). Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Do badania Ruemmele 2009 włączono pacjentów między 7-17 rokiem życia, u których stwierdzono chorobę Crohna w postaci ciężkiej lub umiarkowanej (Harvey-Bradshaw Index, HBI  $\geq 5$ ; OB  $> 20$  mm/h), choroba z lub bez przetok, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie skojarzone immunosupresantami (azatiopryna/metotreksat) i kortykosteroidami. Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem lub innym lekiem z grupy anty-TNF nie byli włączani do badania. Innymi kryteriami wyłączenia były zakażenia HIV lub HBV.

Średni wiek pacjentów wyniósł 13,9 ( $\pm 2,2$ ) lat. Ponad połowę pacjentów stanowili chłopcy (55%). U 13 (33%) pacjentów stwierdzono współwystępowanie przetok.

---

Wszyscy, za wyjątkiem czterech pacjentów, otrzymywali steroidy, 36 (90%) pacjentów stosowało azatioprynę, 3 (8%) – metotreksat oraz 1 (3%) – merkaptopurynę.

Próba Reummele 2009 składała się z dwóch faz: inicjującej i podtrzymującej (Tab. 5). W pierwszym etapie wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab w trzech dawkach po 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. Chorzy, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (HBI < 5, ESR < 20mm/h i/lub zamknięcie przetok lub całkowite odstawienie steroidów) byli losowo przydzielani do jednej z dwóch grup w 10. tygodniu leczenia. W pierwszej grupie pacjenci otrzymywali IFX w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni, co odpowiada zarejestrowanemu schematowi. Pacjenci przypisani do drugiej grupy otrzymywali infliksymab w razie pogorszenia objawów choroby.

Punktami ocenianymi w badaniu Reummele 2009 były (m.in.):

- remisja (wskaźnik HBI < 5),
- pogorszenie objawów,
- działania niepożądane.

Częstości działań niepożądanych przedstawiono łącznie dla obu grup, co uniemożliwiało przeprowadzenie porównania między grupami.

**Tab. 5. Charakterystyka badania Ruemmele 2009.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji [tygodnie]	Populacja	Rodzaj interwencji N	Porównanie N	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Ruemmele 2009	11 Francja, Belgia	40	60	pacjenci (6-17 lat) z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna	faza inicjująca: IFX 5 mg/kg (tydz. 0., 2. i 6.) faza podtrzymująca: Gr. A: IFX 5mg/kg (co 8 tyg.) N = 18	faza inicjująca: IFX 5 mg/kg (tydz. 0., 2. i 6.) Gr. B: IFX 5mg/kg (w razie pogorszenia) N = 13	bd	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, bez podwójnego zaślepienia	IIA

\*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)9

**Tab. 6. Ocena jakości badania Ruemmele 2009, według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.**

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Ruemmele 2009	wieloośrodkowe, badanie RCT, <i>open-label</i>	2	0	1	3	37 (92,5)	IIA	bd	ITT	Schering Plough

---

#### 4.1.5 Ocena skuteczności

Autorzy raportu Dretzke 2011 przeprowadzili analizę skuteczności z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

- 1) badania w indukcyjnej fazie leczenia, w populacji osób dorosłych z chorobą Crohna z przetokami lub bez/przeważnie bez przetok;
- 2) badania w podtrzymującej fazie leczenia, w populacji osób dorosłych z chorobą Crohna z przetokami lub bez/przeważnie bez przetok;
- 3) badania wyłącznie w populacji chorych z przetokami;
- 4) badania w populacji dzieci.

##### 4.1.5.1 Indukcyjna faza leczenia

Badania w fazie indukcyjnej obejmowały populację dorosłych pacjentów z chorobą Crohna bez przetok lub przeważającej części bez przetok. W jednym, spośród trzech włączonych badań, porównywano infliksymab z placebo (Targan 1997<sup>12</sup>), w dwóch kolejnych - adalimumab z placebo (CLASSIC I<sup>15</sup>, GAIN<sup>16</sup>).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy skuteczności infliksymabu i adalimumabu w porównaniu z placebo wg Dretzke *et al.* Przedstawione rezultaty dotyczą zarejestrowanych dawek leków stosowanych w terapii inicjującej:

- infliksymab: pierwsza dawka wynosi 5 mg/kg mc, dwie kolejne dawki (tydzień 2. i 6.) – 5 mg/kg mc;<sup>26</sup>
- adalimumab: pierwsza dawka wynosi 160 mg/kg mc, kolejna (tydzień 2.) – 80 mg/kg mc oraz trzecia – 40 mg/kg mc (podawana co 2. tydzień do 12. tygodnia leczenia).<sup>2</sup>

W ocenie skuteczności zastosowano dwie skale: CDAI (patrz: Aneks 9.4) oraz IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*). Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Kwestionariusz składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny: objawy jelitowe, objawy pozajelitowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Oceny jakości życia dokonuje się na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie, dlatego im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej.<sup>24,27</sup>

**Tab. 7. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w indukcyjnej fazie leczenia.**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja	Miara efektu	Wynik	p
<b>REMISJA</b>					
Targan 1997	4	IFX	RR (95% CI)	12,04 (1,70; 85,44)	0,013
		IFX	RD (95% CI)	0,44 (0,24; 0,65)	< 0,001
CLASSIC I	4	ADA	RR (95% CI)	2,92 (1,48; 5,78)	0,0021
		ADA	RD (95% CI)	0,23 (0,10; 0,36)	0,0005
GAIN	4	ADA	RR (95% CI)	2,96 (1,59; 5,51)	0,0006
		ADA	RD (95% CI)	0,14 (0,07; 0,22)	0,0002
<b>CDAI 100</b>					
CLASSIC I	4	ADA	RR (95% CI)	1,95 (1,24; 3,05)	0,0036
		ADA	RD (95% CI)	0,24 (0,09; 0,39)	0,0015
GAIN	4	ADA	RR (95% CI)	1,55 (1,12; 2,16)	0,009
		ADA	RD (95% CI)	0,14 (0,04; 0,24)	0,007
<b>CDAI 70</b>					
Targan 1997	4	IFX	RR (95% CI)	5,09 (2,04; 12,73)	< 0,001
		IFX	RD (95% CI)	0,65 (0,45; 0,86)	< 0,001
CLASSIC I	4	ADA	RR (95% CI)	1,62 (1,14; 2,31)	0,0073
		ADA	RD (95% CI)	0,23 (0,07; 0,38)	0,004
GAIN	4	ADA	RR (95% CI)	1,53 (1,18; 1,98)	0,0014
		ADA	RD (95% CI)	0,18 (0,07; 0,28)	0,001
<b>CDAI średnia końcowa</b>					
Targan 1997	4	IFX	MD (95% CI)	-105 (-148,07; -61,93)*	< 0,00001
CLASSIC I	4	ADA	MD (95% CI)	-47 (bd)	< 0,001
GAIN	4	ADA	MD (95% CI)	-38 (bd)	bd
<b>IBDQ**_średnia końcowa</b>					
Targan 1997	4	IFX	MD (95% CI)	35,00 (17,54; 52,46)*	< 0,0001
CLASSIC I	4	ADA	MD (95% CI)	11 (bd)	< 0,05
GAIN	4	ADA	MD (95% CI)	11 (bd)	< 0,001

\* CI oraz p policzone przez autorów niniejszego opracowania

\*\* IBDQ -

We wszystkich analizowanych punktach końcowych, zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazywał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu do placebo.

Wg Dretzke *et al.* różnice w charakterystyce populacji oraz metodyce badań uniemożliwiły bezpośrednie porównanie leków. Autorzy wskazali na następujące rozbieżności;

- 1) populacja w badaniu Targan 1997, w przeciwieństwie do badanie GAIN, obejmowała pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii anty-TNF;

- 2) heterogeniczność grup placebo – w badaniu Targan 1997 w grupie placebo wskaźnik remisji oraz CDAI 70 były niskie, w porównaniu z grupami placebo w badaniach adalimumabu, wskazując tym samym na prawdopodobne różnice między grupami kontrolnymi.

#### 4.1.5.2 Podtrzymująca faza leczenia

Badania w fazie podtrzymującej obejmowały populację dorosłych pacjentów z chorobą Crohna bez przetok lub przeważającej części bez przetok. W dwóch, spośród czterech włączonych badań, porównywano infliksymab z placebo (Rutgreerts 1999<sup>17</sup>, ACCENT I<sup>18,19</sup>), w dwóch kolejnych - adalimumab z placebo (CLASSIC II<sup>22</sup>, CHARM<sup>23</sup>).

We wszystkich badaniach pacjenci otrzymywali krótkookresową terapię indukcyjną anti-TNF, a następnie przechodzili do fazy długookresowego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem anti-TNF lub placebo.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy skuteczności infliksymabu i adalimumabu w porównaniu z placebo wg Detzke *et al.* Przedstawione rezultaty dotyczą zarejestrowanych dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej:

- infliksymab: 5 mg/kg mc co 8 tygodni;
- adalimumab: 40 mg/kg mc co 2 tygodnie.

W badaniu Rutgreerts 1999 dawkowanie infliksymabu nie zgadzało się z wyżej przedstawionym, dlatego nie zostało uwzględnione w niniejszym raporcie.

W ocenie skuteczności zastosowano dwie skale: CDAI (patrz: Aneks 9.4) oraz IBDQ (patrz: rozdz. 4.1.5.1).

**Tab. 8. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia.**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja	Miara efektu	Wynik	p
<b>REMISJA</b>					
ACCENT I	54	IFX	RR (95% CI)	2,08 (1,19; 3,61)	bd
		IFX	RD (95% CI)	0,15 (0,04; 0,25)	bd
CHARM	56	ADA	RR (95% CI)	3,06 (1,94; 4,84)	< 0,0001
		ADA	RD (95% CI)	0,24 (0,16; 0,33)	< 0,0002
CLASSIC II	56	ADA	RR (95% CI)	1,78 (1,01; 3,13)	
		ADA	RD (95% CI)	0,35 (0,05; 0,64)	
<b>CDAI 100</b>					
CHARM	56	ADA	RR (95% CI)	2,51 (1,71; 3,67)*	< 0,0001*
		ADA	RD (95% CI)	0,25 (0,16; 0,34)*	< 0,0001*
CLASSIC II	56	ADA	RR (95% CI)	1,42 (0,88; 2,28)	bd
		ADA	RD (95% CI)	0,23 (-0,06; 0,53)	bd



Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja	Miara efektu	Wynik	p
<b>CDAI 70</b>					
ACCENT I	54	IFX	RR (95% CI)	2,46 (1,50; 4,04)	bd
			RD (95% CI)	0,23 (0,20; 0,43)	bd
CHARM	56	ADA	RR (95% CI)	2,44 (1,69; 3,52)	< 0,0001
			RD (95% CI)	0,25 (0,16; 0,35)	< 0,0001
CLASSIC II	56	ADA	RR (95% CI)	1,09 (0,76; 1,58)	
			RD (95% CI)	0,07 (-0,21; 0,34)	
<b>CDAI_wartość końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej</b>					
ACCENT I	54	IFX	MD [mediana wartości końcowej]	-46	< 0,0001
CHARM	56	ADA	MD [średnia końcowa]	-28	bd
CLASSIC II	56	ADA	MD [średnia zmiana]	-38	bd
<b>IBDQ_wartość końcowa</b>					
ACCENT I	54	IFX	MD [mediana]	14	0,015
CHARM	56	ADA	MD [średnia]	17	
CLASSIC II	56	ADA	MD [średnia]	16	bd
<b>SF-36_średnia zmiana</b>					
ACCENT I	54	IFX	MD [komponenta fizyczna]	3,6	0,014
			MD [komponenta psychiczna]	3,1	0,072

\* parametry policzone przez autorów niniejszego opracowania

Zarówno infliksymab, jak i adalimumab są istotnie częściej niż placebo prowadziły do wystąpienia remisji oraz odpowiedzi na leczenie CDAI 70. Leczenie infliksymabem w fazie podtrzymującej wiązało się również ze znamiennej poprawą wyrażoną obniżeniem wyniku w skali CDAI oraz poprawą jakości życia (w zakresie składowej fizycznej).

Autorzy analizy Dretzke 2011 nie przeprowadzili porównania pośredniego ze względu na:

- 1) liczne i trudne do oszacowania różnice pomiędzy grupami placebo;
- 2) różnice w stosowaniu leków w trakcie fazy inicjującej;
- 3) różne definicje pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne.

#### 4.1.5.3 Populacja chorych z przetokami

W populacji pacjentów z chorobą Crohna ze współistniejącymi przetokami skuteczność infliksymabu oceniano na podstawie dwóch badań: Present 1999<sup>13</sup> oraz ACCENT II.<sup>20</sup> Pierwsze z badań prowadzono w indukcyjnej fazie leczenia, drugie – w fazie podtrzymującej. W obu próbach porównywano leczenie infliksymabu z placebo.

Oceniana populacja obejmowała pacjentów z co najmniej jedną przetoką w trakcie randomizacji, a głównym punktem końcowym była ocena stopnia rozwoju przetok w

trakcie okresu obserwacji. W ocenie skuteczności zastosowano trzy skale: CDAI (patrz: Aneks 9.4) IBDQ (patrz: rozdz. 4.1.5.1) oraz PDAI. Skala PDAI (*Perianal Disease Activity Index*) pozwala na ocenę stopnia nasilenia objawów choroby okołodbytniczej i ocenę odpowiedzi na stosowane leczenie. W ogólnej ocenie pod uwagę bierze się 5 elementów: obecność/brak wydzielin, ból lub ograniczenia aktywności codziennej, ograniczenia funkcji seksualnych, rodzaj zmian okołodbytniczych oraz stopień nietrzymania stolca. Zakres punktów tej skali wynosi od 0 do 20 punktów – wzrost wskaźnika oznacza cięższą postać choroby.<sup>28</sup>

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 9. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w populacji chorych z przetokami.**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja	Miara efektu	Wynik	p
<b>Odpowiedź częściowa_min. 50% redukcja liczby drożnych przetok</b>					
Present 1999	18	IFX	RR (95% CI)	2,63 (1,38; 5,00)*	0,003*
		IFX	RD (95% CI)	0,42 (0,19; 0,64)*	0,002*
ACCENT II	54	IFX	RR (95% CI)	1,88 (1,23; 2,88)	bd
		IFX	RD (95% CI)	0,21 (0,08; 0,34)	bd
<b>Odpowiedź całkowita_brak drożnych przetok</b>					
Present 1999	18	IFX	RR (95% CI)	4,25 (1,61; 11,20)	0,003
		IFX	RD (95% CI)	0,42 (0,21; 0,63)	0,002
ACCENT II	54	IFX	RR (95% CI)	1,87 (1,15; 3,04)	
		IFX	RD (95% CI)	0,17 (0,04; 0,29)	
<b>CDAI_wartość końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej</b>					
Present 1999	18	IFX	MD [mediana wartości końcowej]	-56	0,23
ACCENT II	54	IFX	MD [mediana zmiany]	25	0,004
<b>PDAI_wartość końcowa</b>					
Present 1999	18	IFX	MD	-3	0,05
<b>IBDQ_zmiana w stosunku do wartości wejściowej</b>					
ACCENT II	54	IFX	MD [mediana]	5	0,03

\* parametry policzone przez autorów niniejszego opracowania

W populacji pacjentów z przetokami terapia infliksymabem wiązała się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z placebo. Ponadto zarejestrowano istotnie statystyczną poprawę stanu chorego oraz jakości życia, mierzonych w skalach CDAI oraz IBDQ.

Wg Dretzke *et al.* nie odnaleziono badań z adalimumabem, w których obecność przetok była kryterium włączenia. Oceniana populacja została wyodrębniona jako podgrupa pacjentów w badaniach GAIN i CHARM. W pierwszym z powyższych wykazano

porównywalną częstość wystąpienia poprawy w zakresie rozwoju przetok między pacjentami stosującymi adalimumab i otrzymującymi placebo. Z kolei wg badania CHARM remisję (zamknięcie wszystkich przetok drożnych na początku badania) częściej (33%) obserwowano wśród chorych leczonych adalimumabem niż w populacji kontrolnej (13%) po 56 tygodniach leczenia.

#### 4.1.5.4 Populacja chorych ≤ 18 roku życia

Trzy badania, Baldassano 2003<sup>14</sup>, REACH<sup>21</sup> oraz Ruemmele 2009<sup>25</sup> przeprowadzono w populacji dzieci z chorobą Crohna. W żadnym z badań nie stosowano kontroli placebo. Nie odnaleziono badań odnośnie skuteczności adalimumabu w tej populacji chorych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono z zastosowaniem dwóch skal: PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*)<sup>29</sup> oraz HBI (*Harvey-Bradshaw Index*).<sup>24</sup> Pediatryczny wskaźnik aktywności choroby (PCDAI) uwzględnia: nasilenie bólów brzucha, biegunki/krwawienia, ograniczenie codziennej aktywności, bolesność palpacyjną jamy brzusznej oraz występowanie zmian okołoobytowych i pozajelitowych. Wartości PCDAI < 10 pkt. świadczą o nieaktywnej postaci choroby, 11-25 pkt. – małej, 26-50 - umiarkowanej, a > 51 pkt. o dużej aktywności choroby.<sup>49</sup> Wskaźnik Harvey-Bradshaw (HBI) jest uproszczoną wersją skali CDAI, oceniającą wyłącznie aspekty kliniczne w ciągu ostatniej doby, tj.: samopoczucie, ból brzucha, liczba luźnych stolców, obecność guza w jamie brzusznej oraz powikłania pozajelitowe.<sup>24</sup>

Jakość życia pacjentów oceniono przy pomocy kwestionariusza IMPACT III, którego zakres punktowy wynosi od 35 do 75. Wyższy wskaźnik wskazuje na lepszą jakość życia.<sup>30</sup>

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy skuteczności.

**Tab. 10. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w populacji chorych ≤ 18 rż.**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja	Miara efektu	Wynik
<b>Odpowiedź na leczenie</b>				
REACH <sup>1</sup>	54	IFX	odsetek pacjentów	63,5
Baldassano 2003 <sup>2</sup>	12	IFX	odsetek pacjentów	42,9
<b>Remisja: PCDAI ≤ 10</b>				
REACH <sup>3</sup>	54	IFX	odsetek pacjentów	55,8
Baldassano 2003 <sup>4</sup>	12	IFX	odsetek pacjentów	14,3
Reummele 2009 <sup>5</sup>	60	IFX	odsetek pacjentów	83,3
<b>PCDAI</b>				
REACH	10	IFX	średnia zmiana	-33,2
Baldassano 2003	12	IFX	procentowa poprawa	13%
<b>IMPACT III</b>				

<b>Badanie</b>	<b>Okres obserwacji [tyg.]</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Miara efektu</b>	<b>Wynik</b>
REACH	54	IFX	średnia zmiana	26,5
<b>IMPACT III</b>				
Baldassano 2003	12	IFX	średnia zmiana	26,5
<b>Pogorszenie objawów</b>				
Reummele 2009	60	IFX	odsetek pacjentów	23,1

1 - redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI < 30;

2 - redukcja w PCDAI na poziomie min 10 pkt.;

3 - PCDAI ≤ 10 pkt.;

4 - PCDAI < 10 pkt.;

5 - HBI < 5 pkt.

#### **4.1.6 Ocena bezpieczeństwa**

Zakres analizy bezpieczeństwa przedstawiony w raporcie Dretzke 2011 obejmował wyniki ze wszystkich badań, niezależnie od zgodności z danymi rejestracyjnymi. Osobno przedstawiono wyniki z fazy indukcyjnej (CHARM) oraz fazy *open-label* (CLASSIC II), w których wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie aktywne (anty-TNF).

Wyniki przedstawiono jako liczbę pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane, stosujących leczenie aktywne lub placebo we wszystkich analizowanych badaniach. Szczegółowe dane odnośnie częstości i względnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w poszczególnych badaniach przedstawiono w Ankie 1.1.

**Tab. 11. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu.**

Działania niepożądane	Interwencja zastosowana w badaniu	Częstość w gr. z interwencją (faza indukcyjna/ <i>open label</i> ) [%]	Częstość w gr. z interwencją (dane z RCT) [%]	Częstość w gr. z placebo (dane z RCT) [%]
zgony	ADA	0,09	0,00	0,00
zgony	IFX	ND	0,41	0,25
działania niepożądane prowadzące do rezygnacji	ADA	8,65	3,84	8,29
działania niepożądane prowadzące do rezygnacji	IFX	ND	0,86	4,01
ciężkie infekcje	ADA	1,77	1,71	2,5
ciężkie infekcje	IFX	ND	3,97	4,64
guźlica	ADA	0,00	0,21	0,00
guźlica	IFX	ND	0,26	0,00
nowotwór	ADA	0,00	0,00	0,39
nowotwór	IFX	ND	0,6	0,82
toczeń (zespół rzekomotoczniowy)	ADA	0,00	0,00	0,00
toczeń (zespół rzekomotoczniowy)	IFX	ND	0,5	0,00
choroby demielinizacyjne	ADA	0,09	0,00	0,00
choroby demielinizacyjne	IFX	ND	0,00	NR
reakcje zw. z iniekcją	ADA	12,74	17,48	7,71
reakcje zw. z iniekcją	IFX	ND	15,26	9,67
reakcja anafilaktyczna	ADA	NR	NR	NR
reakcja anafilaktyczna	IFX	ND	1,79	NR

---

Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania obejmowały pogorszenie objawów choroby, infekcje oraz zaparcia. Do ciężkich przypadków infekcji zaliczano sepsę, zapalenie okrężnicy, ropień i zapalenie płuc. Reakcje związane z podaniem leku to: uczucie pieczenia, wysypka, ból, podrażnienie, świąd, ból w klatce piersiowej, zaczerwienienie, zawroty głowy, duszność, podrażnienie miejsca iniekcji oraz nudności.

Różnice między leczeniem aktywnym a placebo były nieznaczące. Jedyne przypadki gruźlicy oraz zespołu rzekomotocznioowego wystąpiły w grupach leczonych anty-TNF. Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania nieznacznie częściej występowały w populacji otrzymujących placebo, natomiast zdarzenia związane podaniem leku – w grupach leczonych aktywnie.

## **4.2 Pozostałe wtórne dowody naukowe**

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 11 przeglądów systematycznych (w tym jeden raport HTA), nie uwzględniając raportu NICE, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii anty-TNF- $\alpha$  w chorobie Crohna.

### **4.2.1 Metodyka opracowań wtórnych**

We wszystkich włączonych opracowaniach wtórnych przeprowadzono systematyczny przegląd badań spełniających wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia. Przedstawiono pełną strategię wyszukiwania lub zastosowane słowa kluczowe.

Populację docelową stanowili pacjenci z czynną chorobą Crohna lub z chorobami zapalnymi jelit z uwzględnieniem choroby Crohna. W czterech publikacjach do analizy włączono dzieci i młodzież < 18 roku życia, w pozostałych opracowaniach – wyłącznie osoby dorosłe.

W większości przypadków badania pierwotne włączone do przeglądów stanowiły randomizowane badania kontrolowane. Technologie medyczne oceniano pod kątem skuteczności (m.in.: remisja choroby, odpowiedź na leczenie, nawrót choroby, jakość życia pacjentów) oraz bezpieczeństwa (działania niepożądane, hospitalizacje, zgony).

Charakterystykę włączonych opracowań wtórnych, z uwzględnieniem celu badania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań pierwotnych do opracowania, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Charakterystyka opracowań wtórnych.

Badanie	Cel badania	Populacja	Kryteria włączenia badań do opracowania		
			Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Ford 2011</b> <sup>31</sup>	ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w chorobach zapalnych jelit	dorośli chorzy (stanowiący >90% chorych włączonych do badania; >16 lat) z chorobami zapalnymi jelit (w tym z czynną postacią choroby Crohna z przetokami lub bez)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX vs PL;</li> <li>• ADA vs PL;</li> <li>• certolizumab vs PL;</li> <li>• natalizumab vs PL.*</li> </ul>	RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja choroby w badaniach dotyczących czynnej postaci choroby;</li> <li>• gojenie przetok w czynnej postaci choroby Crohna z przetokami;</li> <li>• nawrót choroby czynnej w badaniach dotyczących choroby w stanie spoczynku;</li> <li>• nawrót przetoki w chorobie Crohna z przetokami w stanie spoczynku.</li> </ul>
<b>Lin 2011</b> <sup>32</sup>	ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi w chorobie Crohna	chorzy ≥18 r.ż. z chorobą Crohna z przetokami lub bez	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi i vs leki immunosupresyjne w monoterapii;</li> <li>• IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi i vs IFX w monoterapii.</li> </ul>	publikacje pełnotekstowe badań RCT	nie sprecyzowano

Badanie	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Oussalah 2010</b> <sup>33</sup>	długoterminowa (>1 rok) ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii anty-TNF u chorych z chorobami zapalnymi jelit	dorośli chorzy lub dzieci z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Crohna z przetokami lub bez)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX;</li> <li>• ADA;</li> <li>• certolizumab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne lub retrospektywne;</li> <li>• średnia/median a okresu obserwacji &gt;12 mies.;</li> <li>• abstrakty lub pełne teksty publikacji.</li> </ul>	nie sprecyzowano
<b>Wilson 2010</b> <sup>34</sup>	przegląd systematyczny dostępnych dowodów dotyczących leczenia dzieci z chorobami zapalnymi jelit (w tym stosowania IFX w chorobie Crohna)	dzieci <18 r.ż. z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Crohna)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• immunomodulatory;</li> <li>• kwas 5-aminosalicylowy i sulfasalazyna;</li> <li>• kortykosteroidy;</li> <li>• <b>leki biologiczne (w tym IFX)</b>;</li> <li>• antybiotyki, terapia przeciwwgruźlicza, probiotyki;</li> <li>• odżywianie.</li> </ul>	wytyczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT, inne badania kontrolowane, badania kohortowe i kliniczno-kontrolne, serie przypadków, opinie ekspertów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indukcja remisji choroby;</li> <li>• utrzymanie remisji choroby;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>



Badanie	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Doherty 2009</b> <sup>35</sup>	przegląd systematyczny stosowania terapii medycznych w zapobieganiu nawrotom choroby Crohna	chorzy z chorobą Crohna, którzy przeszli leczenie operacyjne i u których rozpoczęto leczenie w celu zapobiegania nawrotom choroby	różne terapie medyczne, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX,</li> <li>• ADA,</li> <li>• certolizumab.</li> </ul>	RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kliniczny nawrót choroby;#</li> <li>• endoskopowy nawrót choroby;##</li> <li>• przerwanie leczenia;</li> <li>• ciężkie ZN.</li> </ul>
<b>Pimentel-Nunes 2009</b> <sup>36</sup>	przegląd systematyczny oceniający powstawanie zmian endoskopowych podczas stosowania różnych terapii medycznych w leczeniu choroby Crohna	dorośli i dzieci z chorobą Crohna	różne terapie medyczne, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX.</li> </ul>	pełnotekstowe publikacje z badań RCT, kontrolowanych i opisowych (z wyjątkiem opisów przypadków)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek zmian endoskopowych;</li> <li>• leczenie endoskopowe błony śluzowej.</li> </ul>

Badanie	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Behm 2008</b> <sup>37</sup>	przegląd systematyczny oceniający efektywność antagonistów TNF- $\alpha$ w utrzymaniu remisji w leczeniu choroby Crohna	chorzy $\geq 18$ r.ż. z chorobą Crohna (z przetokami lub bez)	antagoniści TNF- $\alpha$ , w tym: • <b>IFX</b> ; • <b>ADA</b> .	RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymanie remisji klinicznej;</li> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• utrzymanie remisji klinicznej i przerwanie leczenia kortykosteroidami;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• ZN.</li> </ul>
<b>Peyrin-Biroulet 2008</b> <sup>38</sup>	ocena skuteczności i bezpieczeństwa antagonistów TNF- $\alpha$ w leczeniu choroby Crohna	dorośli chorzy z chorobą Crohna (z przetokami lub bez)	antagoniści TNF- $\alpha$ , w tym: • <b>IFX</b> ; • <b>ADA</b> .	pełnotekstowe badania kontrolowane placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indukcja remisji klinicznej.</li> </ul>
<b>Rahimi 2007</b> <sup>39</sup>	ocena skuteczności antagonistów TNF- $\alpha$ w indukcji odpowiedzi na leczenie i remisji choroby 2 i 4 tygodnie po podaniu leku w chorobie Crohna	chorzy w każdym wieku z czynną postacią choroby Crohna	antagoniści TNF- $\alpha$ , w tym: • <b>IFX</b> .	badania kontrolowane placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (spadek CDAI o <math>\geq 70</math> pkt.; 2 i 4 tyg. po podaniu leku);</li> <li>• remisja kliniczna (CDAI <math>\leq 150</math> pkt.; 2 i 4 tyg. po podaniu leku).</li> </ul>

Badanie	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Subramanian 2006</b> <sup>40</sup>	przeгляд systematyczny oceniający ryzyko powikłań pooperacyjnych u chorych z chorobami zapalnymi jelit stosujących immunomodulatory	chorzy z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Crohna) leczeni immunomodulatorami bezpośrednio przed leczeniem chirurgicznym	różne terapie medyczne, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX.</li> </ul>	nie sprecyzowano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powikłania pooperacyjne;</li> </ul>
<b>Assasi 2009</b> <sup>41</sup>	ocena skuteczności antagonistów TNF-α u chorych z chorobą Crohna lub WZJG z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne	chorzy ≥18 r.ż. z CD lub WZJG (z przetokami lub bez) z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX;</li> <li>• ADA;</li> <li>• etanercept.</li> </ul>	badania RCT i obserwacyjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• hospitalizacje;</li> <li>• potrzeba zwiększenia dawki;</li> <li>• zabiegi chirurgiczne;</li> <li>• ciężkie ZN (w tym chłoniak lub inne nowotwory);</li> <li>• zgon.</li> </ul>

\* minimalny czas trwania terapii 14 dni w badaniach raportujących indukcję remisji w czynnej postaci choroby, minimalny czas trwania terapii 6 miesięcy w badaniach dotyczących choroby w stanie spoczynku raportujących zapobieganie nawrotom czynnej postaci choroby:

# objawy stanu zapalnego ze zdefiniowanym wzrostem CDAI lub bez niego;

## ocena na podstawie indeksu endoskopowego Rutgeerts.

---

### **4.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych**

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie informacji dotyczących:

- przeszukanych baz danych i daty odcięcia;
- przedstawienia strategii wyszukiwania badań pierwotnych;
- liczby badaczy prowadzących wyszukiwanie badań;
- opisu etapów selekcji badań;
- sposobu porównania interwencji/przedstawienia wyników badań pierwotnych.

Dodatkowo zebrano również informacje dotyczące sponsorów badań wtórnych oraz liczby włączonych do opracowań badań pierwotnych

Tab. 13. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.

Badanie	Sponsor badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań	Wyszukiwane badania przeprowadzone przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Porównanie (IFX vs ADA)/ przedstawienie wyników (IFX, ADA)
<b>Ford 2011</b>	<i>American College of Gastroenterology</i>	grudzień 2010: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE (od 1966);</li> <li>• EMBASE (od 1984),</li> <li>• <i>The Cochrane central register of controlled trials</i> (Issue 4).</li> </ul>	przedstawione słowa kluczowe	tak	tak	27 badań RCT, w tym w czynnej postaci choroby Crohna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>4 dla infliksymabu</u>: Targan 1997; Lemann 2006; SONIC (Colombel 2010); Present 1999;</li> <li>• <u>4 dla adalimumabu</u>: CLASSIC I (Hanauer 2006); GAIN (Sandborn 2007); Hibi 2008; CHARM (Colombel 2009).</li> </ul>	jakościowe/ilościowe
<b>Lin 2011</b>	bd	grudzień 2010: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed;</li> <li>• <i>Cochrane Library</i>;</li> <li>• EMBASE.</li> </ul>	przedstawione słowa kluczowe	bd	nie	5 badań RCT, w tym 4 porównujące INF+leki immunosupers. vs leki immunosupres.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>dla IFX</u>: Colombel 2010; Lemann 2006; ACCENT I (Lichtenstein 2009, Hanauer 2002); ACCENT II (Lichtenstein 2009, Sands 2004).</li> </ul>	na/ilościowe

Badanie	Sponsor badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań	Wyszukiwanie badań przeprowadzone przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Porównanie (IFX vs ADA)/ przedstawienie wyników (IFX, ADA)
<b>Oussalah 2010</b>	Abbott Laboratories, UCB Pharma i Centocor	wrzesień 2009: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE (od 1966);</li> <li>• <i>the Cochrane Library</i> (Issue 3);</li> <li>• EMBASE (od 1996),</li> <li>• Ovid MEDLINER (od 1996).</li> </ul>	przedstawione słowa kluczowe	bd	tak	53 badania prospektywne lub retrospektywne, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla IFX: 24 badania w CD; 7 badań w CD z przetokami lub bez; 7 badań w CD z przetokami,</li> <li>• dla ADA: 1 badanie w CD; 1 badanie w CD z przetokami lub bez; 2 badania w CD z przetokami.</li> </ul>	jakościowe/jakościowe
<b>Wilson 2010</b>	Crohn's in Childhood Research Association (CICRA)	grudzień 2006: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE (od 1950);</li> <li>• EMBASE (od 1980);</li> <li>• <i>Cochrane Library</i> (Issue 2 2007, wyszukiwanie opracowań wtórnych).</li> </ul>	podany odnośnik do pełnej strategii wyszukiwania	tak	tak	103 publikacje, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla IFX w CD: 5 badań kohortowych lub otwartych; 4 opisy przypadków.</li> </ul>	na/jakościowe

Badanie	Sponsor badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań	Wyszukiwane badania przeprowadzone przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Porównanie (IFX vs ADA)/ przedstawienie wyników (IFX, ADA)
<b>Doherty 2009</b>	Canadian Institutes of Health Research	luty 2009: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE (od 1996);</li> <li>• EMBASE (od 1980);</li> <li>• <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (do 2008).</li> </ul>	przedstawione słowa kluczowe	tak	tak	23 badania RCT, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>1 badanie dla IFX:</u> Regueiro 2009;</li> <li>• <u>nie odnaleziono badań dla ADA.</u></li> </ul>	na/jakościowe na
<b>Pimentel-Nunes 2009</b>	niesponsorowane	styczeń 2008: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE;</li> <li>• <i>The Cochrane Library</i>.</li> </ul>	przedstawiona pełna strategia wyszukiwania	bd	tak	24 artykuły, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>7 badań dla IFX, w tym 3 RCT:</u> D'Haens 1999; Baldassano 2003; Rutgeerts 1999;</li> <li>• <u>nie odnaleziono badań dla ADA.</u></li> </ul>	na/jakościowe
<b>Behm 2008</b>	Canadian Institutes of Health Research	lipiec 2007: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE (od 1966);</li> <li>• EMBASE (od 1966);</li> <li>• <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>;</li> <li>• <i>the Cochrane Inflammatory Bowel Disease Specialized Trial Register</i>.</li> </ul>	przedstawiona pełna strategia wyszukiwania	tak	tak	9 badań RCT, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>3 dla IFX:</u> Rutgeerts 1999; Hanauer 2002; Sands 2004;</li> <li>• <u>2 dla ADA:</u> Colombel 2007; Sandborn 2007.</li> </ul>	jakościowe/ilościowe

Badanie	Sponsor badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań	Wyszukiwanie badań przeprowadzone przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Porównanie (IFX vs ADA)/ przedstawienie wyników (IFX, ADA)
<b>Peyrin-Biroulet 2008</b>	Centocor, Abbott Laboratories, UCB Pharma Amgen, Sero International	grudzień 2006: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE (od 1966);</li> <li>• <i>the Cochrane Library</i> (Issue 4);</li> <li>• EMBASE (od 1980).</li> </ul>	przedstawione słowa kluczowe	bd	tak	21 badań RCT (w tym 14 włączonych do analizy bezpieczeństwa), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>6 dla IFX</u>: Targan 1997; Rutgeerts 1999; ACCENT I (Hanauer 2002); Present 1999; ACCENT II (Sands 2004); Lenman 2006 (bezpieczeństwo);</li> <li>• <u>4 dla ADA</u>: CLASSIC I (Hanauer 2006); GAIN (Sandborn 2007); CHARM (Colombel 2007); CLASSIC II (Sandborn 2007; bezpieczeństwo).</li> </ul>	jakościowe/jakościowe
<b>Rahimi 2007</b>	bd	31 grudnia 2005: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed;</li> <li>• Ovid;</li> <li>• Scopus.</li> </ul>	przedstawione słowa kluczowe	tak	nie	8 badań kontrolnych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>2 dla IFX</u>: Targan 1997; Rutgeerts 1999.</li> </ul>	na/ilościowe
<b>Subramanian 2006</b>	bd	sierpień 2005: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed (od 1966);</li> <li>• EMBASE (od 1974);</li> <li>• Ingenta (od 1988);</li> <li>• Zetoc (od 1982);</li> <li>• Ovid (od 1958).</li> </ul>	przedstawione słowa kluczowe	bd	tak	11 badań, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>3 obserwacyjne, retrospektywne dla IFX</u>.</li> </ul>	na/ilościowe



Badanie	Sponsor badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań	Wyszukiwane badania przeprowadzone przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Porównanie (IFX vs ADA)/ przedstawienie wyników (IFX, ADA)
<b>Assasi 2009</b>	Health Canada	17 kwiecień 2008: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE (od 1950, <i>In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</i>);</li> <li>• EMBASE (od 1988);</li> <li>• PubMed (tylko publikacje spoza MEDLINE);</li> <li>• <i>Cochrane Library</i>;</li> <li>• <i>Thomson's BIOSIS Previews</i>.</li> </ul>	przedstawi ona pełna strategia wyszukiwania	tak	tak	20 badań RCT i 17 badań obserwacyjnych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>6 RCT dla IFX w CD</u>: Targan 1997; ACCENT I (Hanauer 2002); ACCENT II (Sands 2004); Rutgeerts 1999; Lemann 2006; Present 1999;</li> <li>• <u>10 obserwacyjnych dla IFX w CD</u>;</li> <li>• <u>4 RCT dla ADA w CD</u>: GAIN (Sandborn 2007); CLASSIC I (Hanauer 2006); CHARM (Colombel 2007); CLASSIC II (Sandborn 2007);</li> <li>• <u>5 obserwacyjnych dla ADA w CD</u>.</li> </ul>	jakościowe/jakościowe

IFX – infliksymab; ADA – adalimumab; CD – choroba Crohna (ang. *Crohn's disease*).

### 4.2.3 Zestawienie wyników

Tab. 14. Zestawienie wyników badań wtórnych.

<b>Ford 2011</b>		
Wnioski z przeglądu: Infliksymab i adalimumab są skuteczne w indukcji remisji czynnej choroby Crohna w porównaniu z placebo.		
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu
nawrót choroby w badaniach dotyczących czynnej postaci choroby	RR = 0,68 (95 %CI: 0,52; 0,90), I <sup>2</sup> = 78 % , p=0,01 NNT=4 (95%CI: 3; 7) [3RCT] z wykluczeniem badania SONIC: RR = 0,61 (95%CI 0,26; 1,45) [2 RCT] infliksymab w dawce 5mg/kg: RR = 0,66 (95%CI: 0,52; 0,84)	RR = 0,85 (95%CI: 0,79; 0,91), I <sup>2</sup> =0% , p=0,99 NNT=7 (95%CI: 5; 12,5) [3 RCT] adalimumab w dawce 80/40 mg: RR = 0,84 (95%CI: 0,74; 0,96), NN = 7 (95%CI: 4; 29) adalimumab w dawce 160/80 mg: RR = 0,84 (95%CI: 0,74; 0,94), NNT= 7 (95%CI: 4; 14)
brak zagojenia przetok w czynnej postaci choroby Crohna z przetokami	RR=0,62 (95%CI: 0,48; 0,81), p=0,0004 [1 RCT]	RR=0,94 (95%CI: 0,76; 1,17), I <sup>2</sup> =78%, p=0,006 [3 RCT]
nawrót przetoki w chorobie Crohna z przetokami w stanie spoczynku	RR=0,81 (95%CI: 0,68; 0,96) [1 RCT]	-
<b>Lin 2011</b>		
Wnioski z przeglądu: Infliksymab w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi był skuteczniejszy niż monoterapia lekami immunosupresyjnymi pod względem szansy remisji choroby Crohna.		
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	
steroidowo-niezależna remisja choroby (ang. <i>steroid-free clinical remission</i> ) między 10 a 12 tygodniem leczenia	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=3,1 (95%CI: 2,07; 4,3), I <sup>2</sup> =0%, p<0,00001 [2 RCT]	
steroidowo-niezależna remisja choroby między 24 a 26 tygodniem leczenia	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=3,13 (95%CI: 2,12; 4,62), I <sup>2</sup> =0%, p<0,00001 [2 RCT]	
steroidowo-niezależna remisja choroby między 48 a 54 tygodniem leczenia	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=2,54 (95%CI: 1,78; 3,62), I <sup>2</sup> =0%, p<0,00001 [4 RCT]	
zdarzenia niepożądane	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=1,05 (95%CI: 0,63; 1,74), I <sup>2</sup> =0%, p=0,86 [2 RCT]	
ciężkie zdarzenia niepożądane	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=0,76 (95%CI: 0,47; 1,23), I <sup>2</sup> =0%, p=0,26 [2 RCT]	

infekcja	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=0,87 (95%CI: 0,57; 1,34), p=0,52 [1 RCT]
ciężka infekcja	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=0,69 (95%CI: 0,25; 1,89), p=0,47 [1 RCT]
reakcje związane z infuzją	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=0,98 (95%CI: 0,40; 2,45), I <sup>2</sup> =0%, p=0,97 [2 RCT]

#### Oussalah 2010

Autorzy wykonali przegląd jakościowy badań obserwacyjnych i randomizowanych bez analizy ilościowej.

Wnioski z przeglądu: Infliksymab i adalimumab są skuteczne w utrzymywaniu remisji choroby podczas stosowania terapii długoterminowej. Oba leki stosowane długoterminowo skutecznie przeciwdziałają pojawianiu się przetok. Antagoniści TNF- $\alpha$  umożliwiają gojenie błony śluzowej w przez długi czas, co pozwala na zmniejszenie ryzyka operacji. Autorzy zaznaczyli, że nie ma podstaw do zaprzestania terapii antagonistami TNF- $\alpha$  w oparciu o dostępne dowody z włączonych badań. Ryzyko nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia jest niższe u pacjentów z głęboką remisją choroby. Autorzy zalecają utrzymywanie terapii ponad 1 rok, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby.

#### Wilson 2010

Autorzy wykonali przegląd jakościowy odnalezionych badań. Wśród odnalezionych badań nie było badań randomizowanych.

Wnioski z przeglądu: We włączonych badaniach infliksymabu w dawce 5 lub 10 mg/kg obserwowano skuteczną remisję choroby u dzieci z chorobą Crohna z przetokami lub bez. Tylko w dwóch badaniach obserwacyjnych oceniono utrzymywanie remisji dla leczenia infliksymabem. Oba badania były przeprowadzone bez grupy kontrolnej. Autorzy określili leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg jako skuteczne leczenie dzieci z aktywną chorobą Crohna. Infliksymab w 3 dawkach po 5 mg/kg skutecznie indukował remisję u pacjentów z przetokami i/lub ciężką postacią choroby. Analiza bezpieczeństwa była ograniczona do wymienienia zdarzeń niepożądanych opisanych w publikacjach z włączonych badań. Podkreślono konieczność monitorowania działań niepożądanych infliksymabu i adalimumambu podczas terapii, z uwagi na występowanie w badaniach obserwacyjnych rzadkich, ale ciężkich zdarzeń niepożądanych.

#### Doherty 2009

Wnioski z przeglądu: Autorzy określili dostępne dane dla terapii infliksymabu za niewystarczające by wiarygodnie ocenić terapię infliksymabem u pacjentów z chorobą Crohna po resekcji jelita. Do przeglądu włączono tylko jedno badanie – Regueiro 2009 [N=24]. Wyniki badania potwierdzają skuteczność leczenia, tj. 9% ryzyko nawrotu w grupie leczonych infliksymabem vs 85% w grupie placebo oraz 80% ryzyko remisji grupie leczonych infliksymabem vs 54% w grupie placebo. Liczebność badanej populacji jest zbyt mała by wiarygodnie ocenić bezpieczeństwo leczenia.

#### Pimentel -Nunes 2009

Wnioski z przeglądu: Leczenie infliksymabem poprawia wynik badania endoskopowego. Na podstawie wyników odnalezionych badań stwierdzono pozytywną zależność między ER (ang. endoscopic remission) a remisją choroby.

Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu
redukcja CDEIS* (ang. Crohn's disease endoscopic index of severity) badania z oceną po 4-54 tygodniach	RR=0,7 (95%CI:0,62; 0,78) dla N=121
ER definiowane jako znacząca poprawa lub prawidłowy wygląd błony śluzowej w badaniach z oceną po 4-54 tygodniach	RR=0,47 (95%CI:0,39; 0,55) dla N=136
brak owrzodzenia w badaniach z oceną po 4-54 tygodniach	RR=0,44 (95%CI: 0,35; 0,53) p<0,0001 dla N=107

### Behm 2008

Bezpieczeństwo oceniono dla całej grupy antagonistów TNF- $\alpha$ . Nie zamieszczono wyników metaanalizy dla poszczególnych leków.

Wnioski z przeglądu: Infliksymab i adalimumab są skuteczną terapią choroby Crohna. Infliksymab jest skuteczny w leczeniu choroby Crohna z przetokami, natomiast do określenia skuteczności adalimumabu w terapii pacjentów z przetokami konieczne są dowody z kolejnych badań klinicznych.

Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu
utrzymanie remisja choroby	RR=2,50 (95%CI: 1,64; 3,80) [2 RCT]	1. RCT: RR=3,28 (95%CI: 2,13; 5,06) 2. RCT: RR=1,82 (95%CI: 1,06; 3,13)
kliniczna odpowiedź na leczenie	RR=2,19 (95%CI: 1,27; 3,75) [2RCT]	RR=2,69 (95%CI: 1,88; 3,86) [1 RCT]
efekt oszczędzający stosowanie kortykosteroidów	RR=3,13 (95%CI: 1,25; 7,81) [1 RCT]	1. RCT: RR=4,25 (95%CI: 1,57; 11,47) 2. RCT: RR=1,38 (95%CI: 0,68; 2,76)
gojenie przetok	RR=1,87 (95%CI: 1,15; 3,04) [1 RCT]	-

### Peyrin-Biroulet 2008

Wnioski z przeglądu: Infliksymab i adalimumab są skuteczne w leczeniu choroby Crohna w porównaniu z placebo. Skuteczność leczenia choroby Crohna z przetokami innymi lekami niż infliksymabem wymaga dalszych badań, z uwagi na niepewność wniosków na podstawie dostępnych badań. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia dokładniejszych badań bezpieczeństwa leczenia antagonistami TNF- $\alpha$ .

Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu
indukcja remisji w okresie do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia	RD=0,29 (95%CI:0,16; 0,41) [1 RCT]	RD=0,14 (95%CI: 0,8; 0,20); P<0,001 [2 RCT]
utrzymanie remisji w okresie od 20. do 30. tygodnia leczenia	RD=0,23 (95%CI: 0,14; 0,32); p<0,001 [2 RCT]	RD=0,26 (95%CI: 0,19; 0,34) [1 RCT]

utrzymanie remisji w okresie od 48. do 52. tygodnia leczenia	RD=0,19 (95%CI: 0,11; 0,27); p<0,001	1 RCT (nie zamieszczono wyników)
steroidowo niezależne utrzymanie remisji w okresie od 48. do 52. tygodnia leczenia	RD=0,1 (95%CI: 0,04; 0,16) [1 RCT]	RD=0,2 (95%CI: 0,14; 0,26) [1 RCT]
całkowite zamknięcie przetok w badaniach krótkoterminowych	RD=0,33 (95%CI: 0,15; 0,5) [1 RCT]	p=0,62 [2 RCT]
całkowite zamknięcie przetok w badaniach oceniających utrzymanie remisji	RD=0,15 (95%CI: 0,03; 0,27) [1 RCT]	RD=0,2 (95%CI: 0,06; 0,35) [1 RCT]
<b>Rahimi 2007</b>		
Autorzy nie wykonali metaanalizy danych dla infliksymabu tym samym nie zamieszczono wniosków dotyczących jego skuteczności. Wyniki badań infliksymabu włączonych do przeglądu znajdują się poniżej w tabeli.		
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	
odpowiedź na leczenie po 2 tygodniach	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=8,37 (95%CI: 2,46; 35,89) 2. badanie: OR=0,47 (95%CI: 0,13; 1,54)	
remisja po 2 tygodniach leczenia	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=8,66 (95%CI: 1,24; 371,86) 2. badanie: OR=0,35 (95%CI: 0,11; 1,05)	
odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=9,78 (95%CI: 2,86; 41,99) 2. badanie: OR=0,97 (95%CI: 0,2; 4,67)	
<b>Subramanian 2006</b>		
Autorzy wykonali przegląd jakościowy 3 odnalezionych badań obserwacyjnych infliksymabu. W żadnym z badań nie zaobserwowano istotnie statystycznie większej częstości komplikacji w okresie do 3 miesięcy po zabiegu w grupie stosujących infliksymab. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem komplikacji wynikających z infekcji, ocenionych w jednym badaniu.		
<b>Assasi 2009</b>		

Autorzy wykonali przegląd jakościowy odnalezionych badań oraz tam, gdzie to możliwe, wykonali metaanalizę badań. Spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych stwierdzono istotnie częstsze występowanie nudności w grupie leczonych infliksymabem w porównaniu z placebo, natomiast stosowanie adalimumabu wiązało się z większym ryzykiem zapalenia gardła, bóli stawów, infekcji dróg moczowych, infekcji w miejscu iniekcji oraz reakcji w miejscu iniekcji w porównaniu z placebo. Na podstawie dostępnych danych nie stwierdzono różnicy śmiertelności między badanymi lekami a placebo. Wnioski z przeglądu: Infliksymab oraz adalimumab są skuteczne w porównaniu z placebo pod względem indukcji i utrzymania remisji choroby oraz zmniejszenia ryzyka operacji i hospitalizacji w opornej chorobie Crohna.

Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu
indukcja remisji	1. badanie: is po 4 tygodniach; ns po 12 tygodniach 2. badanie (indukcja niezależna od steroidów): is po 24 tygodniach; is po 52 tygodniach	RR=2,94 (95%CI 1,86; 4,66), p<0,0001
całkowite zamknięcie przetok	1. badanie: is 2. badanie: is	1. badanie: ns 2. badanie: ns 3. badanie: is
odpowiedź na leczenie w badaniach krótkoterminowych	1. badanie: is po 4 tygodniach; is po 12 tygodniach	zmniejszenie CDAI o min. 70 punktów: RR=1,60 (95%CI: 1,29; 1,98), p<0,0001 [2 RCT] zmniejszenie CDAI o min. 100 punktów: RR=1,68 (95%CI: 1,28; 2,19), p=0,0002 [2 RCT]
utrzymanie remisji	1. badanie: is po 30 tygodniach; ns po 54 tygodniach	1. badanie: is między 26 a 56 tygodniem 2. badanie: is po 56 tygodniach
odpowiedź na leczenie w badaniach oceniających utrzymanie remisji	RR=2,75 (95%CI: 1,72; 4,40), p<0,0001 [2 RCT]	1. badanie: is 2. badanie: ns

is – istotna statystycznie przewaga leku nad placebo

ns – brak istotności statystycznej

\* CDEIS (ang. *Crohn's disease endoscopic index of severity*) jest skalą zwalidowaną<sup>42</sup> umożliwiającą ocenę wpływu leczenia na błonę śluzową jelita.

## 5 OGRANICZENIA

Autorzy raportu Dretzke 2011 wskazują na ograniczenia analizy wynikające w większości przypadków z metodyki badań włączonych oraz charakterystyki populacji. Zidentyfikowane ograniczenia i rozbieżności między badaniami uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy wyników badań oceniających tę samą interwencję, jak również przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólny komparator.

W badaniach przeprowadzonych w indukcyjnej fazie leczenia zwrócono uwagę na relatywnie wysoką częstość poprawy odnotowaną w grupach placebo. Przyczyny takiego wyniku można tłumaczyć włączeniem pacjentów, u których choroba była w fazie nawrotowej. Należy spodziewać się, że niezależnie od zastosowanego leczenia stan chorych ulega poprawie (np. objawy choroby z czasem ulegają złagodzeniu). Ponadto wskaźniki odpowiedzi na leczenie (np. CDAI 70) oraz remisji różniły się między badaniami, co również znajduje wytłumaczenie we wcześniej opisanej tendencji do redukcji objawów choroby, jak również – efektem placebo oraz wpływem leczenia towarzyszącego. Różnice między grupami placebo znacznie utrudniają porównanie między badaniami, a tym samym właściwe wnioskowanie na ich podstawie. Dowodzą również, że wskaźniki poprawy oparte na ocenie w skali CDAI nie zawsze są idealnymi czynnikami prognostycznymi.

Głównym ograniczeniem badań w podtrzymującej fazie leczenia, wg Dretzke i wsp., jest sposób ich przeprowadzenia. Stanowią one rodzaj badań adaptacyjnych, tzn. takich, które mogą zmieniać swój przebieg w miarę wpływania nowych danych. Protokoły badań ACCENTI, CHARM i CLASSIC dopuszczały możliwość zmiany leczenia (na leczenie z aktywną interwencją) u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź. W przypadku chorych, których stan choroby nie uległ poprawie lub pogorszył się pomimo zmiany leczenia, stosowano wykluczenie z dalszych obserwacji. Celem zachowania analizy ITT, pacjenci wycofani z badania lub przechodzący do grup *open-label* byli w większości przypadków kwalifikowani jako chorzy, u których nie wystąpiła remisja lub odpowiedź na leczenie. W przypadki brakujących danych ciągłych stosowano metodę „ostatniego dostępnego wyniku” (*last observation carried forward*). Ograniczeniem takiego schematu badania jest wykluczenie potencjalnie istotnych informacji odnośnie skuteczności leczenia.

Istotnym ograniczeniem badań w populacji dzieci chorych na CD był fakt, że wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego wnioskowania odnośnie efektywności leku. Brak grup kontrolnych z placebo wyklucza określenie spontanicznej (niezależnej od leczenia) odpowiedzi na leczenie.

Również analiza bezpieczeństwa była w znacznym stopniu ograniczona przez różne schematy prowadzenia badań. W pierwszej kolejności autorzy raportu NICE wskazują na dużą liczbę pacjentów w grupach placebo, którzy w wyniku pogorszenia objawów

---

otrzymywali pewną dawkę ocenianej interwencji aktywnej. Ponadto w badaniach w fazie podtrzymującej wszyscy chorzy otrzymywali początkowo leczenie indukcyjne infliksymabem lub adalimumabem, co zaburza właściwe określenie ryzyka działań niepożądanych w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę wszystkie zidentyfikowane ograniczenia, autorzy raportu NICE, jak również autorzy niniejszego przeglądu, nie przeprowadzili pośredniej analizy skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu. Dokonano jakościowego porównania wyników z poszczególnych badań włączonych do przeglądu.



## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu w leczeniu choroby Crohna w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano opracowań wtórnych oraz badań z randomizacją nie uwzględnionych w pracach wtórnych. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

W wyniku przeprowadzonego procesu przeszukiwania baz danych do raportu włączono 12 publikacji wtórnych prezentujących wyniki przeglądów systematycznych w analizowanym problemie oraz 1 publikację do badania RCT nie uwzględnionego w badaniach wtórnych.

Badania pierwotne, na których oparto wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej infliksymabu i adalimumabu, były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i grupami kontrolnymi. W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie, a ich jakość wewnętrzną wg Jadad oceniono wysoko, średnio na 4,7 pkt. (przy maksymalnej ocenie równej 5 pkt.). Wyjątkiem są badania w populacji dzieci, w których nie stosowano podwójnego zaślepienia, co tym samym obniżyło ich wiarygodność wewnętrzną.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych*.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Siłę dowodów w zakresie punktów końcowych oceniających odpowiedź na zastosowane leczenie, jak również jakość życia pacjentów, opisano zgodnie z zaleceniami GRADE (Tab. 15).<sup>43</sup>

**Tab. 15. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących skuteczności infliksymabu i adalimumabu w chorobie Crohna, zgodnie z zaleceniami GRADE.**

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					IFX vs PLA	ADA vs PLA			
CHOROBA CROHNA BEZ PRZETOK: FAZA INDUKCYJNA									
Remisja (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	52	475	IFX vs PLA: RR = 12,04 (95% CI: 1,70; 85,44) ADA vs PLA: RR = 2,92 (95% CI: 1,48; 5,78) ADA vs PLA: RR = 1,78 (95% CI: 1,59; 5,51)	Wysoka	Ważne
CDAI 70 (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	52	475	IFX vs PLA: RR = 5,09 (95% CI: 1,50; 4,04) ADA vs PLA: RR = 1,62 (95% CI: 1,14; 2,31) ADA vs PLA: RR = 1,53 (95% CI: 1,18; 1,98)	Wysoka	Ważne
CDAI_wartość końcowa/średnia zmiana (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	52	475	IFX vs PLA: MD = -105,00 (95% CI: -148,07; -61,93) ADA vs PLA: MD = -47 ADA vs PLA: MD = -38	Wysoka	Ważne

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					IFX vs PLA	ADA vs PLA			
IBDQ_wartość końcowa (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	52	475	IFX vs PLA: MD = 35,00 (95% CI: 17,54; 52,46) ADA vs PLA: MD = 11 ADA vs PLA: MD = 11	Wysoka	Ważne
CHOROBA CROHNA BEZ PRZETOK: FAZA PODTRZYMUJĄCA									
Remisja (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	222	379	IFX vs PLA: RR = 2,08 (95% CI: 1,19; 3,61) ADA vs PLA: RR = 3,06 (95% CI: 1,94; 4,84) ADA vs PLA: RR = 1,78 (95% CI: 1,01; 3,13)	Wysoka	Ważne
CDAI 70 (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	222	379	IFX vs PLA: RR = 2,46 (95% CI: 1,50; 4,04) ADA vs PLA: RR = 2,44 (95% CI: 1,69; 3,52) ADA vs PLA: RR = 1,09 (95% CI: 0,76; 1,58)	Wysoka	Ważne

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					IFX vs PLA	ADA vs PLA			
CDAI_wartość końcowa/średnia zmiana (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	222	379	IFX vs PLA: MD = -46 [mediana wartości końcowej] ADA vs PLA: MD = -28 [średnia końcowa] ADA vs PLA: MD = -38 [średnia zmiana]	Wysoka	Ważne
IBDQ_wartość końcowa (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	222	379	IFX vs PLA: MD = 14 [mediana] ADA vs PLA: MD = 17 [średnia] ADA vs PLA: MD = 16 [średnia]	Wysoka	Ważne
Jakość życia (1)	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	ND	Bezpośrednie	222	ND	MD = 3,6 [składowa fizyczna] MD = 3,1 [składowa psychiczna]	Wysoka	Ważne

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					IFX vs PLA	ADA vs PLA			
CHOROBA CROHNA Z PRZETOKAMI									
50% redukcja liczby przetok (2)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	257	ND	IFX vs PLA: RR = 2,63 (95% CI: 1,38; 5,00) IFX vs PLA: RR = 1,88 (95% CI: 1,23; 2,88)	Wysoka	Ważna
Całkowita redukcja liczby przetok (2)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	257	ND	IFX vs PLA: RR = 4,25 (95% CI: 1,61; 11,20) IFX vs PLA: RR = 1,87 (95% CI: 1,15; 3,04)	Wysoka	Ważna
CDAI_wartość końcowa/zmiana (2)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	257	ND	IFX vs PLA: MD = -56 [mediana wartości końcowej] ADA vs PLA: MD = -25 [mediana zmiany]	Wysoka	Ważna

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników			
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					IFX vs PLA	ADA vs PLA			
IBDQ_zmiana (1)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: z podwójnie ślełą próbą	Wysoka	ND	Bezpośrednie	195	ND	IFX vs PLA: MD = 5 [mediana]	Wysoka	Ważna
CHOROBA CROHNA W POPULACJI DZIECI									
Remisja (3)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: bez podwójnego zaślepienia	Średnia*	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	77*	ND	14,3% – 83,3%	Średnia	Ważne
Odpowiedź na leczenie (2)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne: bez podwójnego zaślepienia	Średnia*	Wysoka heterogeniczność badań	Bezpośrednie	59*	ND	42,9% – 63,5%	Średnia	Ważne

\* Brak grupy placebo

## 6.2 Wyniki innych analiz

Wyniki innych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu w chorobie Crohna przedstawiono w rozdz.4.2. Wnioski płynące z opracowań są zbieżne z uzyskanymi w niniejszej analizie. Autorzy badań wskazują, że oba analizowane leki anty-TNF były skuteczniejsze niż placebo w osiągnięciu poprawy objawów choroby.

Wyniki z badań randomizowanych znajdują również potwierdzenie w badaniach obserwacyjnych, na co wskazuje raport Qussalah 2010.<sup>33</sup> Wg autorów infliksymab i adalimumab są skuteczne w utrzymywaniu remisji choroby podczas stosowania terapii długoterminowej. Podkreślono, że w oparciu o dostępne dowody, nie ma podstaw do zaprzestania terapii antagonistami TNF-alfa, co więcej, zalecono utrzymywanie terapii ponad 1 rok, celem zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Wyniki badań obserwacyjnych przedstawiono również w populacji dzieci z chorobą Crohna. Wg autorów raportu Wilson 2010,<sup>34</sup> leczenie infliksymabem jest skuteczne w osiągnięciu remisji u chorych z przetokami i/lub ciężką postacią choroby Crohna.

Autorzy przeglądu Assasi 2009<sup>41</sup> wskazują na istotne statystycznie różnice w analizie bezpieczeństwa między lekami anty-TNF i placebo. Wg autorów nudności znacząco częściej występowały u pacjentów przyjmujących infliksymab niż w grupie placebo. Z kolei ryzyko wystąpienia zapalenia gardła, bólu w stawach, infekcji dróg moczowych oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia było wyższe w grupach adalimumabu niż placebo. Uzyskane wyniki obarczone są jednak błędem, wynikającym z sumowania działań niepożądanych z wszystkich badań. Jest to podejście błędne, ponieważ stopień heterogeniczności między badaniami był wysoki, a w takim przypadku agregacja danych jest niewskazana.

Wg Dretzke i wsp.<sup>1</sup> przedstawiona analiza bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych nie obejmowała pełnego zakresu możliwych działań niepożądanych. Autorzy raportu przedstawili wyniki badań odnoszące się do ciężkich i rzadkich działań niepożądanych odnotowanych w innych wskazaniach rejestracyjnych infliksymabu i adalimumabu. Bongartz i in.<sup>44</sup> przeprowadzili metaanalizę wyników oceniających ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych i ciężkich infekcji w trakcie terapii infliksymabem i adalimumabem w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w odniesieniu do placebo. Stwierdzono trzykrotne zwiększenie szansy w grupach infliksymabu (OR = 3,3; 95% CI: 1,2; 9,1) oraz dwukrotne zwiększenie szansy w grupach adalimumabu (OR = 2,0; 95% CI: 1,2; 3,1) wystąpienia nowotworu i ciężkich infekcji. Liczba pacjentów, których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego zdarzenia (*number needed to harm, NNH*), w okresie 3-12 miesięcy, wyniosła odpowiednio 154 i 59. Zbliżone wyniki uzyskano w pracy Shoor 2006.<sup>45</sup> W kolejnej pracy, Ramos-Casals 2007,<sup>46</sup> wyróżniono 233 przypadki choroby autoimmunologicznej powiązanej a terapią anty-TNF, z czego 17 przypadków pojawiło się w trakcie leczenia choroby Crohna.

---

Infliksymbab i adalimumab łączono z różnorodnymi objawami zaburzeń autoimmunologicznych, włączając toczeń, zapalenie naczyń, śródmiąższowe choroby płuc. Wg Kown 2003<sup>47</sup> terapia anty-TNF może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca. Opis 47 przypadków wskazuje na prawdopodobieństwo wystąpienia nowego epizodu niewydolności lub pogorszenie stanu chorobowego u niektórych pacjentów z niewydolnością serca.



## 7 PODSUMOWANIE WYNIKÓW

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 12 publikacji wtórnych. Do analizy wybrano raport HTA przygotowany na potrzeby NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), będący elementem rekomendacji odnośnie efektywności klinicznej i kosztowej infliksymabu i adalimumabu w umiarkowanej i ciężkiej chorobie Crohna, z uwzględnieniem populacji chorych z przetokami oraz populacji dzieci. Strategia wyszukiwania badań w raporcie NICE była ograniczona do maja 2007.

W procesie aktualizacji raportu NICE odnaleziono jedno randomizowane badanie kontrolowane dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu dzieci z chorobą Crohna. Wyniki pozostałych opracowań wtórnych przedstawiono osobno, uwzględniając ogólne informacje odnośnie metodyki i uzyskanych wyników.

W procesie wyszukiwania badań pierwotnych, obejmującym raport NICE oraz jego aktualizację, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab oraz adalimumab.

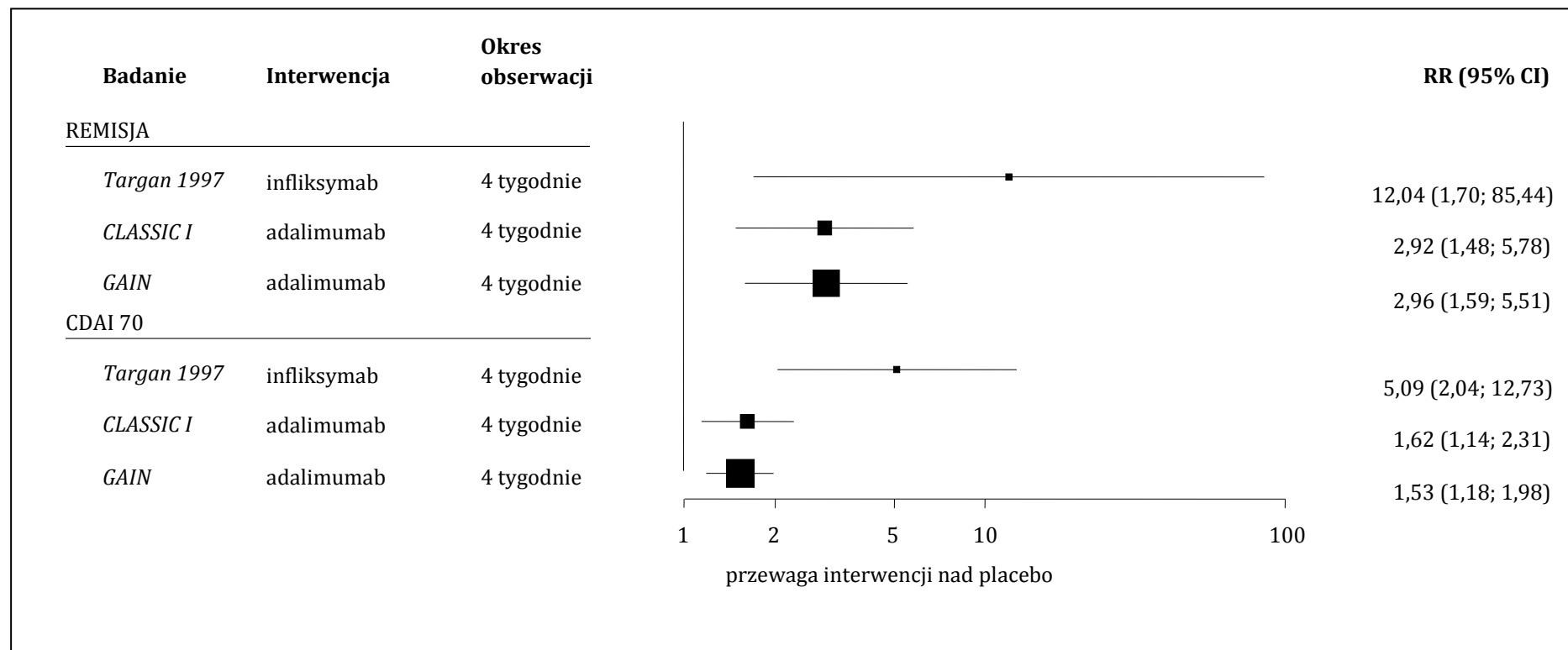
### **Populacja pacjentów bez przetok**

Badania z udziałem pacjentów z chorobą Crohna bez przetok podzielono na dwie grupy, w zależności od fazy leczenia: inicjującej lub podtrzymującej.

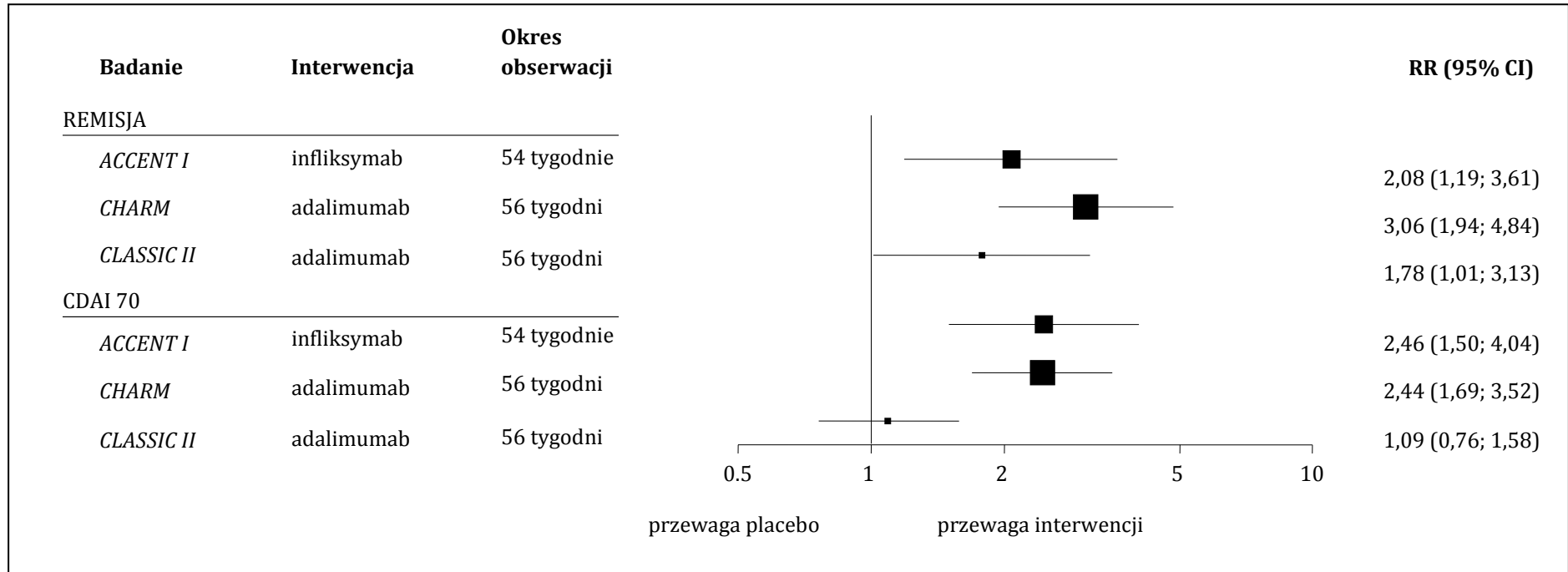
Do analizy w leczeniu inicjującym włączono trzy wieloośrodkowe, randomizowane badania kontrolowane. W jednym z nich oceniano infliksymab, w dwóch pozostałych – adalimumab. Analizą objęto łącznie 527 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 4 tygodnie. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz odpowiedzi na leczenie wg CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) było istotnie wyższe w populacji chorych stosujących leki anty-TNF niż w populacji pacjentów otrzymujących placebo (Ryc. 3). Zarówno leczenie infliksymabem, jak i adalimumabem wiązało się istotnie statystyczną poprawą jakości życia pacjentów.

Ocenę skuteczności w leczeniu podtrzymującym przeprowadzono w oparciu o trzy wieloośrodkowe randomizowane badania kontrolowane. Podobnie jak w fazie inicjującej, infliksymab oceniano w jednym z badań. Analizą objęto 601 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 54-56 tygodni. Remisję oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) znamienne częściej stwierdzano u pacjentów leczonych infliksymabem lub adalimumabem niż wśród otrzymujących placebo (Ryc. 4). Istotną poprawę jakości życia odnotowano w populacji chorych leczonych aktywnie.

Ryc. 3. Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów bez przetok. Indukcyjna faza leczenia. Remisja oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI.



Ryc. 4. Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów bez przetok. Podtrzymująca faza leczenia. Remisja oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI.



---

## **Populacja pacjentów z przetokami**

Pacjenci z chorobą Crohna i towarzyszącymi jej przetokami byli uczestnikami badań oceniających infliksymab. Nie odnaleziono badań odnośnie adalimumabu w tej populacji chorych.

Do analizy włączono dwa wieloośrodkowe badania RCT, jedno w inicjującej fazie leczenia (18 tygodni) oraz jedno w fazie podtrzymującej (54 tygodnie). Wielkość ocenianej populacji wyniosła 257 pacjentów. Prawdopodobieństwo całkowitej lub częściowej redukcji liczby przetok było istotnie wyższe w przypadku stosowania infliksymabu niż w przypadku placebo. W trakcie leczenia infliksymabem odnotowano również istotną poprawę, mierzoną w skali CDAI oraz PDAI jak również poprawę jakości życia pacjentów.

## **Populacja dzieci**

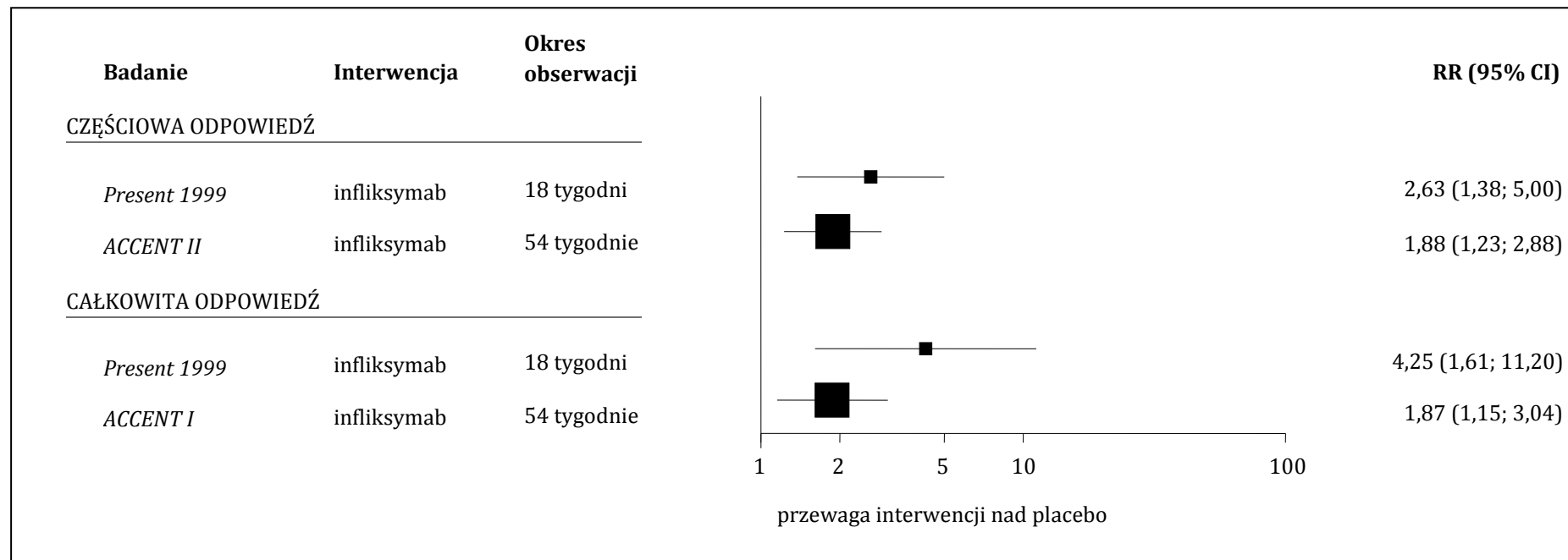
Analizę w populacji chorych w przedziale wiekowym 6-17 lat przeprowadzono na podstawie trzech badań RCT. W żadnym z badań nie zastosowano porównania z placebo, wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab, z uwzględnieniem różnych schematów dawkowania. Nie odnaleziono badań oceniających adalimumab w populacji dzieci z chorobą Crohna.

Analizą objęto 77 pacjentów, okres obserwacji wyniósł od 12 tygodni (inicjująca faza leczenia) do 60 tygodni (podtrzymująca faza leczenia). Większość pacjentów w fazie podtrzymującej uzyskało remisję oraz odpowiedź na leczenie, mierzoną w skali PCDAI. W fazie indukcyjnej odpowiedź na leczenie wystąpiła u 43 % pacjentów, natomiast remisja – u 14%.

## **Analiza bezpieczeństwa**

Częstość działań niepożądanych była porównywalna między infliksymabem i adalimumabem. Obie interwencje charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa zbliżony do wyników uzyskanych w grupach placebo.

Ryc. 5. Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów z przetokami. Faza indukcyjna i podtrzymująca. Remisja oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI.



---

## 8 WNIOSKI

Dowody z badań przeprowadzonych w indukcyjnej i podtrzymującej terapii choroby Crohna z zastosowaniem infliksymabu i adalimumabu wskazują na statystycznie istotną korzyść kliniczną w postaci remisji choroby oraz poprawy ocenianej za pomocą CDAI. W populacji chorych ze współwystępującymi przetokami leczenie infliksymabem prowadzi do zmniejszenia liczby przetok lub całkowitej redukcji przetok. W populacji dzieci z chorobą Crohna u ponad połowy pacjentów wystąpiła remisja lub odpowiedź na leczenie, jednak brak grup kontrolnych uniemożliwia pełne wnioskowanie na temat skuteczności terapii anty-TNF w tej grupie chorych.

Zarówno infliksymab, jak i adalimumab jest dobrze tolerowany przez większość pacjentów. Częstość działań niepożądanych związanych z terapią anty-TNF jest porównywalna z częstością w populacji otrzymujących placebo.

## 9 ANEKS

### 9.1 Strategia wyszukiwania badań wtórnych

Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 7.12.2011 r. Opracowanie własne.

■	████████████████████	██████
■	██████████	██████
■	██████████	██████████
■	██████	██████
■	██████████	██
■	██████████	██████
■	██████████	██████
■	██████████	██████████
■	██████████	██████████
■	████████████████████	██████
■	██████████	██████████
■	██████████	██████████
■	██████████	██████
■	██████████	██████████
■	████████████████████	██████████
■	██	██
■	██████████	██████
■	██	██████████
■	██████████	██████
■	██████████	██████
■	██████████	██
■	██	██
■	██████████	█

■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████	■
■	██████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████	■
■	████████████████████	■
■	██████	■





Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers); dane na dzień 9.12.2011 r. Opracowanie własne.

■	████████████████████	██████
■	██████████████	██████
■	██████████████	██████████
■	██████████	██████
■	██████████████	██
■	██████████	██████
■	██████████	██████
■	██████████████	██████████
■	██████████████	██████████
■	██████	██████
■	██████	██████████
■	██████████████	██
■	██████████	██████████
■	██████████	██████████
■	██████████	██████████
■	██████████████	██████████
■	██████████████	██████████
■	██████████	██████
■	██████	██████████
■	██████████	██████
■	██	██████████
■	██████████████	██████████
■	██████████████	██████████
■	██████████████	██
■	██	██
■	██████████████	█



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







## 9.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy MEDLINE (Ovid); dane na dzień 19.01.2012 r. Opracowanie na podstawie strategii NICE.1

The table contains 25 rows of information, all of which are completely redacted with black boxes. The structure of the table is as follows:

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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



**Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy MEDLINE In-Process (Ovid); dane na dzień 20.01.2012 r. Opracowanie na podstawie strategii NICE.1**

■	██████████	■
■	██████	██████
■	██████████	■
■	██████████	██████
■	██████	■
■	██████████	██████
■	██████████	██████
■	██████████	■
■	██████████	██████
■	██████	██████
■	██████	██████
■	██████████	██████



Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy *Cochrane Library*; dane na dzień 20.01.2012 r. Opracowanie na podstawie strategii NICE.1

■	████████	■
■	██	■
■	██████	■
■	███████	■
■	███	■
■	████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████████████	■
■	████	■
■	██████	■
■	████████	■
■	████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■

---

### 9.3 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

*Opracowano na podstawie:*

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

## 9.4 Opis skali CDAI

Tab. 24. Sposób obliczania wskaźnika aktywności choroby Crohna (CDAI), wg Best 1976.1.<sup>48</sup>

Parametr	Opis	Punktacja	Mnożnik
Luźne stolce	suma z 7 dni	1	2
Bóle brzucha	suma z 7 dni	0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie	5
Samopoczucie	suma z 7 dni	0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe	7
Powikłania pozajelitowe	liczba wymienionych powikłań	zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka (> 37,8°C)	20
Leki antyperystaltyczne	stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni	0 = nie 1 = tak	30
Guz w jamie brzusznej	-	0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony	10
Hematokryt		mężczyźni: 47 kobiety: 42	6
Masa ciała	stosunek masy należytej do masy obserwowanej	(1 – masa należyta/masa obserwowana) x 100	1 (≥ -10)

Interpretacja:

< 150 pkt. – remisja;

150-220 pkt. – mała aktywność;

220-450- pkt. – aktywność umiarkowana;

> 450 pkt. – duża aktywność.

## 9.5 Spis opracowań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>BADANIA PIERWOTNE</b>		
1	Ruemmele 2009	Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP, et al. Efficacy of ifliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. <i>Iflamm Bowel Dis</i> 2009;15(3):388-394.
<b>OPRACOWANIA WTÓRNE</b>		
1	Dretzke 2011	Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. <i>Health Technol Assess</i> . 2011 Feb;15(6):1-244.
2	Ford 2011	Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2011 Apr;106(4):644-59.
3	Lin 2011	Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2011 Nov;23(12):1100-10.
4	Oussalah 2010	Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. <i>Curr Drug Targets</i> . 2010 Feb;11(2):156-75.
5	Wilson 2010	Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A, Fell J, Murphy M, Beattie R, Sandhu B, Mitton S; and the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2010 Jan 13. [Epub ahead of print]
6	Doherty 2009	Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2009 Oct 7;(4):CD006873.
7	Pimentel-Nunes 2009	Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Magro F. Systematic review on drug and diet-induced endoscopic remission in Crohn's disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2009 May;21(5):491-503.
8	Behm 2008	Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2008 Jan 23;(1):CD006893.
9	Peyrin-Biroulet 2008	Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2008 Jun;6(6):644-53.
10	Rahimi 2007	Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Do anti-tumor necrosis factors induce response and remission in patients with acute refractory Crohn's disease? A systematic meta-analysis of controlled clinical trials. <i>Biomed Pharmacother</i> . 2007 Jan;61(1):75-

		80.
11	Subramanian 2006	Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. Br J Surg. 2006 Jul;93(7):793-9.
12	Assasi 2009	Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, Giacomini M, Robertson D, Campbell K, Hopkins R, Goeree R. Anti-TNF- $\alpha$ drugs for refractory inflammatory bowel disease: Clinical- and cost-effectiveness analyses [Technology report number 120]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

## 9.6 Spis opracowań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
<b>BADANIA PIERWOTNE</b>		
1	Watanabe M, Toshifumi H, Lomax KG, et al. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis</i> 2011; Doi:10.1016/j.crohns.2011.07.013.	niezgodność populacji** (populacja Japonii)
2	Colombel JF, Sandorn WJ, Reinisch W, et al. nfliximab, azathioprine, or combination therapy for crohn's disease. <i>N Eng J Med</i> 2010;362:1383-95.	niezgodność populacji (pacjenci nieleczeni wcześniej immunosupresyjnie oraz nieznaną liczbą pacjentów nieleczonych wcześniej GKS)
3	Van Assche G, Magdelaine BC, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. <i>Gastroenterology</i> 2008; 134:1861-1868.	niezgodność populacji (niska wartość wejściowa CDAI w populacji; średnia = 138 pkt.)
4	D'Haens G, Baert F, Van AG, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. <i>Lancet</i> 2008; 371:660-667.	niezgodność populacji (pacjenci nieleczeni wcześniej GKS i lekami antymetabolicznymi)
5	Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. <i>Gastroenterology</i> 2009; 136:441-450.	niezgodność populacji (niska wartość wejściowa CDAI w populacji; mediana = 202 IFX i 112 PLA)
6	Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: Prospective randomised SWITCH trial. <i>Gut</i> 2012; 61(2):229-234.	niezgodność populacji (niska wartość wejściowa CDAI w populacji; mediana = 58 IFX i 48 ADA)
7	Mantzaris GJ, Viazis N, Petraki K, Papamichael K, Theodoropoulos I, Roussos A et al. A pilot study comparing hydrocortisone premedication to concomitant azathioprine treatment in preventing loss of response to infliximab. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> [9000874, B9X] 2009 21(9):[1042-1048]	niewłaściwy komparator
8	Panaccione R, Loftus J, Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: Results of the adalimumab in Canadian subjects with moderate to severe Crohn's disease (ACCESS) trial. <i>Can J Gastroenterol</i>	niewłaściwy komparator



	2011; 25(8):419-425.	
9	Banovic I, Gilibert D, Cosnes J. Perception of improved state of health and subjective quality of life in Crohn's disease patients treated with Infliximab. <i>J Crohns Colitis</i> [101318676] 2009 3(1):[25-31]	badanie nierandomizowane
10	Sciaudone G, Di Stazio C, Limongelli P, Guadagni I, Pellino G, Riegler G et al. Treatment of complex perianal fistulas in Crohn disease: infliximab, surgery or combined approach. <i>Can J Surg</i> [ckj, 0372715] 2010 53(5):[299-304]	badanie nierandomizowane
11	Laharie D, Reffet A, Belleannee G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohns disease: A prospective comparative study with azathioprine and infliximab. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2011; 33(6):714-721.	badanie nierandomizowane
12	Viola F, Civitelli F, Di Nardo G, Barbato MB, Borrelli O, Oliva S et al. Efficacy of adalimumab in moderate-to-severe pediatric crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol</i> 2009; 104(10):2566-2571.	brak grupy kontrolnej
13	Cordero Ruiz P, Castro Marquez C, Mendez Rufian V, Castro Laria L, Caunedo Alvarez A, Romero Vazquez J et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and failure to infliximab therapy: a clinical series. <i>Rev Esp Enferm Dig</i> [arx, 9007566] 2011 103(6):[294-298]	brak grupy kontrolnej
14	Hyams J, Griffiths AM, Markowitz J, Baldassano R, Faubion W, Colletti R et al. Induction and maintenance adalimumab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. <i>J Crohn's Colitis</i> 2011; 5(1):S5-S6.	abstrakt
15	Ghosh S, Wu E, Bensimon A, Mulani P, Yang M, Chao J. C-reactive protein levels in moderate to severe crohn's disease patients decreased rapidly and significantly during adalimumab therapy. <i>Am J Gastroenterol</i> 2011; 106:S450.	abstrakt
16	Eshuis EJ, Bemelman WA, van Bodegraven AA, Sprangers MAG, Bossuyt PMM, van Milligen de Wit AWM et al. Laparoscopic ileocolic resection versus infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease: a randomized multicenter trial (LIRYC-trial). <i>BMC Surg</i> [100968567] 2008 8:[15]	protokół badania
<b>OPRACOWANIA WTÓRNE</b>		
1	Andersen NN, Caspersen S, Jess T, Munkholm P. Occurrence of demyelinating diseases after anti-TNF $\alpha$ treatment of inflammatory bowel disease: A Danish Crohn Colitis Database study. <i>J Crohns Colitis</i> . 2008 Dec;2(4):304-9.	brak cech przeglądu systematycznego*
2	Bellizzi A, Barucca V, Fioriti D, Colosimo MT, Mischitelli M,	brak cech przeglądu systematycznego*

	Anzivino E, Chiarini F, Pietropaolo V. Early years of biological agents therapy in Crohn's disease and risk of the human polyomavirus JC reactivation. <i>J Cell Physiol.</i> 2010 Aug;224(2):316-26.	
3	Bressler B, Sands BE. Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006 Nov 1;24(9):1283-93.	brak cech przeglądu systematycznego*
4	Cottone M, Renna S, Orlando A, Mocciaro F. Medical management of Crohn's disease. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2011 Nov;12(16):2505-25.	artykuł poglądowy
5	Culver EL, Salmon JF, Frith P, Travis SP. Recurrent posterior scleritis and orbital myositis as extra-intestinal manifestations of Crohn's disease: Case report and systematic literature review. <i>J Crohns Colitis.</i> 2008 Dec;2(4):337-42.	brak cech przeglądu systematycznego*
6	Danese S, Colombel JF, Reinisch W, Rutgeerts PJ. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment--shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2011 Apr;33(8):857-69.	brak cech przeglądu systematycznego*
7	Fiorino G, Roviola S, Correale C, Malesci A, Danese S. Emerging biologics in the treatment of inflammatory bowel disease: what is around the corner? <i>Curr Drug Targets.</i> 2010 Feb;11(2):249-60.	brak szukanej interwencji
8	Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2009 Mar;104(3):760-7.	brak cech przeglądu systematycznego*
9	Kumar A, Auron M, Aneja A, Mohr F, Jain A, Shen B. Inflammatory bowel disease: perioperative pharmacological considerations. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2011 Aug;86(8):748-57.	brak cech przeglądu systematycznego*
10	Lakatos PL, Miheller P. Is there an increased risk of lymphoma and malignancies under anti-TNF therapy in IBD? <i>Curr Drug Targets.</i> 2010 Feb;11(2):179-86.	brak cech przeglądu systematycznego*
11	Lazzerini M, Bramuzzo M, Maschio M, Martelossi S, Ventura A. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: systematic review. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2011 Oct;17(10):2174-83.	opisy pojedynczych przypadków
12	Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2008 Sep 15;28(6):674-88.	brak cech przeglądu systematycznego*
13	Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2011 Apr;33(8):870-9.	brak cech przeglądu systematycznego*

14	Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Jan;31(1):20-34.	opisy pojedynczych przypadków
15	Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2009 Aug;7(8):874-81.	opisy pojedynczych przypadków z badań RCT
16	Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P; American College of Gastroenterology IBD Task Force. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2011 Apr;106 Suppl 1:S2-25; quiz S26.	artykuł poglądowy
17	Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2008 Jan 1;27(1):19-30.	brak cech przeglądu systematycznego*
18	Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. <i>Drugs.</i> 2007;67(12):1703-23.	brak cech przeglądu systematycznego*
19	Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007 Jan 1;25(1):3-12.	brak cech przeglądu systematycznego*
20	Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. <i>Clin Exp Gastroenterol.</i> 2009;2:101-9.	brak cech przeglądu systematycznego*
21	Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness and safety of pharmacological therapies for the management of CROHN's disease. 2010	protokół przeglądu
22	Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Bardach A, Galante J, Lopez A, Regueiro A, Glujovsky D, Aruj P, Calcagno J, Linetzky B. Infliximab in Crohn disease. Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy. 2008.	brak dostępu do pełnego tekstu
23	Lansdale, HAYES, Inc. Infliximab for Crohn's disease. HAYES, Inc. 2004	brak dostępu do pełnego tekstu

\* Co najmniej 2 autorów opracowania, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

\*\*Współczynniki epidemiologiczne różnią się w zależności od pochodzenia rasowego i etnicznego. Najczęściej choroba występuje wśród osób rasy białej.<sup>49</sup> W kontekście niniejszego problemu decyzyjnego, uznano, że różnice między populacją docelową a populacją badania Watanabe 2011 są zbyt duże. Z tego powodu ww. badanie nie zostało włączone do przeglądu.

## 9.7 Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do przeglądu NICE

Badanie	Metoda	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Sponsor
ACCENT I	wieośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	449 (78,6)	IIA	bd	analiza w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie inicjujące	Centocor
ACCENT II	wieośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	282 (92,5)	IIA	bd	ITT	Centocor
Baldassano 2003	wieośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem (zaślepienie tylko odnośnie dawki leku)	2	1	0	3	bd	IIA	bd	ITT	Centocor
CHARM	wieośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	1	1	4	505 (59,1)	IIA	bd	analiza w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie inicjujące	Abbott Laboratories
CLASSIC I	wieośrodkowe badanie RCT, z	2	2	1	5	284 (95,0)	IIA	bd	ITT	Abbott Laboratories

Badanie	Metoda	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Sponsor
CLASSIC II	podwójnym zaślepieniem wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	1	1	4	163 (59,1)	IIA	bd	analiza w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie inicjujące	Abbott Laboratories
GAIN	wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	301 (92,6)	IIA	bd	analiza w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie inicjujące	Centocor
Present 1999	wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	88 (93,6)	IIA	bd	ITT	Centocor
REACH	wieloośrodkowe badanie RCT, bez zaślepienia	2	0	1	3	88 (78,6)	IIA	bd	analiza w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie inicjujące	Centocor
Rutgeerts 1999	wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	49 (67,1)	IIA	bd	ITT	Centocor

Badanie	Metoda	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Sponsor
Targan 1997	wieośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	0	4	bd	IIA	bd	ITT	Centocor

## 9.8 Analiza bezpieczeństwa wg NICE

Tab. 25. Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników badań pierwotnych włączonych do raportu NICE.

		zgony		działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania					ciężkie infekcje			gruźlica		
		EKS	PLA	RR (95% CI)*	EKS	PLA	RR (95% CI)*	EKS	PLA	RR (95% CI)*	EKS	PLA	RR (95% CI)*	
Infliksymab	Baldassano 2003	12 tyg. (I,D)	ND	ND	ND	NR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	REACH	54 tyg. (P,D)	0,00%	ND	ND	10,71%	ND	ND	8,04%	ND	ND	ND	ND	ND
	Ruemmele 2009	60 tyg. (D)	ND	ND	ND	NR	ND	ND	NR	NR	ND	NR	NR	ND
	Present 1999	18 tyg. (I,F)	0,00%	0,00%	ND	1,59%	0,00%	1,50 (0,06; 35,80)	4,76%	0,00%	3,50 (0,19; 65,72)	ND	ND	ND
	ACCENT II	54 tyg. (P,F)	0,00%	0,00%	ND	3,62%	8,33%	0,43 (0,16; 1,20)	2,90%	6,25%	ND	ND	ND	ND
	Targan 1997	4-16 tyg. (I)	NR	NR	ND	2,41%	0,00%	1,55 (0,08; 31,22)	1,20%	4,00%	0,30 (0,02; 4,64)	ND	ND	ND
	ACCENT I	54 tyg. (P)	0,78%	0,00%	3,43 (0,18; 66,02)	11,69%	2,66%	<b>4,39 (1,77; 10,89) IS</b>	3,64%	4,26%	0,85 (0,36; 2,00)	0,26%	0,00%	1,47 (0,06; 35,89)
	Rutgeerts 1999	48 tyg. (P)	0,00%	2,78%	0,32 (0,01; 7,71)	16,22%	0,00%	12,66 (0,74; 216,78)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Adalimumab	CLASSIC I	4 tyg. (I)	0,00%	0,00%	ND	0,89%	2,70%	0,33 (0,05; 2,29)	0,89%	0,00%	1,66 (0,08; 34,18)	0,00%	0,00%	ND
	GAIN	4 tyg. (I)	0,00%	0,00%	ND	1,26%	2,41%	0,52 (0,10; 2,81)	0,00%	2,41%	0,12 (0,01; 2,14)	0,00%	0,00%	ND
	CHARM (I)	4 tyg. (I)	0,12%	ND	ND	6,32%	ND	ND	1,71%	ND	ND	0,00%	ND	ND
	CHARM (M)	56 tyg. (P)	0,00%	0,00%	ND	5,80%	13,41%	<b>0,43 (0,27; 0,69) IS</b>	2,71%	3,45%	0,79 (0,34; 1,79)	0,39%	0,00%	2,53 (0,12; 52,49)
	CLASSIC II (M)	56 tyg. (P)	0,00%	0,00%	ND	5,41%	11,11%	0,49 (0,07; 3,18)	0,00%	0,00%	ND	0,00%	0,00%	ND
	CLASSIC II (open)	56 tyg.	0,00%	ND	ND	17,65%	ND	ND	4,07%	ND	ND		ND	

		nowotwór			toczeń (zespół rzekomotoczniowy)			choroby demielinizacyjne			reakcje zw, z podaniem leku			
		EKS	PLA	RR (95% CI)*	EKS	PLA	RR (95% CI)*	EKS	PLA	RR (95% CI)*	EKS	PLA	RR (95% CI)*	
Infliksymab	Baldassano 2003	12 tyg. (I,D)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,00%	ND	ND	
	Ruemmele 2009	60 tyg. (D)	0,00%	ND	ND	0,00%	ND	ND	0,00%	ND	16,96%	ND	ND	
	REACH	54 tyg. (P,D)	NR	NR	ND	NR	NR	ND	NR	NR	ND	ND	ND	
	Present 1999	18 tyg. (I,F)	1,79%	ND	ND	ND	ND	ND	0,00%	0,00%	ND	6,35%	0,00%	4,50 (0,25; 81,03)
	ACCENT II	54 tyg. (P,F)	0,00%	0,00%	ND	ND	ND	ND	ND	ND	15,94%	16,67%	ND	
	Targan 1997	4-16 tyg. (I)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2,41%	0,00%	1,55 (0,08; 31,22)
	ACCENT I	54 tyg. (P)	1,04%	1,06%	0,98 (0,18; 5,28)	0,52%	0,00%	2,45 (0,12; 50,74)	ND	ND	ND	20,78%	9,04%	<b>2,30 (1,40; 3,76) IS</b>
	Rutgeerts 1999	48 tyg. (P)	0,00%	2,78%	0,32 (0,01; 7,71)	2,70%	0,00%	2,92 (0,12; 69,43)	ND	ND	ND	2,70%	0,00%	2,92 (0,12; 69,43)
Adalimumab	CLASSIC I	4 tyg. (I)	0,00%	0,00%	ND	0,00%	0,00%	ND	ND	ND	29,33%	16,22%	<b>1,81 (1,04; 3,15) IS</b>	
	GAIN	4 tyg. (I)	0,00%	0,00%	ND	0,00%	0,00%	ND	ND	ND	10,69%	10,24%	1,04 (0,55; 1,97)	
	CHARM (I)	4 tyg. (I)	0,00%	ND	ND	ND	ND	ND	0,12%	ND	ND	13,00%	ND	ND
	CHARM (M)	56 tyg. (P)	0,00%	0,38%	0,17 (0,01; 4,12)	ND	ND	ND	0,00%	0,00%	ND	15,47%	3,45%	<b>4,49 (2,29; 8,79) IS</b>
	CLASSIC II (M)	56 tyg. (P)	0,00%	5,56%	0,17 (0,01; 3,90)	0,00%	0,00%	ND	0,00%	0,00%	ND	2,70%	11,11%	0,24 (0,02; 2,51)
	CLASSIC II (open)	56 tyg.	0,00%	ND	ND	0,00%	ND	ND	0,00%	ND	ND	11,76%	ND	ND

\* Obliczone przez autorów niniejszego opracowania w programie RevMan wersja 5.0.21.<sup>50</sup>

P - faza podtrzymująca, I - faza indukcyjna, open - faza otwarta, F - obecność przetok (ang. *fistulising*), D - populacja dzieci

IS - istotne statystycznie



## 9.9 Formularze ekstrakcji danych

Tab. 26. Formularz ekstrakcji danych odnośnie metodyki badań wtórnych.

Badanie	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe

Tab. 27. Formularz ekstrakcji danych odnośnie metodyki badań pierwotnych.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji [tygodnie]	Populacja	Rodzaj interwencji N	Porównanie N	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania

Tab. 28. Formularz ekstrakcji danych odnośnie wiarygodności badań wtórnych.

Badanie	Sponsor badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań	Wyszukiwane badania przeprowadzone przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Porównanie interwencji (IFX vs ADA)/przedstawienie wyników badań (IFX, ADA)

Tab. 29. Formularz ekstrakcji danych odnośnie wiarygodności badań pierwotnych.

Badanie	Metoda	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Sponsor

Tab. 30. Formularz ekstrakcji danych odnośnie skuteczności.

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja	Miara efektu	Wynik	p
<b>PUNKT KOŃCOWY</b>					

Tab. 31. Formularz ekstrakcji danych odnośnie bezpieczeństwa.

Działania niepożądane	Interwencja zastosowana w badaniu	Częstość w gr. z interwencją (faza indukcyjna/ <i>open label</i> ) [%]	Częstość w gr. z interwencją (dane z RCT) [%]	Częstość w gr. z placebo (dane z RCT) [%]

## SPIS TABEL

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	14
Tab. 2. Charakterystyka badania Dretzke 2011. ....	24
Tab. 3. Ocena wiarygodności badania Dretzke 2011. ....	25
Tab. 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy Dretzke 2011. ....	26
Tab. 5. Charakterystyka badania Ruemmele 2009. ....	29
Tab. 6. Ocena jakości badania Ruemmele 2009, według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.....	29
Tab. 7. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w indukcyjnej fazie leczenia. ....	31
Tab. 8. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia. ....	32
Tab. 9. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w populacji chorych z przetokami. ....	34
Tab. 10. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w populacji chorych ≤ 18 rż.....	35
Tab. 11. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu.....	37
Tab. 12. Charakterystyka opracowań wtórnych. ....	39
Tab. 13. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	45
Tab. 14. Zestawienie wyników badań wtórnych.....	50
Tab. 15. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących skuteczności infliksymabu i adalimumabu w chorobie Crohna, zgodnie z zaleceniami GRADE. ....	58
Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 7.12.2011 r.....	71
Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers); dane na dzień 9.12.2011 r.....	73
Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 7.12.2011 r.....	76
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 7.12.2011 r. ....	78
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy MEDLINE (Ovid); dane na dzień 19.01.2012 r. ....	79
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy MEDLINE In-Process (Ovid); dane na dzień 20.01.2012 r.....	81
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy EMBASE (Embase.com); dane na dzień 19.01.2012 r. ....	82
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> ; dane na dzień 20.01.2012 r. ....	83
Tab. 24. Sposób obliczenia wskaźnika aktywności choroby Crohna (CDAI), wg Best 1976. <sup>1</sup> .....	85
Tab. 25. Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników badań pierwotnych włączonych do raportu NICE.....	95
Tab. 26. Formularz ekstrakcji danych odnośnie metodyki badań wtórnych.....	97
Tab. 27. Formularz ekstrakcji danych odnośnie metodyki badań pierwotnych.....	97

---

Tab. 28. Formularz ekstrakcji danych odnośnie wiarygodności badań wtórnych.....	97
Tab. 29. Formularz ekstrakcji danych odnośnie wiarygodności badań pierwotnych.....	98
Tab. 30. Formularz ekstrakcji danych odnośnie skuteczności.....	98
Tab. 31. Formularz ekstrakcji danych odnośnie bezpieczeństwa.....	98

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM <sup>10</sup> ).....	21
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, w ramach aktualizacji raportu NICE (diagram QUOROM <sup>10</sup> ).....	22
Ryc. 3. Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów bez przetok. Indukcyjna faza leczenia. Remisja oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI. ....	66
Ryc. 4. Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów bez przetok. Podtrzymująca faza leczenia. Remisja oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI. ....	67
Ryc. 5. Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów z przetokami. Faza indukcyjna i podtrzymująca. Remisja oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI. ....	69

---

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011 Feb;15(6):1-244.
- <sup>2</sup> Terapeutyczne programy zdrowotne 2011. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
- <sup>3</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration*, 2011. [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) [dostęp 07.12.2011 r.]
- <sup>4</sup> Centre for Reviews and Dissemination. ISSG Search filter resource, systematic reviews. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/intertasc/sr.htm> [dostęp 05.12.2011 r.]
- <sup>5</sup> Search Strategy Used to Create the Systematic Reviews Subset on PubMed. [http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed\\_subsets/sysreviews\\_strategy.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html) [dostęp 07.12.2011 r.]
- <sup>6</sup> Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005 Jan 8;330(7482):68.
- <sup>7</sup> Default search strategies used for BMJ Clinical Evidence. Embase systematic review strategy. [http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/about/search\\_filters.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/about/search_filters.jsp) [dostęp 05.12.2011 r.]
- <sup>8</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- <sup>9</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Warszawa 2009.
- <sup>10</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S *et al.* Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- <sup>11</sup> Clark W, Raftery J, Song F, *et al.* Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2003;7(3).
- <sup>12</sup> Targan S, Hanauer SB, van Deventer SJH, *et al.* A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- <sup>13</sup> Present DH, Rutgeerts P, Targan S, *et al.* Infliximab for the treatment of fistulae in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- <sup>14</sup> Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, *et al.* Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-8.
- <sup>15</sup> Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-32.

- <sup>16</sup> Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, *et al.* Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829–38.
- <sup>17</sup> Rutgeerts P, D’Haens G, Targan S, *et al.* Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn’s Disease. *Gastroenterology* 1999;117:761–9.
- <sup>18</sup> Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–13.
- <sup>19</sup> Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn’s disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
- <sup>20</sup> Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, *et al.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn’s Disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.
- <sup>21</sup> Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, *et al.* Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn’s disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863–73.
- <sup>22</sup> Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, *et al.* Adalimumab for maintenance treatment of Crohn’s Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut* 2007;56:1232–9.
- <sup>23</sup> Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn’s Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52–65.
- <sup>24</sup> Yoshida E. The Crohn’s Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn’s disease. *Can J Gastroenterol* 1999;13(1):65-73.
- <sup>25</sup> Rummel FM, Lachaux A, Cezard JP, *et al.* Efficacy of ifliximab in pediatric Crohn’s disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):388-394.
- <sup>26</sup> Remicade®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.ema.europa.eu> [dostęp 27.01.2012 r.]
- <sup>27</sup> Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, *et al.* A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96(804-10).
- <sup>28</sup> Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn’s disease as measured by a new disease activity index: McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:27-32.
- <sup>29</sup> Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS *et al.* Development and validation of a pediatric Crohn’s Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-447.
- <sup>30</sup> Ogden CA, Akobeng AK, Abbott J, *et al.* Validation of an instrument to measure quality of life in British children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(3):280-286

- 
- <sup>31</sup> Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):644-59.
- <sup>32</sup> Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;23(12):1100-10.
- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A, Fell J, Murphy M, Beattie R, Sandhu B, Mitton S; and the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan 13. [Epub ahead of print]
- <sup>35</sup> Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006873.
- <sup>36</sup> Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Magro F. Systematic review on drug and diet-induced endoscopic remission in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;21(5):491-503.
- <sup>37</sup> Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006893.
- <sup>38</sup> Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;6(6):644-53.
- <sup>39</sup> Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Do anti-tumor necrosis factors induce response and remission in patients with acute refractory Crohn's disease? A systematic meta-analysis of controlled clinical trials. *Biomed Pharmacother*. 2007 Jan;61(1):75-80.
- <sup>40</sup> Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg*. 2006 Jul;93(7):793-9.
- <sup>41</sup> Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, Giacomini M, Robertson D, Campbell K, Hopkins R, Goeree R. Anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory inflammatory bowel disease: Clinical- and cost-effectiveness analyses [Technology report number 120]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- <sup>42</sup> Mary YJ, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30:983-9.
- <sup>43</sup> Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.



- <sup>44</sup> Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–85.
- <sup>45</sup> Shoor S. Review: anti-tumor necrosis factor antibody therapy for rheumatoid arthritis increases risk for serious infection and malignancy. *ACP J Club* 2006;145:65.
- <sup>46</sup> Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242–51.
- <sup>47</sup> Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, *et al.* Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807–11.
- <sup>48</sup> Best WR, Beckett JM, Singleton JW, *et al.* Development of a Crohn's Disease Activity Index. National Co-operative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976;70:439–44.
- <sup>49</sup> Witanowska A (2008). Epidemiologia i przebieg kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna. W: Rydzewska G, Małecka-Panas E (red.). *Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii*. Poznań 2008: Termedia Wydawnictwa Medyczne, Wyd. I: s.:23-36.
- <sup>50</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.