



HUMIRA[®] (ADALIMUMAB) W LECZENIU CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA U DZIECI I MŁODZIEŻY

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:

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

Warszawa, 18 sierpnia 2014 r.

W dniu 6 marca 2014 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w części dotyczącej analizy systemu refundacji i charakterystyki programu lekowego w związku z wydaniem aktualnego od 1 marca 2014 roku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 roku*. Pierwotnie analiza została zakończona 9 grudnia 2013 roku.

W dniu 14 sierpnia 2014 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie AOTM-OT-4351-20(14)/KC/2014 oraz zaktualizowana w części dotyczącej analizy systemu refundacji i charakterystyki programu lekowego w związku z wydaniem aktualnego od 1 lipca 2014 roku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 roku*. Pierwotnie analiza została zakończona 6 marca 2014 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy [REDACTED] która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów	11
Streszczenie	13
1. Cel analizy	18
2. Metodyka	18
3. Problem zdrowotny – choroba Leśniowskiego-Crohna	20
3.1. Populacja docelowa	20
3.2. Definicja i klasyfikacja	21
3.3. Epidemiologia	27
3.4. Etiologia, patogenezę i czynniki ryzyka	31
3.5. Rozpoznanie i objawy	31
3.6. Rokowanie i czynniki rokownicze	34
3.7. Leczenie	35
3.7.1. Wytyczne zagraniczne	37
3.7.2. Rekomendacje zagraniczne	58
3.7.3. Wytyczne polskie	65
3.7.4. Rekomendacje polskie	69
3.7.5. Charakterystyka Programu lekowego	72
4. Interwencja – adalimumab	75
4.1. Działanie leku	75

4.2. Zarejestrowane wskazanie	75
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	78
5. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) i ich charakterystyka	79
5.1. Komparator – infliksymab	81
5.1.1. Działanie leku.....	81
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	82
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	84
6. Analiza systemu refundacji.....	86
6.1. Sposób finansowania adalimumabu	86
6.2. Sposób finansowania infliksymabu	87
7. Przegląd systematyczny.....	89
7.1. Źródła danych	89
7.2. Selekcja odnalezionych badań	90
7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne	90
7.3.1. Strategia wyszukiwania.....	90
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	91
7.3.3. Badania włączone.....	92
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	95
7.4.1. Strategia wyszukiwania.....	95
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	96

7.4.3. Badania włączone	98
7.5. III etap przeglądu	102
7.5.1. Strategia wyszukiwania.....	102
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	102
7.5.3. Badania włączone.....	104
7.6. Ocena jakości badań	107
7.7. Analiza statystyczna	107
7.8. Charakterystyka włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych	108
7.8.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych.....	108
7.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	109
7.9.1. Punkty końcowe.....	120
7.9.2. Ocena homogeniczności.....	127
8. Ocena skuteczności ADA w ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna	131
8.1. Ocena skuteczności ADA na podstawie badania jednoramiennego, retrospektywnego	132
8.1.1. Ogólny stan zdrowia chorego.....	132
8.1.2. Odpowiedź na leczenie w skali HB	133
8.1.3. Zmiana masy ciała i wzrostu	134
8.1.4. Badania diagnostyczne.....	136

9. Ocena bezpieczeństwa ADA w ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna	138
9.1. Ocena bezpieczeństwa ADA na podstawie badania jednoramiennego, retrospektywnego	138
10. Ocena skuteczności ADA i INF w umiarkowanej-ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.....	140
10.1. Ocena skuteczności ADA i INF na podstawie badań randomizowanych	140
10.1.1. Jakość życia	141
10.1.2. Remisja kliniczna w skali PCDAI lub CDAI	142
10.1.3. Odpowiedź kliniczna w skali PCDAI	144
10.1.4. Ocena drożnych przetok.....	147
10.1.5. Ocena dynamiki wzrostu.....	148
10.1.6. Badania diagnostyczne.....	149
10.2. Ocena bezpieczeństwa ADA na podstawie badania randomizowanego	151
10.2.1. Zgony.....	152
10.2.2. Zdarzenia niepożądane	152
10.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	153
10.2.4. Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane	155
10.3. Ocena skuteczności ADA i INF na podstawie badań jednoramiennych, retrospektywnych.....	157
10.3.1. Remisja w skali PCDAI	157
10.3.2. Remisja w skali PGA	158

10.3.3.	Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI	162
10.3.4.	Wynik w skali PCDAI	164
10.3.5.	Odpowiedź na leczenie w skali PGA	166
10.3.6.	Zmiana masy ciała i wzrostu.....	168
10.4.	Ocena bezpieczeństwa ADA na podstawie badań jednoramiennych, retrospektywnych.....	174
10.4.1.	Zgony.....	174
10.4.2.	Zdarzenia niepożądane	175
11.	Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa	177
11.1.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych	177
11.1.1.	Adalimumab.....	177
11.1.2.	Infliksymab.....	185
11.2.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach <i>FDA i URPLWMIPB191</i>	
11.2.1.	Adalimumab.....	191
11.2.2.	Infliksymab.....	192
11.3.	Podsumowanie wyników skuteczności	194
11.3.1.	Ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna	194
11.3.2.	Umiarkowana-ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna.....	195
11.4.	Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	203
11.4.1.	Ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna	204

11.4.2. Umiarkowana-ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna.....	204
11.5. Wnioski końcowe	205
12. Ograniczenia	208
13. Dyskusja	210
14. Załączniki.....	214
14.1. Opis Programu lekowego.....	214
14.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	222
14.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	223
14.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	225
14.4.1. I i II etap wyszukiwania	225
14.4.2. III etap wyszukiwania.....	226
14.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	227
14.6. Podsumowanie oceny homogeniczności badań	229
14.7. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy.....	260
14.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	262
14.8.1. Badanie jednoramienne, retrospektywne (ciężka postać ChLC)	262
14.8.2. Badania randomizowane (umiarkowana-ciężka postać ChLC).....	265
14.8.3. Badania jednoramienne, retrospektywne (umiarkowana – ciężka postać ChLC)	272
14.9. Skale oceny jakości badań	290

14.10.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	294
15.	Spis tabel	311
16.	Spis rysunków.....	319
17.	Bibliografia	320

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ADA	adalimumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AZA	azatiopryna
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CAG	ang. <i>Canadian Association of Gastroenterology</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CEDAC	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
DBC	ang. <i>Drug Benefit Council in British Columbia Ministry of Health</i> – Rada Świadczeń Lekowych, przy Ministerstwie Zdrowia Kolumbii Brytyjskiej
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H	homogeniczność
HAS	fr. <i>Haute Autorite de Sante</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HB	ang. <i>Harvey Bradshaw Index</i> – aktywności Harvey'a Bradshawa
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirusowe zapalenia wątroby typu B
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HtSDS	ang. <i>height-standard deviation score</i> – wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu

Skrót	Rozwinięcie
INF	infliksymab
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MTX	metotreksat
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PBAC	ang. <i>The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotycząca poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia
PCDAI	ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> – pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
PGA	ang. <i>Physician Global Assessment</i> – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – terapia skojarzona za pomocą psolarenów podawanych doustnie oraz lampy UVA
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WATAG	ang. <i>Western Australian Therapeutic Advisory Group</i> – Grupa doradcza zachodniej Australii ds. leczenia terapeutycznego, zajmująca się promowaniem racjonalnego zastosowania terapeutycznych leków
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla adalimumabu stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia ChLC m.in. na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla adalimumabu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Obecnie adalimumab jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu ChLC w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)* jedynie u dorosłych. Kryteria kwalifikacji do programu obejmują ciężką

czynną postać choroby u dorosłych, nie uwzględniając ujętej we wskazaniu umiarkowanej postaci choroby. W ramach Programu finansowany jest również drugi lek biologiczny: infliksymab. Lek ten w Programie stosowany jest zarówno u dzieci (od 6 r.ż.), jak i u dorosłych. Oba leki stosowane są w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania standardowej terapii. W związku z powyższym stwierdzono, że zgodnie z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*, komparatorem dla adalimumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do ukończenia 18 r.ż.), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest infliksymab.

W czasie I etapu przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opracowanie wtórne *Billioud 2011*. Analiza kliniczna nie została oparta na odnalezionym opracowaniu wtórnym, ponieważ przeszukiwanie baz w przeglądzie *Billioud 2011* zostało zamknięte we wrześniu 2010 roku, co oznacza, że w opracowaniu tym nie zostały uwzględnione wszystkie aktualnie dostępne badania. Dodatkowo odbiega on metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co sprawia, że jego aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa.

Do analizy klinicznej dotyczącej populacji docelowej (ciężka postać ChLC u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do ukończenia 18 r.ż.) włączono 1 badanie retrospektywne, jednoramienne (*Rosenbach 2010*). Ze względu na fakt, że nie odnaleziono innych badań oceniających adalimumab w populacji docelowej, postanowiono o włączeniu do analizy również badań w populacji mieszanej (zarówno ciężka, jak i umiarkowana postać choroby). Zgodnie z tym założeniem włączono 1 badanie randomizowane, z którego wykorzystano pojedyncze ramię (badanie *IMAGINE 1*) oraz 2 badania retrospektywne, jednoramienne (badanie *RESEAT* oraz *Russell 2011*).

W wyniku przeglądu systematycznego dla infliksymabu nie odnaleziono badań dla populacji docelowej (ciężka postać ChLC). Włączono zatem badania oceniające infliksymab w populacji mieszanej tj. z postacią umiarkowaną do ciężkiej.

Włączono 1 badanie randomizowane, z którego wykorzystano pojedyncze ramię (badanie *REACH*) oraz 6 badań retrospektywnych, jednoramiennych (badania *Chouliaras 2010*, *Hyams 2000*, *Lionetti 2003*, *Malik 2011*, *Sinitsky 2009*, *Nobile 2014*).

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego, odnaleziono publikacje, które wykorzystano do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa adalimumabu (*Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* oraz dokumenty wydane przez FDA w 2013 r. i URPLWMIPB w 2008 r.) oraz infliksymabu (*Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®* i dokument wydany przez FDA w 2009 r.).

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności adalimumabu w ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dzieci i młodzieży została przeprowadzona na podstawie 1 badania jednoramiennego, retrospektywnego. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 17,3 m-ca (mediana). Adalimumab spowodował znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawę ogólnego samopoczucia i znaczny przyrost masy ciała u 35,7% chorych. Dodatkowo całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 62,5% chorych, a odpowiedź częściową u 25% chorych. Wskazano na niedostateczny przyrost masy ciała lub jej znaczną utratę (powyżej 10%) u 71,4% uczestników badania. Natomiast ocena zmiany wskaźnika z-score dla wagi wykazała, że wskaźnik ten istotnie statystycznie poprawił się w stosunku do wartości początkowej, podobnie jak wskaźnik z-score dla wzrostu, jednak zmiana ta nie była znamienna statystycznie. Wykazano, że adalimumab jest lekiem skutecznym nie tylko w przypadku leczenia dzieci i młodzieży z ciężką postacią ChLC, ale także z postacią umiarkowaną do ciężkiej. Najwięcej korzyści chorzy odnoszą, gdy leczenie adalimumabem zostało podjęte stosunkowo szybko tj. w czasie do 2 lat od rozpoznania choroby. Korzyści z leczenia adalimumabem widoczne są także w przypadku uzyskiwania przez chorych odpowiedzi na leczenie, a także poprawy w zakresie dynamiki wzrostu i masy ciała. Co więcej adalimumab wykazuje zbliżoną skuteczność do infliksymabu. Wyniki uzyskiwane dla tych leków nie różnią się znacząco.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dzieci i młodzieży została przeprowadzona na podstawie 1 badania jednoramiennego, retrospektywnego.

Wyniki badania świadczą o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa adalimumabu u dzieci i młodzieży z ChLC w ciężkiej postaci choroby. W okresie obserwacji wynoszącym 17,3 miesiąca (mediana) u żadnego z uczestników badania nie stwierdzono wystąpienia zdarzenia niepożądanego, w tym m.in. reakcji anafilaktycznych, reakcji nadwrażliwości i bólu w miejscu iniekcji. Nie odnotowano także żadnych powikłań dermatologicznych, neurologicznych oraz infekcyjnych.

Ponadto ocena ta została przeprowadzona także na podstawie 1 badania randomizowanego (z którego wykorzystano pojedyncze ramię) oraz 2 badań jednoramiennych, retrospektywnych. Wykazano, że adalimumab cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Podkreślenia wymaga fakt, że we włączonych badaniach nie analizowano działań niepożądanych, a jedynie zdarzenia niepożądane, dla których (zgodnie z definicją) nie wskazuje się związku ze stosowaną interwencją. Jedynie w badaniu *IMAGINE 1* odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych o możliwym związku ze stosowaną interwencją u 1,1% chorych.

Na podstawie uzupełniającej analizy bezpieczeństwa wywnioskowano, że w czasie stosowania adalimumabu i infliksymabu pojawiały się przypadki zakażeń o ciężkim nasileniu, które niekiedy prowadziły do zgonu. Odnotowano także przypadki wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony, jednak związek między stosowaniem inhibitorów TNF a jego powstaniem nie jest pewny.

WNIOSKI

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy stwierdzono, że adalimumab jest skutecznym lekiem w leczeniu dzieci i młodzieży (6-18 r.ż.) z ciężką, czynną postacią ChLC oraz cechuje go akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ze względu na fakt, że odnaleziono tylko 1 badanie w tak określonej populacji chorych, postanowiono przeprowadzić analizę w szerszej populacji, tj. u chorych z postacią od

umiarkowanej do ciężkiej. Na podstawie wszystkich włączonych do analizy badań można uznać, że adalimumab korzystnie wpływa na stan zdrowia chorych, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny.

Z wyżej opisanych wniosków wynika, iż zasadnym jest stosowanie adalimumabu w praktyce klinicznej i rozpoczęcie finansowania go ze środków publicznych w ramach Programu lekowego „*Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)*” u chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo, ze względu na dostępność dowodów naukowych w postaci umiarkowanej do ciężkiej, należy rozważyć poszerzenie populacji docelowej o postać umiarkowaną.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej dla leku adalimumabu stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

- charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – choroba Leśniowskiego-Crohna

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla adalimumabu określono na podstawie projektu *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)*.

Populację docelową stanowią dzieci i młodzież (w wieku od 6 lat do ukończenia 18 r.ż.), chore na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wykazano brak odpowiedzi na glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub występowaniu przeciwwskazań medycznych lub działań niepożądanych takiego

leczenia albo obecności przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

Populacja ta jest również zgodna z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [8].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego, którą wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zalicza się do grupy przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit. Charakteryzuje ją duża różnorodność objawów, obrazu klinicznego i zmian patologicznych. Zmiany chorobowe mają charakter ogniskowy, asymetryczny i mogą obejmować wszystkie warstwy ściany całego przewodu pokarmowego. Często pojawiają się również zmiany okołodbytnicze, pozajelitowe i ogólnoustrojowe [6, 23, 26].

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się naprzemiennym występowaniem okresów zaostrzeń i remisji. Częstość zaostrzeń, długość remisji oraz skłonność do występowania powikłań różnią się u poszczególnych chorych. Do tej pory nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania [29].

Do oceny aktywności klinicznej choroby stosuje się wiele wskaźników, które są oparte na ocenie objawów klinicznych i prostych testach laboratoryjnych. Spośród nich najpopularniejszym jest wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI, ang. *Crohn's Disease Activity Index*) [23, 29].

Ocena aktywności choroby na podstawie tej skali została oparta na parametrach, takich jak: liczba płynnych stolców, bóle brzucha, ogólne samopoczucie, występowanie objawów i powikłań pozajelitowych, potrzeba zażywania środków przeciwbólowych, obecność wyczuwalnego guza w jamie brzusznej, wartość hematokrytu oraz masa ciała. Obliczanie liczby punktów w skali stopniowanej opiera

się na 7-dniowej obserwacji chorego. Łączna liczba punktów możliwych do uzyskania zawiera się w przedziale od 0 do 600 [23].

Na podstawie wartości wskaźnika CDAI klasyfikuje się chorobę jako aktywną lub będącą w remisji, a dodatkowo w ramach choroby aktywnej, ze względu na nasilenie objawów klinicznych, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką [23, 29].

Klasyfikację aktywności choroby na podstawie wskaźnika CDAI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika CDAI

Aktywność choroby	Postać	CDAI	Charakterystyka
Remisja	n/d	poniżej 150	<ul style="list-style-type: none"> u chorego nie występują objawy lub chory nie wykazuje powikłań zapalnych; chorzy, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie
Choroba aktywna	Łagodna	150-220	<ul style="list-style-type: none"> chory leczony ambulatoryjnie, jedzący i pijący, utrata masy ciała poniżej 10%; brak objawów niedrożności, gorączki, odwodnienia, wyczuwalnego oporu lub tkliwości w obrębie jamy brzusznej; poziom białka C-reaktywnego (CRP, ang. <i>C Reactive Protein</i>) zwykle powyżej górnej granicy normy
	Umiarkowana	220-450	<ul style="list-style-type: none"> sporadyczne wymioty lub utrata masy ciała powyżej 10%; nieskuteczne leczenie choroby w postaci łagodnej lub tkliwy opór; brak jawnej niedrożności; poziom CRP powyżej górnej granicy normy
	Ciężka	powyżej 450	<ul style="list-style-type: none"> wyniszczenie organizmu – wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>) poniżej 18 kg/m² lub dowody na istnienie niedrożności lub ropnia; objawy utrzymujące się pomimo intensywnego leczenia; podwyższony poziom CRP

Źródło: opracowanie własne na podstawie [61, 29, 26]

Opracowano również pediatryczną modyfikację tej skali (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*, PDAI), w której dodatkowo uwzględniono zaburzenia wzrastania, odczyn Biernackiego, stężenie albumin oraz zmiany okołodbytnicze. Poszczególne objawy w tej skali są stopniowane, a maksymalna liczba punktów wynosi 100 [23].

Zakres punktowy:

- od 0 do 10 – brak aktywności choroby,
- od 11 do 30 – łagodna postać choroby;
- od 31 do 50 – umiarkowana postać choroby;
- powyżej 50 – ciężka postać choroby [23].

J. Ryżko i M. Woynarowski¹ zmodyfikowali tę skalę, wprowadzając w miejsce masy ciała i wzrostu wskaźnik odżywienia Cole’a oraz zamieniając hematokryt na stężenie hemoglobiny [23].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę skali oceny aktywności ChLC u dzieci.

Tabela 2.
Indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci w modyfikacji Ryżki i Woynarowskiego

Oceniwane objawy	Nasilenie objawu	Liczba punktów
Bóle brzucha	brak	0
	słabe	5
	silne	10
Stolce (dziennie)	<2, bez krwi	0
	2-5 luźnych lub ślad krwi	5
	>5 lub znaczne krwawienie	10
Samopoczucie	dobre (pełna aktywność)	0
	nieco gorsze (mniejsza aktywność)	5
	złe (znaczne ograniczenie aktywności)	10
Stężenie hemoglobiny (w g/dl)	>12	0
	10-12	2,5
	<10	5
OB (w mm/godz.)	<20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Stężenie albumin (g/dl)	>3,5	0
	3,1-3,5	5

¹ Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Oceniane objawy	Nasilenie objawu	Liczba punktów
	<3,1	10
Wskaźnik Cole'a (%)	>85	0
	80-85	10
	<80	20
Badanie palpacyjne brzucha	brak tkiwości i oporu	0
	Nieznaczna tkiwość/wyczuwalny opór	5
	wyraźna tkiwość i opór	10
Zmiany okołodbytnicze	brak	0
	niewielkie, bez bolesności	5
	przetoki, bolesność lub ropień	10
Objawy pozajelitowe (gorączka >38°C, zapalenie jamy ustnej, stawów, skóry, inne)	brak	0
	jeden objaw	5
	dwa lub więcej objawów	10
Ocena aktywności ChLC	brak aktywności	0-10
	łagodna postać choroby	11-25
	średnio nasiloną postać choroby	26-50
	ciężka postać choroby	≥51

Źródło: opracowanie własne na podstawie [23]

Na podstawie wartości wskaźnika CDAI definiuje się również odpowiedź kliniczną na leczenie. Określa się ją jako zmniejszenie wartości CDAI na skutek zastosowanego leczenia o co najmniej 100 [29].

Z kolei zaostrzenie to pojawienie się objawów choroby u osoby z rozpoznaną ChLC, będącej w remisji klinicznej. Wczesne zaostrzenie to takie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji [29].

Choroba klasyfikowana może być również jako:

- ograniczona, gdy zmiany chorobowe znajdują się na odcinku jelita nieprzekraczającym 30 cm, najczęściej w okolicy krętniczno-kątnicznej;
- rozlana, w sytuacji, gdy zmiany te obejmują powyżej 100 cm jelita cienkiego [29].

Choroba może obejmować cały przewód pokarmowy, jednak najczęściej zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego (ang. *terminal ileal*, łac. *ileitis*

terminalis) i w jelicie grubym. Wraz z kolejnymi kongresami naukowymi sposoby klasyfikacji ChLC ulegały zmianom [23].

Klasyfikacje wypracowane w czasie kolejnych kongresów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Wiedeńska, montrealaska i paryska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Wiedeń (1998r.)	Montreal (2005 r.)	Paryż (2011 r.)
Wiek w czasie rozpoznania	A ₁ : poniżej 40 r.ż. A ₂ : powyżej 40 r.ż.	A ₁ : poniżej 17 r.ż. A ₂ : między 17-40 r.ż. A ₃ : powyżej 40 r.ż.	A _{1a} : 0-<10 r.ż. A _{1b} : 10-<17 r.ż. A ₂ : 17-40 r.ż. A ₃ : >40 r.ż.
Lokalizacja	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : górny odcinek przewodu pokarmowego	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : wyizolowana choroba górnego odcinka*	L ₁ : 1/3 dystalny odcinek jelita krętego L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L _{4a} : górny odcinek proksymalnie do więzadła Treitza* L _{4b} : górny odcinek dystalnie do więzadła Trietza i proksymalnie do 1/3 dystalnego odcinka jelita krętego*
Manifestacja	B ₁ : postać niezwięzająca, niepenetrująca B ₂ : postać zwięzająca B ₃ : postać penetrująca	B ₁ : postać niezwięzająca, niepenetrująca B ₂ : postać zwięzająca B ₃ : postać penetrująca p: modyfikator postaci okołodbytniczej choroby	B ₁ : postać niezwięzająca, niepenetrująca B ₂ : postać zwięzająca B ₃ : postać penetrująca B ₂ B ₃ : postać zwięzająca i penetrująca w tym samym lub różnym czasie p: modyfikator postaci okołodbytniczej choroby
Wzrost	n/d	n/d	G ₀ : nie stwierdza się opóźnienia wzrostu G ₁ : opóźniony wzrost

* w klasyfikacji montrealaskiej i paryskiej L₄ i L_{4a}/L_{4b} mogą odpowiednio współistnieć z L₁, L₂, L₃
Źródło: opracowanie własne na podstawie [23]

Stopień nasilenia choroby ocenia się również na podstawie wskaźnika aktywności Harvey’a Bradshawa (wskaźnik HB, ang. *Harvey Bradshaw Index*) [16, 78]. Wynik stanowi suma uzyskanych zgodnie z poniższą tabelą punktów. Za remisję uważany jest wynik poniżej 4 punktów. Wynik w zakresie od 5 do 8 punktów stanowi o łagodnej postaci choroby, a wynik powyżej 9 świadczy o ciężkiej postaci choroby.

Charakterystykę oceny aktywności ChLC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB

Cecha	Punktacja	Opis
A: Ogólny stan zdrowia	0	Bardzo dobry
	1	Nieznacznie słabszy
	2	Słaby
	3	Bardzo słaby
	4	Wyjątkowo słaby
B: Ból w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Łagodny
	2	Umiarkowany
	3	Silny
C: Liczba płynnych stolców na dzień		n/d
D: Opór w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Obecność niepewna
	2	Obecność pewna
	3	Obecność pewna i wyczuwalna
E: Powikłania: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień	1 punkt za każde powikłanie	n/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie [16]

Ocena stanu zdrowia chorych m.in. na ChLC jest dokonywana także w oparciu o skalę PGA (ang. *Physician's Global Assessment* – ocena kliniczna dokonana przez lekarza). Zgodnie z tą skalą lekarz ocenia aktywność choroby w 4 stopniach jako nieaktywną, łagodną, umiarkowaną lub ciężką biorąc pod uwagę m.in. takie kryteria jak nasilenie bólu, obecność przetok czy utratę wagi [57].

3.3. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane.

Zapadalność na ChLC w Europie wynosi od 5 do 5,6/100 000 osób na rok [6, 14]. Wydaje się, że choroba ta występuje rzadziej niż wrzodziejące zapalenie jelita grubego [6]. Obserwuje się wyższą częstość jej występowania w rejonach północnych Europy niż południowych (odpowiednio 7,0 oraz 3,9/100 000 osób) [14]. Najwyższe wskaźniki zapadalności odnotowuje się w klimacie umiarkowanym i w bardziej uprzemysłowionych częściach świata, takich jak Europa Zachodnia i Ameryka Północna. W większości krajów Europy Zachodniej wskaźniki uległy stabilizacji lub nieznacznemu wzrostowi [14]. Podkreślić należy istotne zwiększenie liczby zachorowań wśród dzieci i młodzieży. W latach 1987-2003 częstość rozpoznawania ChLC w tej grupie niemal się podwoiła [11].

Z kolei w Azji, częstość występowania ChLC zawiera się w przedziale od 0,5 do 4,2 przypadków na 100 000 osób. Najniższe wskaźniki obserwuje się natomiast w Afryce Południowej (0,3 do 2,6 przypadków na 100 000 osób) oraz w Ameryce Łacińskiej (0-0,03 przypadków na 100 000 osób) [14].

Choroba występuje najczęściej u ludzi młodych, jednak może ujawnić się w każdym wieku. Szczyt zachorowań przypada między 15. a 40. rokiem życia [29, 23, 25]. U 15% chorych choroba rozpoczyna się już w wieku dziecięcym, a nawet niemowlęcym [30]. Częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna, z niewielką przewagą płci żeńskiej [6, 25, 29, 30]. W Polsce częstość zachorowań wzrasta. Szacuje się, że na ChLC choruje około 15 tysięcy osób, przy czym ostatnie obserwacje wskazują, że jest to liczba zaniżona [29].

Nie zidentyfikowano danych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na ChLC w populacji polskiej, w grupie dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym od 6 lat do ukończenia 18 r.ż. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce w 2012 roku, w 91 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru, zarejestrowano łącznie 5 740 osób z ChLC [46].

Zgodnie z danymi zawartymi w statystyce JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów), liczba hospitalizacji i zabiegów związanych z ChLC wyniosła w 2012 roku łącznie 7 074, z czego 1 759 stanowiły hospitalizacje i zabiegi przeprowadzone u dzieci.

Dodatkowo w ramach poszczególnych grup statystyki JGP (grupy F51, F52 i F53) przedstawione zostały dane w przedziale wieku od 7 do 18 r.ż, przy czym taki sposób prezentacji danych nie uwzględnia poszczególnych kodów rozpoznań zgodnie z ICD-10 (dane przedstawiane są dla wszystkich kodów rozpoznań w obrębie grupy JGP). Zgromadzone dane wskazują, że w grupach F51, F52 i F53 większość chorych nie kwalifikowała się do populacji docelowej.

W poniższej tabeli (Tabela 5.) przedstawiono szczegółowe zestawienie wskazanych powyżej danych z JGP.

Nie odnaleziono innych, bardziej szczegółowych danych dotyczących rozpowszechnienia choroby w Polsce w populacji docelowej.

Tabela 5.
Liczba hospitalizacji spowodowanych chorobą Leśniowskiego-Crohna na podstawie statystyki JGP za 2012 rok

Grupa	Populacja	ICD-10	Opis	Udział (%)	Liczba hospitalizacji (ogółem)	Liczba hospitalizacji	Suma hospitalizacji
F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogółem	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	23,94	355	85	191
		K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	16,34		58	
		K50.8	Inne postacie choroby Crohna	7,89		28	
		K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	5,63		20	
	Dzieci i młodzież w wieku od 7 do 18 r.ż.	Wszystkie w ramach grupy F51		5,63	20	1	1
F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogółem	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	11,69	1 009	118	412
		K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	12,19		123	
		K50.8	Inne postacie choroby Crohna	8,52		86	
		K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	8,42		85	
	Dzieci i młodzież w wieku od 7 do 18 r.ż.	Wszystkie w ramach grupy F52		19,03	192	37	37
F53 Średnie i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogółem	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	3,59	3149	113	642
		K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	8,48		267	
		K50.8	Inne postacie choroby Crohna	2,89		91	

Grupa	Populacja	ICD-10	Opis	Udział (%)	Liczba hospitalizacji (ogółem)	Liczba hospitalizacji	Suma hospitalizacji
		K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	5,43		171	
	Dzieci i młodzież w wieku od 7 do 18 r.ż.	Wszystkie w ramach grupy F53		5,62	177	10	10
F57 Choroby zapalne jelit < 18 r.ż	Ogółem	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	4,94	4 352	215	1 575
		K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	14,91		649	
		K50.8	Inne postacie choroby Crohna	13,42		584	
		K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	2,92		127	
P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne*	Ogółem	K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	2,20	8377	184	184

*Katalog P dotyczy chorób dziecięcych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie [58]

3.4. Etiologia, patogeneza i czynniki ryzyka

Etiologia choroby nie została w pełni poznana. Uważa się, że do przewlekłego procesu zapalnego przewodu pokarmowego przyczyniają się czynniki środowiskowe, immunologiczne oraz genetyczne. Uszkodzenie zaczyna się w błonie śluzowej jelita. Z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita, co może powodować powstanie przetok, ropni i zwężeń. Cechą charakterystyczną ChLC jest jej fazowy przebieg, tj. okresy zaostrzeń objawów klinicznych występują na przemian z okresami remisji choroby [29, 30].

Coraz częściej prezentowany jest pogląd, że choroba powstaje w wyniku odpowiedzi immunologicznej organizmu, indukowanej przez powszechnie występujące w jelicie drobnoustroje niepatogenne. U zdrowych następuje fizjologiczne hamowanie reakcji zapalnej w blaszce właściwej jelita. Z kolei u osób wrażliwych dochodzi do nadmiernej aktywacji komórek Th2 oraz do zwiększonej syntezy cytokin prozapalnych (m.in. IL-1, TNF-alfa). W następstwie, w wyniku zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami przeciw- i prozapalnymi, rozwija się niekontrolowana reakcja zapalna w obrębie ściany jelita [25, 23].

W ostatnich latach zidentyfikowano położenie wielu genów odpowiedzialnych za wystąpienie nieswoistego zapalenia jelit znajdujących się na chromosomie 6., 12., 14., 15. czy 16. Przyjmuje się, że ChLC może być związana z mutacjami genu NOD2/CARD 15 zlokalizowanego na chromosomie 16. [30] i defektem immunologicznym monocytów [64]. O udziale czynnika genetycznego świadczy rodzinne występowanie choroby w 5-10% przypadków [64].

3.5. Rozpoznanie i objawy

Obecnie nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania ChLC. Ze względu na zróżnicowaną symptomatologię oraz nawrotowy charakter rozpoznanie choroby może być bardzo trudne. Opiera się ono na całokształcie obrazu klinicznego oraz wynikach badań dodatkowych [29].

Diagnostyka i leczenie chorych z ChLC są trudne i często sprawiają problemy nawet doświadczonym gastroenterologom. Poza typowym obrazem klinicznym u wielu chorych występują objawy niecharakterystyczne, a wyniki badań dodatkowych są niejednoznaczne [29].

Rozpoznanie powinno się opierać na ocenie makro- i mikroskopowej przewodu pokarmowego. Badania przedmiotowe, endoskopowe i radiologiczne oraz ocena śródoperacyjna umożliwiają identyfikację zmienionych zapalnie odcinków jelita. Ocenie mikroskopowej poddaje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii (ich wartość jest ograniczona, ponieważ zawierają one jedynie powierzchowne warstwy jelita – błonę śluzową i podśluzową) oraz pełnościennie preparaty operacyjne (badanie znacznie bardziej wiarygodne). Stwierdzenie odcinkowego, pełnościennego, ziarniniakowego procesu zapalnego jelita pozwala na rozpoznanie ChLC [6, 29].

Objawy kliniczne choroby są mniej charakterystyczne niż we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, zaliczanego także do grupy nieswoistych zapaleń jelit, i zależą od tego, w jakim miejscu przewodu pokarmowego (odcinek górny czy i/lub dolny) powstają zmiany zapalne, jakie jest ich nasilenie, czy doszło do zaburzeń wchłaniania, niedożywienia czy też powstania powikłań w postaci ropni lub przetok [30].

Wśród najczęstszych objawów klinicznych wymienia się bóle brzucha o różnym nasileniu i umiejscowieniu, przy czym u 1/3 chorych bóle występują w prawym dole biodrowym, a objawom tym mogą towarzyszyć gorączka, brak łaknienia, utrata masy ciała oraz uczucie osłabienia i wyczerpania, a także nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach. W ChLC zmiany zapalne mogą występować w każdym odcinku przewodu pokarmowego. W jamie ustnej w postaci aft Suttona, natomiast w żołądku, w jelicie cienkim i grubym w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft. Bardzo charakterystyczne dla ChLC są zmiany okołodobytnicze, szczeliny, przetoki oraz ropnie. Należy również zwrócić uwagę na dolegliwości pozajelitowe, które mogą wyprzedzać wystąpienie zmian w przewodzie pokarmowym i występują u około 20 do 30% chorych. Najczęściej pojawiają się zmiany stawowe (w postaci

zapalenia stawów obwodowych i osiowych), skórne (piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty) oraz oczne (zapalenie błony naczyniowej oka) [30, 29].

Potwierdzenie diagnozy często jest możliwe dopiero w przypadku stwierdzenia obecności powikłań ChLC takich jak ropnie, przetoki czy zwężenia, które są obecne w chwili rozpoznania u 15% chorych [29].

Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce ChLC jest kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego (z pobraniem wycinków). Przyjmuje się, że każdemu choremu z rozpoznąną ChLC powinno się wykonać gastroskopię, której celem jest ocena ewentualnych zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego [29].

Wartość diagnostyczną ma szczególnie stwierdzenie zmian o charakterze brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w końcowym odcinku jelita krętego oraz okołodbytnicznych. Badanie endoskopowe umożliwia także ocenę aktywności choroby. Anatomiczne kryteria ciężkości choroby obejmują głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek i płytkich owrzodzeń [29].

Typowy obraz endoskopowy, po wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania ChLC i rozpoczęcia leczenia. Potwierdzenie histopatologiczne z wycinków pobranych w trakcie badań endoskopowych uzyskuje się jedynie u mniej niż 1/3 chorych. Prawidłowy wynik kolonoskopii nie wyklucza jednak ChLC [29].

Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego powinna także obejmować ocenę części zaopuszkowej dwunastnicy wraz z pobraniem wycinków z tej okolicy (diagnostyka choroby trzewnej). W jelicie cienkim rozpoznanie ChLC zwykle przeprowadza się na podstawie badań radiologicznych – tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [29].

W przypadkach wątpliwych, szczególnie, gdy podejrzewana jest obecność zmian jedynie w jelicie cienkim, przydatne może być wykonanie enteroskopii dwubalonowej

lub zastosowanie kapsuły endoskopowej, która umożliwia uwidocznienie zmian chorobowych w miejscach trudno dostępnych w badaniu kolonoskopowym [30, 29].

3.6. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dotychczas nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania [29].

Rokowanie co do wyleczenia jest w przypadku ChLC niepomyślne. U wielu chorych uzyskuje się co najwyżej okresową remisję. W czasie swojego życia co najmniej połowa chorych musi być operowana, przy czym wyniki zabiegu nie są w pełni zadowalające. W przypadku zajęcia jelita cienkiego częstość występowania nawrotów wynosi około 70%. Prawie co drugi chory leczony operacyjnie wymaga powtórzenia zabiegu. W ChLC obejmującej jelito grube rokowanie wydaje się pomyślniejsze, jednak nawet po proktokolektomii wznowy w jelicie krętym dotyczą od 7 do 10% chorych [6].

Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego występują rzadko (do 13%), jednak ich obecność jest czynnikiem prognozującym niekorzystny przebieg i należy zawsze brać je pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [29].

Obecnie przyjmuje się, że zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji ChLC [29].

Dotychczas nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania. Wyniki badań w dużych grupach chorych z ChLC pozwoliły jednak na powiązanie ciężkiego przebiegu choroby z takimi czynnikami ryzyka jak:

- palenie tytoniu;
- młody wiek w chwili rozpoznania;
- postać zwężająca i przetokowa choroby;
- rozległe zajęcie jelita. [29].

Istnieją również dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna zlokalizowaną w okrężnicy. Nie wykazano go natomiast u chorych, u których choroba umiejscowiona była w jelicie krętym [49].

3.7. Leczenie

Ze względu na nieznaną etiologię choroby, leczenie przyczynowe choroby Leśniowskiego-Crohna nie istnieje [3]. Obecnie leczenie obejmuje farmakoterapię, leczenie żywieniowe, a w ciężkich i przewlekłych przypadkach operację. Ponadto chory powinien zaprzestać palenia tytoniu [32].

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Z kolei celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań [29].

Przed wyborem odpowiedniej terapii konieczne jest uwzględnienie szeregu czynników, mogących mieć wpływ na wyniki leczenia. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są przede wszystkim palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania, zawężająca lub przetokowa postać choroby, rozległe zajęcie jelita. Jeśli stwierdza się występowanie co najmniej dwóch czynników, które wskazują na ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, może to stanowić podstawę do bardziej agresywnej strategii terapeutycznej (wcześniejsze rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego i/lub rozważenie wcześniejszego zastosowania inhibitorów TNF) [29]. Obecnie stosowanymi lekami są przede wszystkim: kortykosteroidy, preparaty kwasu 5-aminosalicylowego, antybiotyki, leki immunosupresyjne i inhibitory TNF [32].

W literaturze wskazuje się na istnienie dwóch podejść do proponowanego schematu strategii terapeutycznej. Pierwsze z nich (ang. *step-up*) zakłada stopniowe stosowanie leków coraz bardziej agresywnych po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu, drugie z kolei (ang. *top-down*) zakłada agresywną terapię już od momentu rozpoznania choroby, nawet jeśli jej aktywność jest umiarkowana. W chwili obecnej

najbardziej właściwą wydaje się być zindywidualizowana strategia terapeutyczna będąca kombinacją dwóch powyższych [29].

Jeśli przebieg kliniczny choroby jest łagodny, zmiany endoskopowe są dyskretne, a u chorego nie ma powikłań ani czynników ryzyka, można rozważyć zastosowanie jedynie obserwacji i niepodejmowanie leczenia. W sytuacji, gdy zmiany są bardziej nasilone a lokalizacja choroby typowa, terapia może być rozpoczęta przy zastosowaniu budezonidu. W pozostałych przypadkach terapię rozpoczyna się od steroidów o działaniu układowym. Steroidy powinny być stosowane jak najkrócej, ze względu na ich działania niepożądane. Terapia inicjująca nie powinna trwać dłużej niż 4 tygodnie, a leczenie steroidami powinno być zakończone w czasie 12 tygodni. Jeśli u chorego występuje steroidooporność, wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych. Jeśli w dalszym ciągu nie następuje poprawa, do terapii powinien zostać włączony inhibitor TNF. Terapia przy zastosowaniu inhibitorów TNF może być zastosowana wcześniej, jeżeli u chorego zidentyfikowano czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Po uzyskaniu remisji lekami pierwszego wyboru, stosowanymi w ramach leczenia podtrzymującego, są tiopuryny, jednak w postaci łagodnej do umiarkowanej stosowanie leczenia podtrzymującego nie jest obligatoryjne [29].

W tabeli poniżej przedstawiono farmakologiczne i nefarmakologiczne metody stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 6.
Farmakologiczne i nefarmakologiczne metody leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna

Metoda leczenia		Opis
Leczenie żywieniowe	Enteralne i parenteralne	Powinno być integralną częścią terapii, ponieważ prawidłowy stan odżywienia poprawia wyniki leczenia. Często stosowane jest ono jako leczenie w pierwszej linii u dzieci i młodzieży ponieważ ułatwia ono wzrost i rozwój [29, 32].
Farmakoterapia	Leczenie przeciwzapalne	Glikokortykosteroidy: prednizon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, budezonid
		Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego: sulfasalazyna, mesalazyna
	Leczenie immunosupresyjne	Pochodne tiopuryny: azatiopryna, merkaptopuryna
		Inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna, takrolimus

Metoda leczenia		Opis
	Leczenie biologiczne	Inhibitory TNF: infliksymab, adalimumab
	Leki przeciwdrobnoustrojowe	Antybiotyki: metronidazol, cyprofloksacyna
	Leczenie objawowe	Leki przeciwbólowe: metamizol, opioidy Leczenie przeciwbiegunkowe: difenoksyilat, loperamid, cholestyramina
Operacja	Operacje resekcyjne, endoskopowe poszerzanie zwężeń	Zmiany w okolicy krętniczo-kątniczej z objawami nawracającej podniekroźności należy leczyć chirurgicznie. Chirurgicznie powinny być również leczone zmiany zlokalizowane w jelicie cienkim z powikłaniami w postaci ropni. Jeśli w obrębie jamy brzusznej występują ropnie, zastosowanie leczenia chirurgicznego jest warunkiem rozpoczęcia farmakoterapii. Odsetek chorych, którzy mogą wymagać operacji to 50 do 80%[29, 32].

Źródło: opracowanie własne na podstawie [3, 6, 29, 32]

3.7.1. Wytyczne zagraniczne

Wytyczne uwzględnione w dokumencie wyszukiwano dla całej populacji (zarówno dzieci, jak i dorosłych). Ponadto, często podział na leczenie dorosłych i dzieci nie był możliwy, w związku z czym, aby w pełni przedstawić metody leczenia ChLC przedstawiono wszystkie dane zawarte w odnalezionych dokumentach.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna:

- wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2012 roku, dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna [32];
- wytyczne *British Society of Gastroenterology* (BSG, Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) z 2011 dotyczące leczenia nieswoistych zapaleń jelit w tym choroby Leśniowskiego-Crohna [31];
- wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO, europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna) z 2010 roku, dotyczące diagnozy i leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenia ogólne) [12];

- wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) z 2010 roku, dotyczące diagnozy i leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenia w sytuacjach specjalnych) [60];
- wytyczne *American College of Gastroenterology* (ACG, Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) z 2009 roku dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych [28];
- wytyczne *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG, Kanadyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) z 2009 roku dotyczące zastosowania inhibitorów TNF w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna [50].

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna jest złożone i zależne m.in. od aktywności choroby, jej umiejscowienia, występowania czynników rokowniczych. Przedstawione w wytycznych schematy leczenia nie są w pełni spójne, jednak ogólny schemat postępowania jest bardzo zbliżony.

W pierwszej kolejności w ramach terapii indukującej remisję stosowane są glikokortykosteroidy. W zależności od stopnia nasilenia choroby oraz jej umiejscowienia stosowane są standardowe glikokortykosteroidy (GKS, np. prednizolon, metyloprednizolon, hydrokortyzon) lub budezonid. W szczególności u dzieci i osób młodych, można rozważyć zastosowanie żywienia enteralnego. Remisja może być również indukowana za pomocą leczenia skojarzonego obejmującego podanie GKS w skojarzeniu z azatiopryną, merkaptopuryną lub metotreksatem (MTX stosowany głównie, gdy leczenie azatiopryną lub merkaptopuryną nie jest tolerowane). W wytycznych wskazuje się również na możliwość zastosowania preparatów kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna, mesalazyna), jednak ich skuteczność jest niższa niż wskazanych wyżej leków i ograniczona głównie do łagodnej i umiarkowanej postaci choroby (wytyczne ECCO 2010).

W ramach terapii indukującej remisję mogą być również stosowane inhibitory TNF: infliksymab i adalimumab (wytyczne amerykańskie i kanadyjskie wskazują również, na możliwość zastosowania certolizumabu jednak w Polsce nie jest on zarejestrowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna [35]). Zastosowanie tych

leków jest jednak w większości przypadków ograniczone do chorych nieodpowiadających na leczenie immunosupresyjne i/lub GKS lub nietolerujących tego rodzaju terapii. Mogą być one stosowane jako monoterapia lub w terapii skojarzonej z lekami immunosupresyjnymi.

Wybór leku stosowanego w ramach terapii podtrzymującej jest zależny od zastosowanych leków przy których osiągnięto remisję choroby. Zazwyczaj, gdy remisja została osiągnięta za pomocą GKS jako terapia podtrzymująca, preferowane jest zastosowanie azatiopryny lub merkaptopuryny. Jeśli natomiast azatiopryna lub merkaptopuryna są przeciwwskazane lub nietolerowane oraz w przypadku, gdy terapią indukującą był metotreksat, jako leczenie podtrzymujące może być zastosowany metotreksat. W przypadku, gdy jako terapię indukującą wybrano inhibitory TNF, mogą one być kontynuowane w czasie leczenia podtrzymującego. W niektórych przypadkach po indukcji za pomocą inhibitorów TNF można zastosować azatioprynę. W wytycznych wskazuje się również, że u części chorych, u których przebieg choroby jest łagodny, leczenie podtrzymujące nie jest obligatoryjne.

Na każdym etapie leczenia, gdy istnieją ku temu wskazania, można zastosować leczenie chirurgiczne. Dodatkowo u części chorych, głównie tych, u których występują przetoki, jako terapię uzupełniającą stosuje się antybiotyki.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis wytycznych.

Tabela 7.
Opis zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
NICE 2012 [32]	Wszystkie rekomendacje dotyczą dorosłych i dzieci, o ile nie wskazano inaczej.	b/d
	Indukowanie remisji Należy przedyskutować z chorym lub jego opiekunem dostępne opcje terapeutyczne oraz monitorowanie terapii.	b/d
	Monoterapia <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia przy zastosowaniu <u>standardowych GKS</u> (prednizolon, metyprednizolon lub hydrokortyzon podawany dożylnie) w celu indukowania remisji u chorych z pierwszymi objawami choroby lub pojedynczym zaostrzeniem choroby w czasie 12 miesięcy. • Należy rozważyć <u>żywienie enteralne</u> jako alternatywę do standardowych GKS jako postępowanie indukujące remisję u: <ul style="list-style-type: none"> ○ dzieci, u których istnieje obawa odnośnie zaburzeń wzrastania oraz występowania działań niepożądanych, ○ młodych osób, u których istnieje obawa odnośnie zaburzeń wzrastania. • Należy rozważyć <u>budezonid</u> (pomimo że jest on rutynowo stosowany w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii, w momencie publikacji wytycznych nie ma on zarejestrowanego wskazania w leczeniu dzieci i młodzieży) w leczeniu pierwszego lub pojedynczego zaostrzenia w czasie 12-miesięcznego okresu u chorych z dystalną lokalizacją krętniczą, krętniczo-kątniczą lub prawej stronie okrężnicy, którzy odmówili zastosowania GKS, nie są one tolerowane lub są przeciwwskazane. • Należy rozważyć terapię przy zastosowaniu <u>preparatów kwasu 5-amino-salicylowego</u> (pomimo że są one stosowane jako rutynowa praktyka kliniczna, w momencie wydania wytycznych mesalazyna, olsalazyna i balsalazyd nie są zarejestrowane w Wlk. Brytanii w tym wskazaniu) w leczeniu pierwszego lub pojedynczego zaostrzenia w czasie 12-miesięcznego okresu, u chorych, którzy odmówili stosowania lub którzy nie tolerują GKS lub są one przeciwwskazane. Należy wytłumaczyć choremu, że preparaty kwasu 5-amino-salicylowego są mniej skuteczne niż standardowe GKS lub budezonid, jednak mogą powodować mniej działań niepożądanych niż GKS. • Nie należy stosować budezonidu lub preparatów kwasu 5-amino-salicylowego w przypadku ciężkiego nasilenia choroby lub zaostrzeń. • Nie należy stosować azatiopryny, merkaptopuryny lub metotreksatu w monoterapii jako terapii indukującej remisję. 	b/d
	Leczenie skojarzone <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć dodanie <u>azatiopryny lub merkaptopuryny</u> do standardowych GKS lub budezonidu w celu indukcji remisji choroby, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpiły co najmniej 2 zaostrzenia w 12-miesięcznym okresie; ○ dawka GKS nie może być już zmniejszona; 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> Należy ocenić aktywność metylotransferazy tiopuryny przed zaferowaniem choremu azatiopryny lub merkaptopuryny. Nie należy oferować tych leków, jeśli aktywność metylotransferazy tiopuryny jest niewystraszająca (bardzo niska lub brak). Należy rozważyć ich zastosowanie w niższej dawce, jeśli aktywność metylotransferazy tiopuryny jest poniżej normy, jednak jest wystarczająca (zgodnie z lokalnymi wartościami referencyjnymi). Należy rozważyć dodanie <u>MTX</u> (pomimo że leki te stosowane są rutynowo w praktyce klinicznej, w chwili wydania wytycznych azatiopryna, merkaptopuryna ani MTX nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu) do standardowych GKS lub budezonidu w celu indukowania remisji u chorych nietolerujących azatiopryny lub merkaptopuryny lub tych, u których aktywność metylotransferazy tiopuryny jest niewystraszająca, jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> wystąpiły co najmniej 2 zaostrzenia w 12-miesięcznym okresie; dawka GKS nie może być już zmniejszona; Należy monitorować efekt działania azatiopryny, merkaptopuryny i MTX zgodnie z obecną wersją <i>British national formulary</i> (Brytyjska Farmakopea Narodowa) lub <i>British national formulary for children</i> (Brytyjska Farmakopea Narodowa dla dzieci). Należy monitorować możliwość wystąpienia neutropenii u chorych stosujących azatioprynę i merkaptopurynę, nawet jeżeli aktywność metylotransferazy tiopuryny jest w normie. Należy upewnić się, czy zostały zachowane lokalne procedury odnośnie monitorowania bezpieczeństwa terapii 	
	<p>Infliksymab i adalimumab</p> <p>Poniższa sekcja znajduje się w wytycznych nr 187 dotyczących zastosowania infliksymabu i adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Infliksymab i adalimumab</u>, zgodnie z ich zarejestrowanym wskazaniem, są rekomendowane w leczeniu dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią choroby nieodpowiadających na standardowe leczenie (leczenie immunosupresyjne i/lub GKS) lub chorych nietolerujących leczenia standardowego lub tych, u których jest ono przeciwwskazane. Infliksymab lub adalimumab należy podawać w ramach zaplanowanego schematu leczenia aż do wystąpienia niepowodzenia terapii (włączając w to również konieczność wykonania operacji) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, w zależności od tego, co wystąpi pierwsze. Następnie u chorych należy dokonać oceny aktywności choroby, aby określić, czy trwająca terapia jest w dalszym ciągu klinicznie odpowiednia. Leczenie należy standardowo rozpocząć od tańszego leku (biorąc pod uwagę koszty podania, wymaganą dawkę, cenę produktu za dawkę). Wybór leku należy rozważyć indywidualnie u każdego chorego ze względu na równice w metodzie podania leku i schematach leczenia). Infliksymab, w ramach zarejestrowanego wskazania, jest rekomendowany w leczeniu chorych z aktywnymi przetokami, nieodpowiadających na standardową terapię (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne) lub chorych nietolerujących terapii standardowej lub tych, u których jest ona przeciwwskazana. Infliksymab powinien być stosowany w ramach zaplanowanego schematu terapeutycznego do czasu niepowodzenia leczenia (włączając w to konieczność wykonania operacji) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. Następnie 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>u chorych należy dokonać oceny aktywności choroby, aby określić, czy trwająca terapia jest w dalszym ciągu klinicznie odpowiednia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinno być kontynuowane jedynie w przypadku pewnych dowodów na aktywność choroby ocenioną za pomocą obecności objawów klinicznych, poziomu markerów biologicznych, wyników badań w tym endoskopii, jeśli jest niezbędna. Specjaliści powinni przedyskutować ryzyko i korzyści związane z kontynuacją terapii i rozważyć zaprzestanie terapii u chorych z ze stabilną remisją kliniczną. Ocenę aktywności należy wykonywać, co najmniej co 12 miesięcy, aby zdecydować, czy stosowana terapii jest w dalszym ciągu odpowiednia klinicznie. Chorzy, u których nastąpił nawrót choroby po zaprzestaniu terapii, powinni mieć możliwość jej wznowienia. • Infliksymab w zarejestrowanym wskazaniu jest rekomendowany u dzieci w wieku 6-17 r.ż. z ciężką, aktywną chorobą, nieodpowiadającą na leczenie standardowe (w tym GKS, leki immunomodulujące i leczenie żywieniowe) lub tych, którzy nie tolerują terapii standardowej lub jest ona u nich przeciwwskazana. Ocena konieczności kontynuowania terapii powinna być oceniana co najmniej co 12 miesięcy. • Na potrzeby niniejszych wytycznych ciężka aktywna postać ChLC jest definiowana jako bardzo zły ogólny stan zdrowia i przynajmniej jeden z następujących objawów: utrata masy ciała, gorączka, silny ból brzucha i częste (min. 3x/dziennie) stolce biegunkowe. U chorych tych mogą rozwijać się nowe przetoki lub mogą oni zgłaszać pozajelitowe objawy choroby. Odpowiada to najczęściej ≥ 300 punktom w skali CDAI lub $\geq 8/9$ w skali Harvey'a-Bradshawa; • Decyzja o rozpoczęciu/kontynuacji leczenia infliksymabem lub adalimumabem powinna być podejmowana tylko przez lekarzy klinycystów doświadczonych w leczeniu inhibitorami TNF oraz leczeniu ChLC. 	
	<p>Leczenie podtrzymujące remisję choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przedyskutować z chorymi lub ich opiekunami opcje terapeutyczne stosowane w okresie remisji choroby, w tym zarówno brak leczenia, jak i leczenie. Dyskusja powinna obejmować zarówno omówienie ryzyka zaostrzeń zapalenia (z zastosowaniem farmakoterapii lub bez niej) i potencjalne ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem farmakoterapii. • Należy zaproponować choremu nadzór kolonoskopijny. <p>Obserwacja chorych, którzy nie otrzymują terapii podtrzymującej w trakcie remisji choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli chory nie zdecyduje się na stosowanie terapii podtrzymującej: <ul style="list-style-type: none"> ○ Należy przedyskutować z chorymi i/lub ich opiekunami plan monitorowania choroby, w tym częstość wizyt oraz specjalistów, z którymi chorzy powinni się w tym czasie konsultować; ○ Należy się upewnić, że chory wie, które objawy mogą sugerować nawrót choroby, w związku z którymi powinien zgłosić się jak najszybciej na konsultację do lekarza (najczęściej niezamierzona utrata masy ciała, ból brzucha, biegunka, ogólne złe samopoczucie) ○ Należy upewnić się, że chory wie, jak skorzystać z opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia nawrotu; 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Należy przedyskutować z chorym, jak istotne jest niepalenie tytoniu. <p>Terapia podtrzymująca w trakcie remisji choroby (u chorych, którzy wybrali tę opcję):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli remisja choroby była indukowana przy pomocy standardowych GKS lub budezonidu, jako terapię podtrzymującą należy zaoferować choremu <u>azatioprynę lub merkaptopurynę</u> stosowane w monoterapii; • Rozważyć azatioprynę lub merkaptopurynę jako terapię podtrzymującą u chorych nieleczonych wcześniej tymi lekami (w szczególności tych ze złymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak: młody wiek w chwili zdiagnozowania choroby, choroba zlokalizowana okołoodbytniczo, stosowanie GKS w momencie wystąpienia objawów oraz wystąpienia objawów o ciężkim nasileniu) • Rozważyć <u>MTX</u> jako terapię podtrzymującą tylko u chorych, u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ stosowano metotreksat jako terapię indukującą remisję; ○ podjęto próbę zastosowania azatiopryny lub merkaptopuryny jako terapii podtrzymującej, jednak chory nie tolerował tych leków; ○ chory ma przeciwwskazania do stosowania azatiopryny lub merkaptopuryny (np. aktywność metylotransferazy tiopuryny jest niewystraszająca lub odnotowano wcześniejsze epizody zapalenia trzustki); • nie należy stosować standardowych GKS lub budezonidu jako terapii podtrzymującej. <p>Terapia podtrzymująca po operacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozważyć <u>azatioprynę lub merkaptopurynę</u> jako terapię podtrzymującą po operacji u chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak: więcej niż jedna resekcja, choroba z komplikacjami lub pogarszająca się (np. ropień, zajęcie przylegających struktur, występowanie przetok lub choroba penetrująca); • Rozważyć zastosowanie preparatów kwasu 5-amino salicylowego; • Nie należy stosować budezonidu ani żywienia dojelitowego jako terapii podtrzymującej po operacji. 	<p>b/d</p> <p>b/d</p>
<p>ECCO 2010 [12] zalecenia ogólne*</p>	<p>Terapia w zależności od umiejscowienia i aktywności choroby.</p> <p>Lokalizacja krętniczko-kątnicza, aktywność łagodna Preferowane jest stosowanie <u>budezonidu</u> w dawce 9 mg na dobę (2a, B). Korzyści ze stosowania <u>mesalazyny</u> są ograniczone (1a, B). Nie jest rekomendowane stosowanie antybiotyków (1b, A). <u>Brak leczenia</u> jest opcją terapeutyczną dla niektórych chorych z łagodnymi objawami choroby (5, D).</p> <p>Lokalizacja krętniczko-kątnicza, aktywność umiarkowana Preferowane jest stosowanie <u>budezonidu</u> w dawce 9 mg na dobę (1a, A) lub <u>kortykosteroidów o działaniu układowym</u> (1a, A). <u>Antybiotyki</u> mogą być dodane, jeżeli podejrzewane są powikłania septyczne (5, D). <u>Azatiopryna/ 6-merkaptopuryna lub MTX</u> stosowane</p>	<p>Poziom dowodów: 1a, 2a, 1b, 5 Poziom rekomendacji: A, B, D</p> <p>Poziom dowodów: 1a, 1b, 5 Poziom</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	ze steroidami również są odpowiednią opcją terapeutyczną. <u>Inhibitory TNF</u> powinny być rozważone jako alternatywna opcja u chorych z obiektywnie stwierdzoną aktywnością choroby, którzy są steroidooporni, steroidozależni lub nie tolerują terapii steroidami. Należy rozważyć i przedyskutować z chorym ryzyko związane z terapią (1b, B).	rekomendacji: A, B, D
	<p>Lokalizacja krętniczko-kątnicza, aktywność ciężka</p> <p>W pierwszej kolejności należy zastosować <u>kortykosteroidy o działaniu układowym</u> (1a, A). U chorych, u których wystąpił nawrót choroby (z obiektywnie potwierdzoną aktywnością choroby), odpowiednią opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>inhibitorów TNF z terapią immunomodulującą lub bez niej</u> (1a, B dla infliksymabu). U części chorych z nawrotami, które występują rzadko, odpowiednim może być ponowna terapia przy zastosowaniu <u>steroidów w skojarzeniu z terapią immunomodulującą</u>. U części chorych należy również rozważyć i przedyskutować możliwość operacji (5, D).</p>	Poziom dowodów: 1a, 5 Poziom rekomendacji: A, B, D
	<p>Zmiany w jelicie grubym</p> <p>Aktywna postać choroby o łagodnym nasileniu może być leczona za pomocą <u>sulfasalazyny</u> (1b, A) lub <u>steroidów o działaniu układowym</u> (1a, A). U chorych, u których wystąpił nawrót choroby (z obiektywnie potwierdzoną aktywnością choroby umiarkowaną do ciężkiej), odpowiednią opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>inhibitorów TNF z terapią immunomodulującą lub bez niej</u> (1a, B dla infliksymabu). U części chorych z nawrotami, które występują rzadko, odpowiednia może być ponowna terapia przy zastosowaniu <u>steroidów w skojarzeniu z terapią immunomodulującą</u>. Przed rozpoczęciem terapii immunomodulującej lub inhibitorami TNF, należy również rozważyć i przedyskutować możliwość operacji (5, D).</p>	Poziom dowodów: 1a, 1b, 5 Poziom rekomendacji: A, B, D
	<p>Rozległe zmiany w jelicie cienkim</p> <p>Rozległe zmiany w jelicie cienkim należy leczyć za pomocą <u>steroidów o działaniu systemowym, tiopuryn lub MTX</u> (5, D). U chorych, u których wystąpił nawrót choroby (z obiektywnie potwierdzoną aktywnością choroby umiarkowaną do ciężkiej), odpowiednią opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>inhibitorów TNF z lub bez azatiopryny</u> (5, D). Uzupełniające zastosowanie <u>terapii żywieniowej</u> również jest odpowiednie (4, C). Należy również rozważyć i przedyskutować możliwość operacji we wczesnym stadium.</p> <p>Chorzy, których objawy sugerują występowanie czynników złego rokowania są najbardziej odpowiednimi kandydatami do wczesnego wprowadzenia terapii <u>tiopurynami, MTX i inhibitorami TNF</u> (5, D).</p>	Poziom dowodów: 4, 5 Poziom rekomendacji: C, D
	<p>Zmiany w przełyku i odcinku żołądkowo-dwunastniczym</p> <p>U chorych ze zmianami w przełyku i odcinku żołądkowo-dwunastniczym najlepszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>inhibitorów pompy protonowej</u> (5, D), jeśli to konieczne w skojarzeniu ze <u>steroidami o działaniu układowym</u> (4, C) i <u>tiopurynami lub MTX</u> (4, D). Zastosowanie <u>inhibitorów TNF</u> jest alternatywą dla chorych z ciężką lub oporną na leczenie postacią choroby (4, D). Dylatacja lub operacja jest odpowiednia w przypadku występowania objawów niedrożności (4, C).</p>	Poziom dowodów: 4, 5 Poziom rekomendacji: C, D
	<p>Terapia w zależności od przebiegu i postaci choroby</p>	
	<p>Leczenie nawrotu w porównaniu z leczeniem nowozdiagnozowanej choroby</p> <p>Wstępne leczenie nawrotu powinno być oparte o terapię przy zastosowaniu, których osiągnano wcześniej sukces terapeutyczny. Jednak</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	należy rozważyć również inne czynniki, w tym preferencje chorego (zdarzenia niepożądane, konieczność szybkiej odpowiedzi na leczenie, łatwość stosowania itp.), czas do nawrotu, terapię współistniejącą (czy nawrót nastąpił w czasie trwania terapii immunomodulującej), stosowanie się do zaleceń.	
	<p>Wczesny nawrót</p> <p>U każdego chorego, u którego wystąpił wczesny nawrót (definiowany jako okres poniżej 3 m-cy) należy rozpocząć stosowanie <u>terapii immunomodulującej</u> w celu zredukowania ryzyka wystąpienia kolejnych nawrotów. Opcją do wyboru pozostaje czy zastosować to samo leczenie, które podano w celu indukowania remisji i wolniej zmniejszać dawkowanie czy zastosować bardziej efektywną terapię indukującą. Istotnym jest potwierdzenie aktywności choroby jako przyczyny objawów nawrotu, jednak nie jest niezbędna ponowna ocena rozpowszechnienia choroby, o ile nie będzie ona miała wpływu na zmianę leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego. U chorych z aktywnością choroby umiarkowaną do ciężkiej lub u których wystąpił nawrót należy rozważyć zastosowanie <u>inhibitorów TNF</u>, ponieważ infliksymab jest skuteczniejszy niż azatiopryna we wczesnej terapii (czas trwania choroby poniżej 2 lat), chorych wcześniej nie leczonych i istnieje znacząca korzyść ze stosowania terapii skojarzonej infliksymab i azatiopryna. Wszystkie inhibitory TNF są skuteczniejsze, gdy leczenie nimi rozpoczyna się we wczesnej fazie choroby.</p>	b/d
	<p>Choroba steroidooporna</p> <p>Chorzy z obiektywnie potwierdzoną aktywną chorobą steroidooporną powinni być leczeni za pomocą <u>inhibitorów TNF z tiopurynami lub MTX lub bez nich</u> (1a, B dla infliksymabu), jednak należy również rozważyć i przedyskutować możliwość operacji we wczesnym stadium choroby.</p>	Poziom dowodów: 1a Poziom rekomendacji: B
	<p>Zalecenia specyficzne dla terapii</p>	
	<p>Inhibitory TNF</p> <p>Wszystkie dostępne inhibitory TNF wydają się mieć podobną skuteczność i profile bezpieczeństwa, więc wybór danego leku zależy od jego dostępności, drogi podania, preferencji chorego, kosztów i wytycznych w danym państwie (5, D).</p> <p>Utrata odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF powinna prowadzić do ponownej oceny aktywności choroby, wykluczenia powikłań i przedyskutowania z chorym możliwości wykonania operacji (5, D). W przypadku aktywnej choroby skrócenie przerw między dawkami lub zwiększenie dawki są odpowiednimi strategiami postępowania przed zmianą terapii na inny lek (5, D). Zmiana terapii jest skuteczną strategią (1b, A), jednak ogranicza liczbę opcji terapeutycznych w przyszłości. W przypadku nietolerancji (szczególnie o ciężkim nasileniu), odpowiednia jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF. U niektórych chorych, następuje odpowiedź na trzeci inhibitor TNF, w związku z czym może to być również opcja terapeutyczna (3, C), jednak należy także rozważyć i przedyskutować możliwość operacji. Pierwotny brak odpowiedzi można ocenić w czasie 12 tygodni. Wówczas można zastosować inny inhibitor TNF w przypadku aktywnej choroby (3, C)</p> <p>W szczególności należy rozważyć występowanie infekcji oportunistycznych jako powikłania podczas stosowania inhibitorów TNF (5, D). Chorzy z gorączką, kaszlem, objawami układowymi lub innymi niewyjaśnionymi dolegliwościami powinni być zbadani pod kątem występowania infekcji oportunistycznych w tym gruźlicy lub zakażeń grzybiczych oraz, jeśli to możliwe, otrzymać poradę ze strony</p>	Poziom dowodów: 1b, 3, 4, 5 Poziom rekomendacji: A, C, D

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	specjaliści od chorób zakaźnych. Należy unikać długookresowego stosowania inhibitorów TNF w skojarzeniu z azatiopryną/merkaptopuryną u młodych chorych ze względu na ryzyko wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (4, D).	
	Postępowanie w czasie remisji	
	Pierwsze objawy choroby miejscowo ograniczonej Po wystąpieniu pierwszych objawów choroby, jeśli remisja została osiągnięta przy zastosowaniu steroidów, należy rozważyć stosowanie <u>tiopuryny</u> (1a, A) lub <u>MTX</u> (1b, A). Nie ma spójnych dowodów odnośnie skuteczności stosowanych doustnie preparatów kwasu 5-amino-salicylowego (1b, B). <u>Brak terapii podtrzymującej</u> jest również opcją terapeutyczną dla części chorych (5, D).	Poziom dowodów: 1a, 1b, 5 Poziom rekomendacji: A, B, D
	Nawrót choroby miejscowo ograniczonej Jeśli wystąpił nawrót można rozważyć, zwieszenie dawki terapii podtrzymującej (5, D). Steroidy nie powinny być stosowane w celu utrzymania remisji (1a, A). Operacja powinna być zawsze rozważana jako opcja terapeutyczna w przypadku choroby miejscowo ograniczonej (4, D).	Poziom dowodów: 1a, 4, 5 Poziom rekomendacji: A, D
	Rozległa choroba Rekomendowane jest stosowanie <u>azatiopryny</u> jako terapii podtrzymującej remisję (1b, A).	Poziom dowodów: 1b Poziom rekomendacji: A
	Steroidozależność Chorzy powinni być leczeni <u>tiopurynami lub MTX z inhibitorami TNF lub bez nich</u> (1a, A dla tiopuryn i MTX, 1a, B dla infliksymabu i adalimumabu), jednak operacja również powinna być rozważona i przedyskutowana.	Poziom dowodów: 1a Poziom rekomendacji: A, B
	Nawrót w czasie terapii azatiopryną Chorzy, u których nastąpił nawrót w czasie stosowania azatiopryny lub merkaptopuryny, powinni zostać ocenieni pod kątem stosowania się do terapii, a dawka leków powinna zostać zoptymalizowana. Należy rozważyć zmianę terapii podtrzymującej na <u>MTX</u> (1b, B) lub <u>inhibitory TNF</u> (1a, B). Należy także rozważyć operację jako opcję terapeutyczną u chorych z chorobą miejscowo-ograniczoną (4, D).	Poziom dowodów: 1a, 1b, 4 Poziom rekomendacji: B, D
	Terapia podtrzymująca po indukcji remisji przy pomocy inhibitorów TNF Jeśli remisja została osiągnięta przy pomocy inhibitorów TNF, jako terapię podtrzymującą należy rozważyć regularne stosowanie <u>inhibitorów TNF</u> (1b, B). Można rozważyć stosowanie <u>azatiopryny</u> jako opcję terapeutyczną do stosowania w skojarzeniu z <u>inhibitorami TNF lub w monoterapii</u> u chorych wcześniej nieleczonych tiopurynami (2b, C).	Poziom dowodów: 1b, 2b Poziom rekomendacji: B, C
	Czas trwania terapii podtrzymującej U chorych stosujących jako terapię podtrzymującą azatioprynę, należy rozważyć przerwanie leczenia po 4 latach remisji (2b, C).	Poziom dowodów: 2b, 3

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Należy przedyskutować chorym korzyści i ryzyko związane z kontynuacją terapii azatiopryną. Nie można wydać rekomendacji odnośnie czasu trwania terapii podtrzymującej przy zastosowaniu MTX lub inhibitorów TNF, jednak jeśli istnieje taka potrzeba, można rozważyć długotrwałe stosowanie tych leków (3, C). Potencjalne ryzyko i korzyści powinny być przedyskutowane indywidualnie.	Poziom rekomendacji: C
ECCO 2010 [60] zalecenia w sytuacjach specjalnych*	Leczenie postaci przetokowej	
	Prosta przetoka okołodbytnicza Należy wykluczyć obecność ropnia okołodbytniczego, a jeśli jest obecny należy niezwłocznie wykonać jego drenaż (5, D). W przypadku prostej przetoki okołodbytniczej istotnym jest określenie, czy jest ona objawowa. Jeśli nie, nie trzeba podejmować żadnych działań. Jeśli przetoka jest objawowa opcjami są założenie luźnego setonu lub nacięcie przetoki (fistulotomia) (3, D). Dodatkowo można zastosować <u>antybiotyki</u> , <u>metronidazol</u> (750-1500 mg/dobę) lub <u>ciprofloksacynę</u> (1000 mg/dobę) (3, D).	Poziom dowodów: 3, 5 Poziom rekomendacji: D
	Przetoka złożona Rekomendowane jest założenie setonu (4, D). Czas jego usunięcia jest zależny od późniejszej terapii. Aktywne postacie luminalne choroby powinny być leczone w połączeniu z odpowiednim leczeniem chirurgicznym przetok (5, D). <u>Antybiotyki oraz azatiopryna/merkaptopuryna</u> powinny być stosowane jako <u>terapia pierwszego wyboru</u> w przypadku występowania złożonych przetok w połączeniu z leczeniem chirurgicznym pomimo braku badań klinicznych (4, D). <u>Infliksymab</u> (1b, A) lub <u>adalimumab</u> (1b, B) powinny być rozważone jako terapia stosowana w <u>drugiej linii</u> (1b, B).	Poziom dowodów: 1b, 4, 5 Poziom rekomendacji: A, B, D
	Kontynuacja leczenia okołodbytniczej postaci choroby	
	<u>Azatiopryna/6-merkaptopuryna</u> (2b, C), <u>infliksymab</u> (1b, A), <u>adalimumab</u> (1b, B) lub drenaż przy zastosowaniu setonu lub kombinacja farmakoterapii i drenażu (3, C) powinny być stosowane jako <u>terapia podtrzymująca</u> . Wszystkie rodzaje terapii podtrzymującej powinny być stosowane przez co najmniej rok (1b, A). Postępowanie terapeutyczne w przypadku niepowodzenia terapii infliksymabem W przypadku niepowodzenia terapii przy zastosowaniu inhibitora TNF, pierwszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>azatiopryny/merkaptopuryny</u> lub <u>MTX z antybiotykami</u> (5, D). W zależności od ciężkości choroby, można wykonać stomię odbarczającą, która może szybko poprawić jakość życia lub proktokolektomię jako ostatnią linię leczenia (5, D).	Poziom dowodów: 1b, 2b, 5 Poziom rekomendacji: A, B, C, D
Leczenie postaci przetokowej nieokołodbytniczej		
Przetoki w narządach rodnych Niska przetoka przedsionek pochwy-odbyt może nie wymagać leczenia chirurgicznego (5, D) jeśli jest bezobjawowa. Jeśli u chorego występuje przetoka objawowa, operacja zazwyczaj jest niezbędna (włączając stomię odbarczającą) (5, D). Aktywna choroba, w szczególności z zapaleniem odbytu, powinna być leczona farmakologicznie przed operacją (5, D).	Poziom dowodów: 5 Poziom rekomendacji: D	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży</p> <p>Terapia indukująca Zarówno wyłączone <u>żywienie enteralne</u>, jak i <u>kortykosteroidy</u> są skuteczne w indukowaniu remisji, niezależnie od aktywności i umiejscowienia choroby (1a, A). Jednakże wyłączone żywienie enteralne powoduje mniej zdarzeń niepożądanych i wspomaga wzrost (2b, B). Formuła elementarna żywienia nie jest bardziej skuteczna niż polimetryczna (3, C). <u>Budezonid</u> jest skuteczny (i bardziej polecany niż prednizolon) w leczeniu łagodnej od umiarkowanej postaci krętniczno-kątnicznej z powodu znacząco mniejszej liczby zdarzeń niepożądanych (1b, A). Rola budezonidu w leczeniu ciężkiej lub rozległej choroby jest wątpliwa. Rola mesalazyny (2b, B), antybiotyków (4, D) i probiotyków w indukowaniu remisji u dzieci z aktywną chorobą jest niejasna.</p> <p>Terapia podtrzymująca Ani prednizolon/prednizon (5, D) ani budezonid (1a, B) nie powinny być stosowane jako terapia podtrzymująca u dzieci. Rola mesalazyny w leczeniu podtrzymującym remisję u dzieci jest niejasna (2b, B). <u>Azatiopryna lub merkaptopuryna</u> są skuteczne jako terapia podtrzymująca remisję (1b, A). Wczesne wdrożenie terapii podtrzymującej należy rozważyć w momencie osiągnięcia remisji przy zastosowaniu kortykosteroidów lub wyłącznego żywienia enteralnego jako część strategii terapeutycznej u nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką lub rozległą chorobą (1b, A). MTX jest skuteczny jako terapia podtrzymująca u chorych opornych lub nietolerujących azatiopryny/merkaptopuryny (2b, B).</p> <p>Nawroty choroby <u>Infliksymab</u> jest skuteczny w indukowaniu remisji u dzieci z chorobą umiarkowaną do ciężkiej opornych lub nietolerujących standardowej terapii indukującej (2b, B). Regularne infuzje infliksymabu mogą utrzymać remisję u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukującą (1b, A) i mogą być skuteczne w zamykaniu przetok (4, C) jednak u znaczącego odsetka chorych wymagana jest modyfikacja dawki (4, C). Należy rozważyć możliwość operacji u dzieci opornych na farmakoterapię, w szczególności tych przed pokwitaniem lub we wczesnym jego okresie z zaburzeniami wzrostu i chorobą miejscowo ograniczoną.</p>	<p>Poziom dowodów: 1a, 1b, 2b, 3, 4 Poziom rekomendacji: A, B, C, D</p> <p>Poziom dowodów: 1a, 1b, 2b, 5 Poziom rekomendacji: A, B, D</p> <p>Poziom dowodów: 1b, 2b, 4 Poziom rekomendacji: A, B, C</p>
BSG 2011 [31]*	<p>Aktywna krętnicza, krętniczno-kątnicza lub okrężnicza postać choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia początkowa aktywnej krętnicznej lub krętniczno-kątnicznej postaci choroby powinna być uzależniona od ciężkości choroby oraz powinna uwzględniać również opinię chorego. • U chorych z umiarkowaną aktywnością choroby wymagających leczenia odpowiednie jest zastosowanie <u>doustnych kortykosteroidów</u>, takich jak <u>prednizolon</u> w dawce 20 do 40 mg lub <u>budezonid</u> w dawce 9 mg na dobę (1a). Prednizolon powinien być stopniowo wycofywany w zależności od nasilenia choroby i odpowiedzi chorego na leczenie (zwykle w czasie 8 	<p>Poziom dowodów: 1a, 1b, Poziom rekomendacji: A</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>tygodni). Zbyt gwałtowna redukcja może być związana z wystąpieniem wczesnego nawrotu. Jeśli stosowane są steroidy, rekomendowane jest jednoczesne stosowanie leków chroniących kości. Budezonid w dawce 9 mg jest odpowiedni dla chorych z izolowaną krętniczo-kątniczą postacią choroby o nasileniu umiarkowanym. Pomimo że jego skuteczność jest marginalnie niższa niż prednizolonu, jego profil bezpieczeństwa jest znacząco lepszy (1b).</p> <ul style="list-style-type: none"> Niepowodzenie terapii po zastosowaniu kortykosteroidów jest częste i powinno być rozpatrywane jako niepowodzenie wymagające kolejnych interwencji. U chorych z ciężką postacią choroby lub chorobą oporną na leczenie kortykosteroidami, w celu indukowania remisji, a następnie jako terapię podtrzymującą, można zastosować <u>inhibitory TNF</u>. <u>Azatiopryna</u>, <u>merkaptopuryna</u> i <u>MTX</u> są skuteczne w indukowaniu remisji, jednak zastosowanie ograniczone poprzez czas do wystąpienia odpowiedzi, zdarzenia niepożądane oraz niepewność związaną z zaprzestaniem stosowania leku (1b, A). Nawrotowa postać choroby pozostaje obszarem badań klinicznych dotyczących nowych terapii. 	
	<p>Leczenie podtrzymujące</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Azatiopryna</u> i <u>merkaptopuryna</u> powinny być stosowane jako leczenie w pierwszej linii u chorych z: ciężkim nawrotem choroby lub częstymi nawrotami, chorych wymagających co najmniej dwóch cykli kortykosteroidów w czasie 12 m-cy, chorych z nawrotami choroby w sytuacji, gdy dawka steroidu jest niższa niż 15 mg, chorych z nawrotem w czasie 6 tyg. od zaprzestania stosowania kortykosteroidów. <u>MTX</u> jest skuteczny u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię MTX domięśniowo (1b, A). Jest on odpowiedni dla chorych nietolerujących lub nieodpowiadających na terapię tiipurynami (2, B) jednak potencjalne zdarzenia niepożądane i inne opcje terapeutyczne, w tym operacja, powinny być przedyskutowane z chorym. <p>Zastosowanie <u>inhibitorów TNF</u> w leczeniu podtrzymującym jest skuteczne (1a, A), jednak brak jest długookresowych danych. Najlepiej, gdy są one stosowane w ramach strategii terapeutycznej obejmującej stosowanie leków immunomodulujących, przy czym inne opcje terapeutyczne, w tym operacja, powinny być przedyskutowane z chorym. Leczenie adalimumabem i infliksymabem powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby przy pomocy inhibitorów TNF. Należy wykluczyć współistniejące infekcje/posocnicę, a leczenie powinno być opóźnione aż do momentu wykonania odpowiednich badań i zastosowania leczenia (np. antybiotyki, drenaż)</p>	<p>Poziom dowodów: 1a, 1b, 2 Poziom rekomendacji: A, B</p>
	<p>Wytyczne dotyczące zastosowania inhibitorów TNF w leczeniu indukującym remisję i podtrzymującym</p> <ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania dla infliksymabu: <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg jako dawka wprowadzająca w tygodniach 0., 2. i 6.; Jeśli brak odpowiedzi na leczenie po dwóch dawkach (osoby pierwotnie nieodpowiadające na leczenie), należy ponownie rozważyć odpowiedni dla danego chorego schemat leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego. Zmianę terapii na ADA (adalimumab) i zwiększenie dawki do 10 mg/kg należy rozważyć z dużą ostrożnością, ponieważ dowody odnośnie zasadności takiego sposobu postępowania są słabe (4, C); 	<p>Poziom dowodów: 1b, 2b, 2, 4, 5 Poziom rekomendacji: B, C, D</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Jeśli odnotowano odpowiedź na leczenie, należy zastosować odpowiedni schemat leczenia podtrzymującego. Początkowo jest on stosowany co 8 tygodni (1b, B). Jeśli nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie, uzasadnione jest w pierwszej kolejności zmniejszenie przerw pomiędzy infuzjami leku lub zwiększenie dawki leku (pojedyncza dawa 10 mg/kg) lub zmiana terapii na adalimumab (4, C); • Infliksymab powinien być stosowany u chorych z przetokami tylko po upewnieniu się, że dokonano drenażu wszystkich źródeł zakażenia, wymaga to zastosowania odpowiedniego obrazowania (np. MRI miednicy) i ścisłej współpracy z doświadczonymi chirurgami; • Wcześniejsze podanie hydrokortyzonu nie jest zazwyczaj wymagane przed zastosowaniem infliksymabu w ramach terapii podtrzymującej; • Pierwsze infuzje powinny być podawane przez 2 godziny, z monitorowaniem dawki, w odpowiednim gabinecie, przez wyszkolony personel. Kolejne dawki mogą być podawane przez godzinę (4, D); • Jeśli wymagane jest ponowne zastosowanie infliksymabu po długiej przerwie (powyżej 12 m-cy) od terapii inicjującej, wymagane jest zachowanie szczególnej uwagi w odniesieniu do możliwości wystąpienia ostrych i przewlekłych reakcji na podane leki. Należy rozważyć podanie innego leku (np. ADA) (5, D); • Schemat dawkowania dla adalimumabu w ramach leczenia indukującego to 80mg/40 mg s.c. w kolejnych tygodniach lub 160mg/80 mg w kolejnych tygodniach (1b, B). Zastosowanie dawek 80/40 mg jest związane z dużym prawdopodobieństwem konieczności zwiększenia dawki w kolejnych podaniach leku (4, C). Dawka 160/80 mg może być bardziej skuteczna u chorych, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują terapii infliksymabem (2, C); • W ramach terapii podtrzymującej zalecane dawkowanie adalimumabu to 40 mg co 2 tygodnie, jeśli utracono odpowiedź na leczenie, należy zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Jeśli odpowiedź na leczenie została przywrócona, możliwe jest obniżenie dawki do poziomu 40 mg co dwa tygodnie (5, D); • W przypadku terapii ADA należy nauczyć chorego lub jego opiekuna odpowiedniej techniki iniekcji; • Względny przeciwwskazaniem do zastosowania inhibitorów TNF jest występowanie schorzeń demielinizacyjnych lub zapalenia nerwu wzrokowego w wywiadzie (2b, C). U chorych z chorobami demielinizacyjnymi w wywiadzie rodzinnym inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością lub należy unikać ich stosowania, jeśli to możliwe. Ryzyko kolejnych epizodów choroby demielinizacyjnej jest niejasne. Wartościowa może być konsultacja neurologiczna; • Rozpoczęcie stosowania inhibitorów TNF w ciąży można rozważać tylko po dokonaniu pełnej oceny ryzyka z chorą (i partnerem) w szczególności w odniesieniu do długookresowych efektów działania leku. Rozpoczynając stosowanie inhibitorów TNF, należy także uwzględnić ryzyko związane z aktywną postacią choroby w czasie ciąży. Leczenie to jest odpowiednie u chorych, które już stosują taką terapię. • Inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych w wieku powyżej 65 lat i paleniem dużych ilości tytoniu w wywiadzie. Jeśli stosowane są one u tych chorych co 6 do 12 miesięcy należy wykonywać RTG klatki piersiowej (2b, C); 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> Sugerowana jest ostrożność w stosowaniu inhibitorów TNF u chorych z nowotworami w wywiadzie; Należy unikać stosowania inhibitorów TNF u chorych z zastoinową niewydolnością serca (2, B). Osoby starsze lub te z chorobą niedokrwienną serca powinny być zbadane pod kątem występowania niewydolności serca; Zgodnie z rekomendacją NICE terapia podtrzymująca przy zastosowaniu inhibitorów TNF, powinna być kontynuowana aż do niepowodzenia leczenia (włączając również konieczność wykonania operacji) lub 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w zależności od tego co nastąpi pierwsze. Wówczas aktywność choroby powinna być ponownie oceniona. Terapia podtrzymująca powinna być kontynuowana, jeśli na podstawie oceny objawów i wyników badań stwierdzono ciągłą aktywność choroby. 	
	<p>Wytyczne dotyczące okołodbytniczej postaci choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku występowania prostej przetoki okołodbytniczej jako terapię stosowaną w pierwszej linii zaleca się: <u>metronidazol</u> w dawce 400 mg 3 razy na dobę i/lub <u>ciprofloksacyna</u> w dawce 500 mg dwa razy na dobę (4, D) U chorych z prostą przetoką okołodbytniczą lub przetoką jelitowo-skórną gdzie niedrożność dystalna lub ropień zostały wykluczone, potencjalnie skutecznymi lekami mogą być <u>azatiopryna</u> w dawce 2 do 2,5 mg/kg/dobę lub <u>merkaptopuryna</u> w dawce 0,75 do 1,5 mg/kg/dobę (4, D) <u>Inhibitory TNF</u> mogą być stosowane u chorych z ciężką postacią przetoki okołodbytniczej lub przetoki jelitowo-skórnej lub chorych, którzy są oporni na inne terapie i powinny być stosowane jako część ścieżki terapeutycznej obejmującej immunosupresję i operację. 	Poziom dowodów: 4 Poziom rekomendacji: D
	<p>Wytyczne dla chorych z przetokami w narządach rodnych</p> <ul style="list-style-type: none"> Niska przetoka przedsionek pochwy-odbyt może nie wymagać <u>leczenia chirurgicznego</u> (5, D), jeśli jest bezobjawowa. Jeśli u chorego występuje przetoka objawowa, operacja zazwyczaj jest niezbędna (włączając stomię odbarczającą) (5, D). U chorych z przetoką odbytniczo-pochwową, u których leczenie zachowawcze zakończyło się niepowodzeniem, powinno się zastosować operację z użyciem płata uszypułowanego i/lub stomię odbarczającą, jeśli występują nieakceptowalne objawy (5, D) <p>Wytyczne dla chorych z przetoką jelitowo-pęcherzową</p> <ul style="list-style-type: none"> Preferowaną opcją terapeutyczną jest wykonanie <u>operacji</u> (5, D). Jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka (po wielokrotnych operacjach i/lub z bardzo skróconym jelitem) w pierwszej kolejności należy rozważyć <u>farmakoterapię</u> (5, D). <p>Wytyczne dla chorych z przetoką jelitowo-skórną</p> <ul style="list-style-type: none"> Pooperacyjna przetoka jelitowo-skórna powinna być w pierwszej kolejności leczona przy zastosowaniu wsparcia żywieniowego z uwzględnieniem ograniczeń anatomicznych. (5, D). Operacja po przerwie jest zalecana, kiedy zostało przywrócone odżywianie. Pierwotna przetoka jelitowo-skórna może być leczona farmakologicznie jednak zwykle wymaga ona leczenia chirurgicznego 	Poziom dowodów: 5 Poziom rekomendacji: D

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	(poprzez wycięcie odpowiedniego segmentu jelita) (5, D).	
ACG 2009 [28]**	<p>Aktywność choroby łagodna do umiarkowanej</p> <p>Krętnicza, krętniczo-kątnicza lub okrężnicza postać choroby zazwyczaj leczone są w praktyce klinicznej przy zastosowaniu doustnej <u>mesalazyny</u> 3,2 do 4 g na dobę (poziom C) lub <u>sulfasalazyny</u> w dawce 3 do 6 g/dobę w przypadku postaci krętniczo-kątnicznej lub okrężniczej (poziom A) w podzielonych dawkach. Nowe dowody naukowe sugerują, że stosowanie mesalazyny jest minimalnie skuteczniejsze niż placebo (poziom A) i mniej skuteczne niż budezonid lub standardowe kortykosteroidy (poziom A). U chorych nieodpowiadających na leczenie sulfasalazyną może być zastosowany <u>metronidazol</u> w dawce 10 do 20 mg/kg/dobę (poziom C). <u>Budezonid</u> o kontrolowanym uwalnianiu w jelicie krętym (9 mg/dobę) jest skuteczny, jeśli aktywna choroba jest ograniczona do jelita krętego i/lub prawej strony okrężnicy (poziom A). Leki przeciwgruźlicze nie są skuteczne w terapii indukcyjnej ani podtrzymującej (poziom A).</p>	Poziom A, C
	<p>Aktywność choroby umiarkowana do dużej/ciężkiej</p> <p>Chorzy leczeni są <u>prednizolonem</u> w dawce 40 do 60 mg/dobę aż do ustąpienia objawów i ponownego przyrostu masy ciała (zazwyczaj przez 7 do 28 dni) (poziom A). <u>Infekcje lub ropnie wymagają odpowiedniej antybiotykoterapii lub drenażu</u> (przezskórnego lub chirurgicznego) (poziom C). <u>Diety elementarne</u> są mniej skuteczne niż kortykosteroidy (poziom A), jednak mogą zapobiegać występowaniu toksyczności indukowanej kortykosteroidami. <u>Azatiopryna i 6-merkaptopuryna</u> są skuteczne w terapii podtrzymującej, gdy remisja była indukowana steroidami (poziom A), a <u>MTX</u> w dawce 25 mg/tydzień jest skuteczny w leczeniu choroby steroidozależnej i steroido odpornej (poziom B). Inhibitory TNF: <u>infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol</u> są skuteczne w leczeniu choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych nieodpowiadających na kompletną i adekwatną terapię przy zastosowaniu kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych (poziom A). Infliksymab w monoterapii, jak również w terapii skojarzonej z azatiopryną, jest bardziej skuteczny niż azatiopryna w leczeniu choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których terapia w pierwszej linii przy zastosowaniu mesalazyny i/lub kortykosteroidów zakończyła się niepowodzeniem (poziom A). Infliksymab, adalimumab i certolizumab mogą być stosowane jako alternatywa dla steroidów u niektórych chorych, u których ich zastosowanie jest przeciwwskazane lub nie jest pożądane (poziom B). <u>Natalizumab</u> jest skuteczny w leczeniu chorych z aktywnością choroby umiarkowaną do ciężkiej, nieodpowiadających w wystarczającym stopniu lub nietolerujących standardowej terapii i inhibitorów TNF (poziom A).</p>	Poziom A, B, C
	<p>Aktywność choroby ciężka/piorunująca</p> <p>Chorzy z przetrwałymi objawami choroby, pomimo stosowania standardowych doustnych steroidów lub inhibitorów TNF (infliksymab lub adalimumab) lub ci, u których występuje wysoka gorączka, częste wymioty, niedrożność jelit, objaw Blumberga, wyniszczenie organizmu (kacheksja) lub ropień powinni być hospitalizowani. Ocena chirurgiczna jest konieczna u chorych z niedrożnością jelit lub tych z wyczuwalnym oporem w jamie brzusznej. Wyczuwalny opór w jamie brzusznej powinien być oceniony przy zastosowaniu USG, MIR lub CT, aby wykluczyć obecność ropnia. Występowanie ropnia wymaga zastosowania przezskórnego lub otwartego chirurgicznego drenażu. Jeśli wykluczono obecność ropnia lub jeśli chorych otrzymywał doustne kortykosteroidy, należy zastosować <u>kortykosteroidy pozajelitowo</u> w dziennej dawce odpowiadającej 40 do 60 mg prednizonu i podawane w dawce podzielonej lub w postaci ciągłych infuzji (poziom C). Całkowite żywienie pozajelitowe stosowane razem ze steroidami nie pełni szczególnej roli.</p>	Poziom C

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Wsparcie żywieniowe poprzez żywienie elementarne lub całkowite żywienie pozajelitowe jest wskazane przez powyżej 5 do 7 dni u chorych u chorych niespełniających odpowiednich wymagań żywieniowych (poziom C).</p> <p>Postać okołodbytnicza i przetokowa Ostre ropne zapalenie przetoki (ang. <i>acute suppuration</i>) jest wskazaniem do drenażu chirurgicznego z zakładaniem luźnych setonów lub bez nich (poziom C). Nieropne, przewlekłe przetoki lub przetoki okołodbytnicze leczone są <u>antybiotykami</u> (poziom C), <u>lekami immunosupresyjnymi</u> (poziom C) lub <u>infliksymabem</u> (poziom A).</p> <p>Leczenie podtrzymujące Nie ma spójnych dowodów odnośnie skuteczności sulfasalazyny i mesalazyny w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej (poziom A). Standardowe kortykosteroidy nie powinny być stosowane długookresowo w celu zapobieżenia nawrotowi choroby (poziom A). Budezonid w dawce 6 mg/dobę redukuje czas do nawrotu u chorych z postacią krętniczą i/lub z prawej strony okrężnicy, jednak nie wykazano znaczących korzyści w leczeniu podtrzymującym powyżej 6 miesięcy (poziom A). Po ukończeniu terapii indukującej za pomocą kortykosteroidów zastosowanie znajdują <u>azatiopryna/6-merkaptopuryna</u> (poziom B) i <u>metoktreksat</u> (poziom B). Azatiopryna może być również stosowana jako terapia podtrzymująca u chorych niestosujących wcześniej steroidów, u których remisja była indukowana infliksymabem (poziom B). Terapia podtrzymująca przy zastosowaniu <u>infliksymabu</u>, <u>adalimumabu</u> i <u>certolizumabu pegol</u> jest skuteczna (poziom A). Infliksymab w monoterapii, jak również w terapii skojarzonej z azatiopryną, jest bardziej skuteczny niż azatiopryna w leczeniu podtrzymującym u chorych z chorobą o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w pierwszej linii przy zastosowaniu mesalazyny i/lub kortykosteroidów (poziom B). Terapia podtrzymująca przy zastosowaniu <u>natalizumabu</u> jest skuteczna (poziom A). Metronidazol (poziom B), mesalazyna (poziom C), azatiopryna/merkaptopuryna (poziom B) lub infliksymab (poziom B) powinny być rozważone po resekcji w obrębie jelita krętego i okrężnicy, w celu redukcji prawdopodobieństwa objawowego nawrotu choroby, podczas gdy standardowe kortykosteroidy (poziom A) i budezonid w dawce 6 mg/dobę (poziom B) są nieskuteczne.</p>	<p>Poziom A, C</p> <p>Poziom A, B, C</p>
<p>CAG 2009 [50]***</p>	<p>Terapie biologiczne przy zastosowaniu <u>infliksymabu</u>, <u>adalimumabu</u> lub <u>certolizumabu poegol</u> są skuteczne w indukowaniu remisji u chorych z ciągłymi objawami choroby, pomimo zastosowania standardowej terapii (leki immunosupresyjne – antymetabolity purynowe/MTX i/lub kortykosteroidy).</p> <p>Terapia indukcyjna Postać luminalna choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., w tygodniach 0., 2. i 6. (nie jest rekomendowane stosowanie pojedynczej dawki leku jako terapii indukującej) • Adalimumab, s.c., w tygodniu 0. 160 mg, w tygodniu 2., 80 mg • Certolizumab 400 mg s.c., w tygodniach 0., 2., 4. 	<p>Poziom: wysoki Rekomendacja A 96%, B 4%</p> <p>Infliksymab i certolizumab: poziomy wysoki Adalimumab: poziomy umiarkowany Rekomendacja: infliksymab: A 84%, B 12%, C 4%</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
		Adalimumab i certolizumab: A 84%, B 16%
	U chorych z luminalną postacią choroby, nieodpowiadających na sugerowane wielokrotne dawki terapii indukującej, dodatkowe dawki tego samego leku nie są zalecane. Zmiana terapii na inny inhibitor TNF może być rozważona (indywidualnie u każdego chorego).	Poziom: niski, Rekomendacja A 60%, B 36%, C 4%
	U chorych z luminalną postacią choroby, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, na sugerowane wielokrotne dawki terapii indukującej, można rozważyć alternatywne strategie postępowania, które mogą obejmować zwiększenie dawki leku lub zmianę na inny inhibitor TNF (indywidualnie u każdego chorego).	Poziom: niski, Rekomendacja A 64%, B 32%, C 4%
	Inhibitory TNF mogą być stosowane u hospitalizowanych chorych z luminalną lub przetokową postacią choroby, w których wskazane jest zastosowanie leku o szybkim początku działania.	Poziom: umiarkowany Rekomendacja: A 68%, B 28%, C 4%
	Infliksymab i adalimumab są skuteczne w leczeniu chorych z aktywną przetokową postacią choroby.	Poziom: wysoki Rekomendacja: A 56%, B 32%, C 12%
	Terapia indukcyjna Przetokowa postać choroby <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., w tygodniach 0., 2., 6. (nie jest rekomendowane stosowanie pojedynczej dawki leku jako terapii indukującej) • Adalimumab, s.c., 160 mg w tygodniu 0., 80 mg w tygodniu 2. 	Poziom: wysoki Rekomendacja: A 68%, B 32%,
	U chorych z przetokową postacią choroby, nieodpowiadających na sugerowane wielokrotne dawki jednej z terapii indukujących, dalsze postępowanie terapeutyczne powinno być ustalone indywidualnie.	Poziom: niski Rekomendacja: A 36%, B 52%, C 12%
	Terapia podtrzymująca Chorzy, którzy odpowiedzi na leczenie indukujące remisję: <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., co 8 tygodni • Adalimumab 40 mg, s.c., co 2 tygodnie; • Certolizumab, 400 mg s.c., co 4 tygodnie. 	Poziom: wysoki Rekomendacja: A 72%, B 28%,

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Terapia podtrzymująca</p> <p>U niektórych chorych może być skutecznie leczona w ramach terapii podtrzymującej wyłącznie lekiem immunosupresyjnym po terapii indukcyjnej przy zastosowaniu inhibitorów TNF.</p>	<p>Poziom: średni</p> <p>Rekomendacja: A 40%, B 44%, C 12%, D 4%</p>
	<p>Podczas terapii podtrzymującej infliksymabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie odstępów pomiędzy dawkami leku lub • Wzrost dawki leku do 10 mg/kg. 	<p>Poziom: umiarkowany</p> <p>Rekomendacja: A 80%, B 20%</p>
	<p>Podczas terapii podtrzymującej adalimumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się cotygodniowe dawkowanie leku.</p>	<p>Poziom: wysoki</p> <p>Rekomendacja: A 64%, B 36%</p>
	<p>Podczas terapii podtrzymującej certolizumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się podanie dodatkowej dawki.</p>	<p>Poziom: bardzo niski</p> <p>Rekomendacja: A 16%, B 60%, C 24%</p>
	<p>Podczas terapii podtrzymującej u chorych ze zmniejszoną lub suboptymalną odpowiedzią na leczenie, nietolerujących danego inhibitora TNF leczenie może być kontynuowane po zmianie leku na inny inhibitor TNF.</p>	<p>Poziom: niski</p> <p>Rekomendacja: A 28%, B 64%, C 4%, D 4%</p>
	<p>U chorych może wystąpić uczulenie na inhibitory TNF, cechujące się wystąpieniem przeciwciał, nadwrażliwością i/lub utratą odpowiedzi klinicznej. Częstość występowania tych zdarzeń można zredukować poprzez: regularne stosowanie terapii podtrzymującej, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, MTX) lub w przypadku infliksymabu, uprzednie leczenie kortykosteroidami.</p>	<p>Poziom: wysoki</p> <p>Rekomendacja: A 52%, B 44%, C 4%</p>
	<p>Stosowanie w czasie terapii podtrzymującej inhibitorami TNF leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna, MTX) może przynieść chorym korzyści kliniczne. Wielkość uzyskanych korzyści nie jest w chwili obecnej poznana i musi być zrównoważona oceną ryzyka wprowadzenia do terapii dodatkowej immunosupresji.</p>	<p>Poziom: niski</p> <p>Rekomendacja: A 72%, B 28%</p>
	<p>U chorych, którzy odpowiedzieli na 12 mies. terapii podtrzymującej inhibitorami TNF, korzyści z kontynuowania terapii wydają się przewyższać ryzyko związane z jej przerwaniem.</p>	<p>Poziom: niski</p> <p>Rekomendacja: A 44%, B 52%, C 4%</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Zastosowanie inhibitorów TNF jest przeciwwskazane w następujących sytuacjach: chorzy z istotną klinicznie infekcją bakteryjną i chorzy z niewydolnością serca umiarkowaną do ciężkiej (III i IV klasa NYHA).	Poziom: wysoki Rekomendacja: A 92%, B 8%
	Chorzy, którzy doświadczyli ciężkiej nadwrażliwości na dany inhibitor TNF nie powinni być ponownie leczeni tym samym lekiem.	Poziom: wysoki Rekomendacja: A 84%, B 16%
	U chorych z istniejącymi schorzeniami demielinizacyjnymi, ryzyko i korzyści z zastosowania inhibitorów TNF powinny być rozważone podczas konsultacji z neurologiem.	Poziom: wysoki Rekomendacja: A 76%, B 24%
	W czasie terapii inhibitorami TNF przeciwwskazane jest stosowanie żywych atenuowanych szczepionek.	Poziom: umiarkowany Rekomendacja: A 81%, B 19%
	Każdy chory, u którego rozważa się zastosowanie inhibitorów TNF obecnie lub u którego w przeszłości odnotowano wystąpienie nowotworu (w tym chłoniaka), powinien być leczony po konsultacji z onkologiem.	Poziom: niski Rekomendacja: A 73%, B 27%
	Należy zachować ostrożność przed zastosowaniem inhibitorów TNF u chorych z podejrzeniem ropnia (okołodbytniczego lub wewnątrzbrzusznego) lub chorych z podejrzaną niedrożnością jelit.	Poziom: niski Rekomendacja: A 72%, B 16%, C 12%
	Inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi lub wirusowymi w wywiadzie.	Poziom: wysoki Rekomendacja: A 60%, B 32%, C 8%
	Inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością po konsultacji z odpowiednim specjalistą u chorych z: zakażeniem wirusem HIV, zapaleniem wątroby typu B lub C, osób po przeszczepieniu narządów stosujących wiele leków immunosupresyjnych.	Poziom: niski Rekomendacja: A 80%, B 16%, C 4%
	Inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych planujących ciążę, będących w ciąży lub karmiących piersią.	Poziom: niski Rekomendacja: A 80%, B 20%,

* **Poziom dowódów:** 1a – przegląd systematyczny RCT uwzględniający badania diagnostyczne na poziomie homogeniczności wynoszącym 1; 1b – badania z wykorzystaniem kohorty walidacyjnej wysokiej jakości (pojedyncze RCT z wąskim przedziałem ufności); 1c – swoistość jest na tyle wysoka, że dodatni wynik decyduje o rozpoznaniu lub swoistość jest na tyle wysoka, że ujemny wynik decyduje o wykluczeniu rozpoznania; 2a – przegląd systematyczny diagnostycznych badań kohortowych na poziomie homogeniczności wynoszącym >2; 2b – rozpoznawcze badania kohortowe wysokiej jakości (badania kohortowe, w tym RCT niskiej jakości, np. <80% *follow-up*); 2c – badania nad wynikami (ang. *outcomes research*), badania ekologiczne; 3a – przegląd systematyczny badań porównawczych-przypadków na poziomie 3b lub badań lepszej jakości prowadzonych w grupach jednorodnych (przegląd systematyczny oparty na homogenicznych badaniach porównawczych przypadków); 3b – badanie z innym niż konsekwentny doborem chorych bądź niespełniające wszystkich norm (badania porównawcze przypadków); 4 – badania porównawcze przypadków, spełniające normy w niewielkim zakresie (studia przypadków oraz badania kliniczno-kontrolne przypadków o niskiej jakości); 5 – opinia eksperta bez sprecyzowanej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach „nie-klinicznych”(ang. *bench research*) lub wnioski wyciągane na podstawie wiedzy ogólnej;
Poziom rekomendacji: A – spójne badania na poziomie 1; B – spójne badania na poziomie 2 lub 3 bądź analiza wyników z badań na poziomie 1; C – badania na poziomie 4 lub analiza wyników z badań na poziomie 2 lub 3; D – badania na poziomie 5 lub niespójne lub niewiarygodne badania na dowolnym poziomie;

** Poziom A – spójne wyniki z wielu poprawnie zaprojektowanych badaniach randomizowanych bądź kohortowych z grupami kontrolnymi oraz z liczbą chorych, która pozwala na posiadanie dostatecznej mocy testu statystycznego; Poziom B – dowody z co najmniej 1 dużego, poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego z randomizacją lub bez niej, z badania kohortowego lub porównawczego przypadków bądź poprawnie zaprojektowanej metaanalizy; Poziom C – dowody oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych, raportach komisji eksperckich.;

***dostępna skala w, której oceniano dowód: A – stanowczo się zgadzam, B – zgadzam się z większością twierdzeń, C – zgadzam się z częścią twierdzeń, D – nie zgadzam się z częścią twierdzeń, E – nie zgadzam się z większością twierdzeń, F – zdecydowanie się nie zgadzam; Poziom dowodów – Wysoki – prawdopodobieństwo, że kolejne dowody zmienią przekonanie Komisji jest niewielkie; Umiarkowany – możliwe, że kolejne dowody wpłyną na przekonanie Komisji, co w efekcie może prowadzić do zmiany oceny; Niski – istnieje prawdopodobieństwo, że kolejne dowody wpłyną na zmianę przekonania oraz oceny Komisji; Bardzo niski – ocena jest niepewna

Źródło: opracowanie własne na podstawie [12, 28, 31, 32, 50, 60]

3.7.2. Rekomendacje zagraniczne

Rekomendacje uwzględnione w analizie wyszukiwano dla całej populacji (zarówno dzieci, jak i dorosłych). Ponadto, często podział na leczenie dorosłych i dzieci nie był możliwy, w związku z czym, aby w pełni przedstawić metody leczenia ChLC, przedstawiono wszystkie dane zawarte w odnalezionych dokumentach.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 20 rekomendacji opublikowane przez zagraniczne organizacje opisujące leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna inhibitorami TNF u chorych dorosłych i dzieci:

Rekomendacje dla adalimumabu:

- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2012 roku dotycząca leczenia adalimumabem umiarkowanej czynnej postaci ChLC u chorych dorosłych [56];
- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* (HAS, Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2011 roku dotycząca leczenia adalimumabem ciężkiej postaci ChLC [20];
- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* z 2010 roku dotycząca leczenia adalimumabem ciężkiej czynnej postaci ChLC [19];
- rekomendacja *National Institute for Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2011 roku dotycząca leczenia ChLC (postaci czynnej w stopniu ciężkim oraz z towarzyszącymi przetokami) u chorych dorosłych adalimumabem i infliksymabem oraz leczenia infliksymabem dzieci i młodzieży chorych na ciężką postać ChLC [33];
- rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotycząca poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z 2010 roku dotycząca leczenia adalimumabem ChLC z przetokami jelitowo- skórnymi lub przetokami odbytniczo-pochwowymi adalimumabem [39];

- rekomendacja *Drug Benefit Council (DBC) in British Columbia Ministry of Health* (Rada Świadczeń Lekowych, przy Ministerstwie Zdrowia Kolumbii Brytyjskiej) z 2009 roku dotycząca leczenia adalimumabem umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci ChLC oraz ChLC z przetokami [13];
- rekomendacja *Western Australian Therapeutic Advisory Group (WATAG*, Grupa doradcza zachodniej Australii ds. leczenia terapeutycznego, zajmująca się promowaniem racjonalnego zastosowania terapeutycznego leków) z 2008 roku dotycząca leczenia adalimumabem ciężkiej czynnej postaci ChLC [63];
- rekomendacja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CEDAC, Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych) z 2007 roku dotycząca leczenia adalimumabem umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci ChLC [7];
- rekomendacje *Haute Autorite de Sante* z 2007 roku dotycząca leczenia adalimumabem ciężkiej czynnej postaci ChLC [17];
- rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC*, Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotycząca poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z 2007 roku dotycząca leczenia adalimumabem umiarkowanej do ciężkiej ChLC u chorych dorosłych [37];
- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2007 roku dotycząca leczenia adalimumabem ciężkiej czynnej postaci ChLC [51].

Rekomendacje dla infliksymabu:

- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* z 2012 roku dotycząca leczenia infliksymabem umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC u dorosłych chorych [21];
- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2011 roku dotycząca leczenia infliksymabem umiarkowanej czynnej postaci ChLC u chorych dorosłych [55];
- rekomendacja *National Institute for Clinical Excellence* z 2011 roku dotycząca leczenia ChLC (postaci czynnej w stopniu ciężkim oraz z towarzyszącymi

przetokami) u chorych dorosłych adalimumabem i infliksymabem oraz leczenia infliksymabem dzieci i młodzieży chorych na ChLC w stopniu ciężkim [33];

- rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2010 roku dotycząca leczenia infliksymabem odpornej ChLC z drożnymi przetokami jelitowo- skórnymi lub przetokami odbytniczo-pochwowymi [40];
- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* z 2009 roku dotycząca leczenia infliksymabem ciężkiej czynnej ChLC u dzieci [18];
- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2008 roku dotycząca leczenia infliksymabem dzieci z ciężką czynną postacią ChLC [54];
- rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) z 2007 roku dotycząca leczenia infliksymabem umiarkowanej do ciężkiej ChLC u dzieci [36];
- rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2007 roku dotycząca leczenia infliksymabem ciężkiej odpornej postaci ChLC [38];
- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2007 roku dotycząca leczenia podtrzymującego infliksymabem czynnej postaci ChLC z przetokami [52];
- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2007 roku dotycząca leczenia podtrzymującego infliksymabem ciężkiej czynnej postaci ChLC [53].

Odnaleziono 11 rekomendacji dotyczących zastosowania adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Dziewięć rekomendacji było pozytywnych, a dwie negatywne. Przyczyną wydania negatywnych rekomendacji nie był jednak brak skuteczności terapii, ale niezłożenie do SMC przez podmiot odpowiedzialny wniosku oraz niedostarczenie przez producenta wystarczającego uzasadnienia ekonomicznego dla zaproponowanej ceny, mimo udowodnionej skuteczności leczenia. Większość wytycznych dotyczyła zastosowania adalimumabu w leczeniu ciężkiej czynnej lub umiarkowanej postaci ChLC u chorych nieodpowiadających na pełne i odpowiednio dobrane leczenie kortykosteroidami i/lub immunosupresantami, lub nietolerujących bądź z przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leczenia. Dokumenty opublikowane przez PBAC w 2010 i 2007 roku oraz DBC w 2009 roku

rekomendowały również stosowanie leku u chorych z towarzyszącymi chorobami przetokami.

Odnaleziono również 10 rekomendacji dotyczących zastosowania infliksymabu. Trzy spośród nich były negatywne. Podobnie jak w przypadku adalimumabu, decyzja o wydaniu negatywnej rekomendacji nie została podjęta w oparciu o dane dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa leku, ale związana była ze względami formalnymi tj. w jednym przypadku podmiot odpowiedzialny nie dostarczył wniosku o zatwierdzenie tego wskazania, a w dwóch uzasadnienie przez producenta kosztów leczenia infliksymabem nie było wystarczające. Pozytywne rekomendacje dotyczyły zastosowania infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej lub ciężkiej postaci ChLC, dorosłych oraz dzieci od 6 r.ż., nieodpowiadających na standardową terapię, nietolerujących jej oraz tych, u których jest ona przeciwwskazana. Rekomendacja PBAC z 2010 dotyczyła z kolei leczenia odpornej ChLC z drożnymi przetokami jelitowo- skórnymi lub przetokami odbytniczo-pochwowymi.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Adalimumab		
SMC 2012 [56]	Negatywna	<ul style="list-style-type: none">Adalimumab nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej czynnej ChLC u chorych dorosłych, nieodpowiadających na pełne i odpowiednio dobrane leczenie kortykosteroidami i/lub immunosupresantami, lub nietolerujący bądź z przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leczenia.Negatywna rekomendacja została wydana z powodu niezłożenia do SMC przez podmiot odpowiedzialny wniosku o zatwierdzenie tego wskazania, w związku z czym nie jest możliwe wydanie pozytywnej rekomendacji w ramach NHS Scotland.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2011 [20]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację, aby pozostać na liście leków refundowanych przez <i>National Health Insurance</i> oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia w zmienionym wskazaniu: leczenie ciężkiej czynnej ChLC u chorych, nieodpowiadających na pełne i odpowiednio dobrane leczenie kortykosteroidami i/lub immunosupresantami, lub nietolerujący bądź z przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leczenia. Zgodnie z poprzednim wskazaniem adalimumab jako terapię indukującą należało podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Adalimumab w monoterapii był dopuszczalny w przypadku nietolerancji kortykosteroidów lub jeśli kontynuacja leczenia kortykosteroidami była nieodpowiednia. W treści obecnej rekomendacji nie ma takiego wymogu.
HAS 2010 [33]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację, aby pozostać na liście leków refundowanych przez <i>National Health Insurance</i> oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia m.in.: we wskazaniu: leczenie ciężkiej czynnej postaci ChLC u chorych nieodpowiadających na odpowiednio dobrane i podawane leczenie kortykosteroidami oraz immunosupresantami bądź u chorych słabo tolerujących lub z przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leczenia. Adalimumab jako terapię indukującą należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Zastosowanie adalimumabu w monoterapii jest dopuszczalne w przypadku nietolerancji kortykosteroidów lub jeśli kontynuacja leczenia kortykosteroidami jest nieodpowiednia.
NICE 2010 [33]	Pozytywna	Szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 3.7.1. ²
PBAC 2010 [40]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab jest rekomendowany do leczenia opornej ChLC z drożnymi przetokami (jelitowo-skrótnymi lub odbytniczo-pochwowymi). Rekomendację wydano na podstawie analizy minimalizacji kosztów, przy założeniu tej samej ceny dla adalimumabu w nowym wskazaniu, jak we wskazaniu leczenie ciężkiej opornej postaci ChLC.
DBC 2009 [13]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab jest rekomendowany do stosowania we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> leczenie chorych dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią ChLC, nieodpowiadających na leczenie lub z przeciwwskazaniami do leczenia kwasem 5-aminosalicylowym, kortykosteroidami oraz inną terapią immunosupresyjną; leczenie dorosłych chorych na ChLC z towarzyszącymi przetokami (aktywnie sączącymi przetokami okolic odbytu oraz przetokami jelitowo-skrótnymi), niereagujący na standardowe leczenie lub mający alergię bądź niemożący stosować cyprofloksacyny lub metronidazolu i chociaż jednego leku immunosupresyjnego. Dostęp do adalimumabu jest ograniczony (wydawany jest z przepisu gastroenterologa). Zaleca się stosowanie 160 mg dawki inicjującej oraz 80 mg dawki, podawanej 2 tyg. później. Odpowiedź kliniczna na leczenie adalimumabem powinna być oceniana 4 tyg. po podaniu I dawki leku, przy użyciu np. skali CDAI. Leczenie podtrzymujące powinno być stosowane tylko u chorych odpowiadających na leczenie (dawka nieprzekraczająca 40 mg, podawana co 2 tyg.). U chorych wykazujących odpowiedź na leczenie po 4 tyg. terapii zalecany okres stosowania adalimumabu wynosi 12 mies.

² dokumenty NICE 2012 i NICE 2010 są ze sobą powiązane. W dokumencie NICE 2010 zawarto takie same rekomendacje jak w dokumencie NICE 2012.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
WATAG 2008 [35]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab został zatwierdzony jako lek do użytku szpitalnego we wskazaniu: ciężka czynna postać ChLC. • Rekomendacja została wydana z uwagi na większą korzystność ekonomiczną adalimumabu względem infliksymabu oraz udowodnioną skuteczność względem placebo.
CEDAC 2007 [7]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC u chorych nieodpowiadających na leczenie kwasem 5-aminosalicylowym, kortykosteroidami i inną terapią immunosupresyjną lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Rekomendowana dawka inicjująca wynosi 160 mg, po której po 2 tyg. podaje się kolejną dawkę (80 mg). • Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana 4 tyg. po podaniu pierwszej dawki indukującej, z zastosowaniem kryteriów takich jak np. jako redukcja wyniku o 100 punktów w skali CDAI służącej do oceny nasilenia ChLC. Terapię podtrzymującą należy stosować tylko u chorych odpowiadających na leczenie (dawka adalimumabu nie powinna być większa niż 40 mg co 2 tyg.).
HAS 2007 [17]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację dla włączenia go na listę leków refundowanych przez <i>National Health Insurance</i> oraz umieszczenia na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych placówkach służby zdrowia w leczeniu ciężkiej, czynnej ChLC, u chorych nieodpowiadających na leczenie, mimo zastosowania pełnego i odpowiedniego leczenia kortykosteroidem i immunosupresantem bądź z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Adalimumab jako terapię indukującą należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Adalimumab w monoterapii jest dopuszczalny w przypadku nietolerancji kortykosteroidów lub jeśli kontynuacja leczenia kortykosteroidami jest nieodpowiednia.
PBAC 2007a [37]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab jest zalecany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ ChLC w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (CDAI \geq 300); ○ chorych z ileostomią lub po kolektomii przebytej z powodu ChLC ○ w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego, w tym kortykosteroidów i immunomodulatorów (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat) lub jeśli chory nie może przyjmować immunomodulatorów ze względu na zdarzenia niepożądane. • Rekomendacja została wydana na podstawie analizy minimalizacji kosztów wykonanej w porównaniu z infliksymabem.
SMC 2007 [51]	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab nie jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci ChLC, u chorych nieodpowiadających na standardowe leczenie kortykosteroidami i/lub immunosupresantami, lub chorych nietolerujących bądź z przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leczenia. Negatywna rekomendacja została wydana ze względu na niedostarczenie przez producenta wystarczającego uzasadnienia ekonomicznego dla zaproponowanej ceny, mimo udowodnionej skuteczności leczenia.
Infliksymab		
HAS 2012 [21]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab uzyskał pozytywną rekomendację dla umieszczenia na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych placówkach służby zdrowia w nowym poszerzonym wskazaniu: umiarkowana do ciężkiej, czynna postać ChLC u dorosłych chorych, nieodpowiadających na pełne i odpowiednio dobrane leczenie kortykosteroidami i/lub immunosupresantami, lub nietolerujący bądź z przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leczenia

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2011 [33]	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej czynnej ChLC u chorych dorosłych, nieodpowiadających na pełne i odpowiednio dobrane leczenie kortykosteroidami i/lub immunosupresantami lub nietolerujących bądź z przeciwwskazaniami do powyższego leczenia. • Negatywna rekomendacja została wydana z powodu niezłożenia do SMC przez podmiot odpowiedzialny wniosku o zatwierdzenie tego wskazania, w związku z czym nie jest możliwe wydanie pozytywnej rekomendacji w ramach NHS Scotland. • Infliksymab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci ChLC (zgodnie z rekomendacją nr 187 wydaną przez NICE w 2010 roku [33])
NICE 2010 [33]	Pozytywna	Szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 3.7.1 ³
PBAC 2010a [40]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab rekomendowany jest do leczenia opornej ChLC z drożnymi przetokami jelitowo- skórnymi lub przetokami odbytniczo-pochwowymi. Pozytywną rekomendację wydano pomimo wysokiego, ale akceptowalnego współczynnika efektywności kosztów, w odniesieniu do wywieranego przez ChLC dużego wpływu na jakość życia, ogólnie zdrowych młodych chorych, niewykazujących innych objawów choroby.
HAS 2009 [18]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab uzyskał pozytywną rekomendację dla włączenia go na listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych placówkach służby zdrowia we wskazaniu: leczenie ciężkiej czynnej ChLC u chorych w wieku 6 - 17 r.ż., nieodpowiadających na standardowe leczenie (kortykosteroidami, leczenie immunomodulujące oraz podstawowe leczenie dietetyczne) lub nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leczenia.
SMC 2008 [54]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci ChLC, u chorych w wieku 6-17 r.ż., nieodpowiadających na standardowe leczenie (w tym kortykosteroidy, immunomodulatory i podstawowe leczenie dietetyczne) lub wykazujących nietolerancję lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania.
PBAC 2007 [36]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab jest zalecany do leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC u chorych w wieku 6-17 r.ż., nieodpowiadających na standardowe leczenie. • Rekomendacja została wydana na podstawie dopuszczalnej analizy kosztów efektywności w porównaniu z placebo.
PBAC 2007b [38]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab jest zalecany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorych z ciężką ChLC (CDAI \geq 300); ○ chorych z ileostomią lub po kolektomii przebytej z powodu ChLC. • W przypadku braku odpowiedzi na leczenie infliksymabem, chory nie może być ponownie leczony infliksymabem w czasie 12 mies. od zakończenia leczenia.
SMC 2007a [34]	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab nie jest rekomendowany w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej ChLC u chorych, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami i/lub immunosupresantami lub nietolerującymi bądź z przeciwwskazaniami do powyższej terapii. • Negatywna rekomendacja została wydana z powodu niewystarczającego uzasadnienia przez producenta kosztów leczenia infliksymabem, pomimo jego udowodnionej skuteczności.

³ dokumenty NICE 2012 i NICE 2010 są ze sobą powiązane. W dokumencie NICE 2010 zawarto takie same rekomendacje jak w dokumencie NICE 2012.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2007b [29]	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab nie jest rekomendowany w leczeniu podtrzymującym czynnej ChLC z towarzyszącymi przetokami, u chorych nieodpowiadających na standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż oraz terapię immunosupresantami). • Negatywna rekomendacja została wydana z powodu niewystarczającego uzasadnienia przez producenta kosztów leczenia infliksymabem, mimo udowodnionej skuteczności leczenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [18, 33, 36, 54, 7, 20, 21, 37, 38, 40, 51, 53, 55, 56, 52, 13, 17, 19, 63, 40]

3.7.3. Wytyczne polskie

Wytyczne uwzględnione w dokumencie wyszukiwano dla całej populacji (zarówno dzieci, jak i dorosłych). Ponadto, często podział na leczenie dorosłych i dzieci nie był możliwy, w związku z czym, aby w pełni przedstawić metody leczenia ChLC, przedstawiono wszystkie dane zawarte w odnalezionych dokumentach.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy postępowania w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna:

- wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG) z 2012 roku, dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna [29].

Zgodnie z polskimi wytycznymi schemat leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wygląda następująco:

- indukcja remisji choroby:
 - steroidy – w zależności od umiejscowienia choroby oraz jej nasilenia budezonid lub steroidy o działaniu układowym;
 - leczenie immunosupresyjne lub inhibitory TNF w monoterapii lub skojarzone - w przypadku występowania steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów;
- leczenie podtrzymujące (utrzymanie remisji bez steroidów);

- leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), a w przypadku ich nieskuteczności metotreksat lub inhibitory TNF w monoterapii lub skojarzone;
- na każdym etapie leczenia powinno być rozważane leczenie chirurgiczne;
- integralną częścią terapii powinno być leczenie żywieniowe.

W odniesieniu do zastosowania inhibitorów TNF, gdy wystąpiła pierwotna nieskuteczność jednego z nich, rozważyć należy zastosowanie innego, natomiast gdy nastąpiła wtórna utrata skuteczności w pierwszej kolejności bardziej intensywną terapię lub też włączenie leczenia skojarzonego.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Wytyczne polskie dotyczące postępowania z chorymi na chorobę Leśniowskiego-Crohna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji*
PTG 2012 [29]	W chwili rozpoznania nie można jednoznacznie określić przebiegu choroby. Podczas planowania strategii terapeutycznej należy jednak mieć na uwadze występowanie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, takich jak: palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania, postać zwięzająca i przetokowa, rozległe zajęcie jelita.	Poparcie dla stwierdzeń: A 88,9%, B 11,1%
	Jako cel leczenia wskazuje się osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Z kolei celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.	Poparcie dla stwierdzeń: A 88,9%, B 11,1%
	Lekami stosowanymi z wyboru w pierwszej kolejności w celu osiągnięcia remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. W przypadku gdy nasilenie choroby jest łagodne do umiarkowanego o lokalizacji krętniczko-kątnicznej, leczenie może być rozpoczęte od budezonidu. W przypadku nasilenia umiarkowanego do ciężkiego należy rozważyć włączenie do terapii steroidów doustnych o działaniu układowym (dawka odpowiadająca 0,75 do 1 mg/kg masy ciała prednizonu)	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	Gdy występuje steroidooporność, steroidozależność lub nietolerancja steroidów, należy zastosować leki immunosupresyjne lub inhibitory TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu. Nie jest zalecane przedłużone stosowanie steroidów lub ich stosowanie w dawkach suboptymalnych. Leczenie operacyjne powinno być rozważone na każdym etapie terapii.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	Jako podstawowe leczenie w terapii podtrzymującej zalecane jest leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg masy ciała lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg masy ciała)	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazane jest rozważenie innych niż zaostrzenie przyczyn objawów choroby oraz weryfikacja dawkowania. Terapią alternatywną jest metotreksat lub inhibitory	Poparcie dla stwierdzeń: A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji*
	TNF-alfa.	100%
	Infliksymab i adalimumab wykazują podobną skuteczność zarówno w terapii indukującej, jak i w podtrzymaniu remisji.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	Stosowanie terapii skojarzonej inhibitorami TNF-alfa i lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. Leczenie skojarzone stosowane do jednego roku uznawane jest za bezpieczne.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	Aktualnie nie jest możliwe jednoznaczne określenie czasu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W przypadku chorych z chorobą o ciężkim przebiegu, powikłaną, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. Jeśli lek nie jest skuteczny, nie jest zalecane kontynuowanie terapii po okresie indukcji.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z inhibitorów TNF-alfa rozważyć leczenie innym preparatem.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	W przypadku wystąpienia wtórnej utraty skuteczności inhibitora TNF-alfa w pierwszej kolejności należy rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub zoptymalizowanie leczenia skojarzonego.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	Integralnym elementem terapii powinno być odpowiednie leczenie żywieniowe (zarówno enteralne, jak i parenteralne), ponieważ prawidłowy stan odżywienia poprawia wyniki leczenia.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
Leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych		
<i>Lokalizacja krętniczko-kątnicza</i>		
	U chorych z postacią łagodną zalecane jest leczenie przy zastosowaniu budezonidu w dawce 9 mg/dobę. Korzyści z leczenia mesalazyną są ograniczone.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	W przypadku występowania postaci umiarkowanej należy rozważyć, jako terapię indukującą remisję, steroidy o działaniu układowym. W przypadku występowania: steroidozależności, steroidooporności lub nietolerancji steroidów, należy włączyć leczenie tiopurynami lub inhibitorami TNF-alfa.	Poparcie dla stwierdzeń: A 88,9%, B 11,1%
	W przypadku występowania postaci o ciężkim przebiegu, jako leczenie pierwszego wyboru, należy zastosować steroidy o działaniu układowym. W przypadku ich nieskuteczność lub wystąpienia wczesnego nawrotu po odstawieniu steroidów, zaleca się leczenie przy zastosowaniu inhibitorów TNF-alfa w połączeniu z tiopurynami. Rozważyć należy również leczenie operacyjne.	Poparcie dla stwierdzeń: A 88,9%, B 11,1%
<i>Zmiany w jelicie grubym</i>		
	W przypadku postaci łagodnej może być ona leczona za pomocą preparatów Preparaty kwasu 5-amino –salicylowego mogą być stosowane w przypadku postaci łagodnej. W postaci umiarkowanej do ciężkiej, jako terapia indukująca remisję, zalecane jest stosowanie steroidów o działaniu układowym. W razie wystąpienia zaostrzenia stosowane jest leczenie immunosupresyjne lub inhibitory TNF-alfa. W przypadku występowania zmian dystalnych korzystne jest stosowanie miejscowej terapii uzupełniającej (preparatów kwasu 5-amino –salicylowego, steroidy).	Poparcie dla stwierdzeń: A 77,8%, B 22,2%
<i>Rozległe zmiany w jelicie cienkim</i>		
	Terapią stosowaną z wyboru w pierwszej kolejności są steroidy o działaniu	Poparcie dla

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji*
	układowym. W przypadku wystąpienia nawrotu zaleca się leczenie immunosupresyjne, natomiast w postaci o ciężkim przebiegu leczenie inhibitorem TNF-alfa w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W przypadku chorych o przewidywanym niekorzystnym przebiegu choroby rozważyć należy wczesne włączenie leczenia immunosupresyjnego i/lub inhibitorem TNF-alfa.	stwierzeń: A 88,9%, B 11,1%
	W postaci o ciężkim przebiegu oraz w razie powikłań należy rozważyć leczenie chirurgiczne.	Poparcie dla stwierżeń: A 100%
	<i>Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego</i>	
	Lekami stosowanymi z wyboru w pierwszej kolejności są inhibitory pompy protonowej. W przypadku ich nieskuteczności zalecane jest dołączenie steroidów, leczenia immunosupresyjnego lub inhibitorów TNF-alfa.	Poparcie dla stwierżeń: A 100%
	<i>Postać okołoodbytowa</i>	
	Leczenie farmakologiczne należy poprzedzić wycięciem lub drenażem przetok oraz drenażem ropni. Zastosowanie antybiotykoterapii zwiększa skuteczność leczenia. W przypadku chorych opornych pomimo zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego należy rozważyć czasową stomię odbarczającą.	Poparcie dla stwierżeń: A 100%
	Inne	
	<i>Leczenie chirurgiczne</i>	
	Zmiany w okolicy krętniczko-kątniczej z objawami nawracającej podniedrożności należy leczyć chirurgicznie.	Poparcie dla stwierżeń: A 100%
	Chirurgicznie powinny być również leczone zmiany zlokalizowane w jelicie cienkim z powikłaniami w postaci ropni. Preferuje się operacje resekcyjne.	Poparcie dla stwierżeń: A 100%
	Technika laparoskopowa jest preferowana zwłaszcza w lokalizacji krętniczko-kątniczej w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem w zakresie tego typu zabiegów.	Poparcie dla stwierżeń: A 100%
	W przypadku krótkoodcinkowych zwężeń bez cech aktywnej choroby preferowaną techniką jest endoskopowe poszerzanie zwężeń.	Poparcie dla stwierżeń: A 100%
	Przed zabiegiem chirurgicznym chory powinien być odpowiednio przygotowany poprzez uzyskanie właściwego stanu odżywienia oraz redukcję dawki steroidów. Leczenie tiopurynami nie wpływa na przebieg okołoperacyjny i nie powinno być przerywane.	Poparcie dla stwierżeń: A 66,7%, B 33,3%
	Tiopuryny, inhibitory TNF-alfa i wyjątkowo mesalazyna zmniejszają ryzyko nawrotu po leczeniu operacyjnym. Ich zastosowanie powinno być uzależnione od ryzyka nawrotu choroby.	Poparcie dla stwierżeń: A 77,8%, B 22,2%
	<i>Ciąża</i>	
	W okresie remisji nie ma ograniczenia płodności u chorych kobiet. W fazie aktywnej choroby płodność zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn może być zmniejszona. Przebyte operacje brzuszne u kobiet mogą skutkować trudnościami z zajściem w ciążę.	Poparcie dla stwierżeń: A 100%
	Stosowanie sulfasalazyny u mężczyzn może wywoływać odwracalne zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników. Nie ma dowodów na niekorzystny wpływ steroidów, mesalazyny, azatiopryny i inhibitorów TNF-alfa na płodność męską oraz na zwiększenie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych	Poparcie dla stwierżeń: A 100%

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji*
	u potomstwa.	
	W przypadku ciąży u kobiety w remisji klinicznej należy kontynuować dotychczasowe leczenie (z wyjątkiem stosowania metotreksatu). Ryzyko niepowodzenia ciąży związane z zaostrzeniem choroby jest znacznie większe niż potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych terapii.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	W przypadku rozpoznania lub zaostrzenia choroby w czasie ciąży lekami stosowanymi z wyboru są steroidy o działaniu układowym.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	W chorych ze zmianami w okolicy okołoodbytniczej zalecane jest rozwiązanie ciąży za pomocą cięcia cesarskiego. W innych sytuacjach (w tym w przypadku ileo- i kolostomii) nie ma przeciwwskazań gastroenterologicznych do porodu drogą naturalną.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	<i>Osteoporoza i osteopenia</i>	
	Chorzy z osteopenią oraz ci leczeni steroidami o działaniu układowym powinni otrzymywać preparaty wapnia oraz witaminy D. Złamania patologiczne stanowią wskazanie do leczenia bisfosfonianami.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	<i>Zmiany skórne</i>	
	W przypadku zmian skórnych o typie piodermii zgorzelinowej lub rumienia guzowatego zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie steroidów o działaniu układowym. W razie braku ich skuteczności należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny lub inhibitorów TNF-alfa.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	<i>Artropatia towarzysząca chorobie Leśniowskiego-Crohna</i>	
	W przypadku zmian w stawach obwodowych pomocne może być leczenie preparatami kwasu 5-amino-salicylowego (preparatem z wyboru jest sulfasalazyna), krótkotrwała terapia NLPZ, steroidami o działaniu miejscowym oraz fizjoterapia. W przypadku występowania zmian osiowych poza fizjoterapią należy rozważyć leczenie inhibitorami TNF-alfa. Istotne znaczenie ma intensyfikacja leczenia choroby.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%
	<i>Szczepienia</i>	
	Każda osoba z nowo rozpoznaną chorobą powinna mieć przeprowadzony lub uzupełniony pełny cykl szczepień ochronnych.	Poparcie dla stwierdzeń: A 100%

* Skala określająca poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu nad zaleceniami: kategoria A: akceptacja w całości, kategoria B: akceptacja z pewnym zastrzeżeniem, kategoria C: akceptacja z poważnym zastrzeżeniem, kategoria D: odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem, kategoria E: odrzucenie w całości
Źródło: opracowanie własne na podstawie [29]

3.7.4. Rekomendacje polskie

Rekomendacje uwzględnione w analizie wyszukiwano dla całej populacji (zarówno dzieci, jak i dorosłych). Ponadto, często podział na leczenie dorosłych i dzieci nie był możliwy, w związku z czym, aby w pełni przedstawić metody leczenia ChLC. przedstawiono wszystkie dane zawarte w odnalezionych dokumentach.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez AOTM dotyczące finansowania inhibitorów TNF w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna:

- Rekomendacja nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50) [3];
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 w sprawie zasadności finansowania leku Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)” [4];
- Rekomendacja nr 85/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)” [1];
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Remicade® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)” [2];

Rekomendacje i stanowiska Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

Adalimumab

W odniesieniu do finansowania adalimumabu odnaleziono 2 dokumenty (po jednym wydanym przez Radę Przejrzystości i Prezesa AOTM):

- Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości AOTM z 7 stycznia 2013 roku refundacja adalimumabu w leczeniu ChLC ze środków publicznych w ramach

programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)” jest niezasadna. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie adalimumabu ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab)”. Jako uzasadnienie powyższej decyzji podano udowodnioną skuteczność adalimumabu w leczeniu ChLC, zbliżoną do skuteczności infliksymabu [37];

- 7 stycznia 2013 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dla refundowania adalimumabu ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)”. Jednakże zasugerował również zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości AOTM, refundowanie adalimumabu w ramach obecnie funkcjonującego programu wielolekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab)”. Swoją decyzję Prezes AOTM uzasadnił udowodnioną skutecznością adalimumabu w leczeniu ChLC oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa jego stosowania. Zaznaczył również fakt zbliżonej skuteczności adalimumabu do refundowanego już infliksymabu [3].

Infliksymab

W odniesieniu do finansowania infliksymabu odnaleziono 2 dokumenty (po jednym wydanym przez Radę Przejrzystości i Prezesa AOTM):

- 29 października 2012 roku Rada Przejrzystości AOTM przedstawiła swoje stanowisko w sprawie zasadności refundowania infliksymabu w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Rada Przejrzystości przedstawiła swoje stanowisko, w którym uznała za zasadne refundowanie infliksymabu ze środków publicznych w ramach powyższego programu lekowego, poszerzonego o następujące wskazania:
 - leczenie dorosłych chorych z umiarkowaną, czynną postacią ChLC;

- leczenie dzieci od 6 roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołodbytowymi.

Uzasadnieniem dla powyższej rekomendacji było stwierdzenie udowodnionej skuteczności infliksymabu, większej niż dla standardowego leczenia. Ponadto infliksymab był rekomendowany przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Pozytywna rekomendacja była wydana pomimo wysokich kosztów dla płatnika publicznego, z uwagi na zwiększenie dostępności do skutecznego leczenia ChLC. Rekomendowano również informowanie chorych, kwalifikowanych do programu, o ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory) [2];

- 29 października 2012 roku Prezes AOTM zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, wydał pozytywną rekomendację dla refundowania infliksymabu ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „*Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*”, (postaci średniej i ciężkiej) poszerzonego o następujące wskazania: dorośli z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz dzieci od 6 r.ż. z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołodbytowymi. Jako uzasadnienie podano udowodnioną skuteczność infliksymabu, większą niżeli standardowych metod leczenia. Zarekomendowano również konieczność informowania chorych o możliwych poważnych działaniach niepożądanych (infekcje, nowotwory) [1].

3.7.5. Charakterystyka Programu lekowego

Obecnie zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r.* (obowiązującym od 1 lipca 2014 roku), w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)* [34]. W ramach tego programu finansowane jest ze środków publicznych leczenie ChLC infliksymabem, u chorych od 6 r.ż. oraz adalimumabem (u chorych od 18 r.ż.). Dzieci oraz młodzież do 18 r.ż. kwalifikowani do leczenia infliksymabem zgodnie z Programem lekowym muszą mieć przede wszystkim potwierdzoną ciężką, czynną postać ChLC [z wynikiem w skali PCDAI \geq 51 pkt. (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* – skali służącej do oceny aktywności klinicznej ChLC)], nie odpowiadać na leczenie kortykosteroidami

lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa, bądź stwierdzono u nich występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji przy stosowaniu takiego leczenia. Do Programu włączani są również chorzy z ChLC (niezależnie od stopnia jej nasilenia w skali PCDAI) z przetokami okołodbytnicznymi, nieodpowiadający na leczenie podstawowe, tj.: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne.

Natomiast w celu kwalifikacji, w ramach omawianego Programu lekowego, do leczenia infliksymabem (chorzy powyżej 18 r.ż.) oraz adalimumabem chorzy muszą charakteryzować się ciężką, czynną postacią ChLC (wynik w skali CDAI > 300 pkt.), nieodpowiadającą na pełne i prawidłowo dobrane leczenie kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż odpowiednio infliksymab lub adalimumab inhibitorami TNF-alfa, bądź mieć przeciwwskazania lub objawy nietolerancji dla wymienionego standardowego leczenia. Do Programu lekowego leczenia infliksymabem i adalimumabem włączani są też chorzy powyżej 18 r.ż. z ChLC (niezależnie od stopnia nasilenia) z przetokami okołodbytnicznymi, niegojącymi się pod wpływem leczenia antybiotykami i leczenia chirurgicznego w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

W trakcie leczenia prowadzi się ciągłą kontrolę skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania (dla infliksymabu pierwsze badania kontrolne przeprowadza się w po 8 tyg. od chwili rozpoczęcia leczenia, natomiast dla adalimumabu po 14 tyg. od daty podania pierwszej dawki leku, natomiast w leczeniu podtrzymującym kontrole przeprowadza się odpowiednio co 8 tyg. i 3 mies.). W przypadku stwierdzenia nietolerancji lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia aktualnie wybranym inhibitorem TNF-alfa, Program lekowy umożliwia zastosowanie drugiego z inhibitorów TNF-alfa, dopuszczonego w jego ramach (po spełnieniu kryteriów tego programu). Możliwa jest ponowna kwalifikacja do programu po kolejnym zaostrzeniu choroby, pod warunkiem, że jest on medycznie uzasadniony, a od zakończenia poprzedniej terapii infliksymabem/adalimumabem minęło odpowiednio co najmniej 16 tyg./8 tyg.

Pozostałe kryteria kwalifikacji i wyłączenia z *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)* oraz szczegółowy opis leczenia i badań wykonywanych w trakcie trwania tego programu znajduje się w tabeli zamieszczonej w załączniku (Tabela 57).

4. Interwencja – adalimumab

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Ltd. [8].

Humira® dostępna jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 40 mg/0,8 ml⁴.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) adalimumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa, adalimumab; kod ATC: L 04 AB 04 [8, 41].

4.1. Działanie leku

Mechanizm działania adalimumabu polega na tym, iż wiąże się on swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF poprzez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki [8].

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC₅₀ wynosi 0,1-0,2 nM) [8].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Humira® zarejestrowana w następujących wskazaniach:

Choroba Leśniowskiego-Crohna

- w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia;

⁴dostępny w ampułko-strzykawce, ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej oraz we wstrzykiwaczu

- w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub też jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych;

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

- w skojarzeniu z metotreksatem, u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*) okazała się niewystarczająca. Można go również stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze nim leczenie jest niewskazane;

Reumatoidalne zapalenie stawów

- w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego RZS o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych chorych, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca;
- w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Humira® można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane;

Osiowa spondyloartropatia

- w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca;
- w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- w leczeniu dorosłych chorych z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują;

Łuszczycowe zapalenie stawów

- w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

Łuszczyca

- w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporyny, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują;

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych [8].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

W czasie leczenia produktem Humira® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego, np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi.

Dawkowanie i sposób przyjmowania adalimumabu przedstawiono jedynie dla wskazania, którego dotyczy niniejsze opracowanie.

Chorzy leczeni produktem Humira® powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną [8].

Dawkowanie u dzieci i młodzieży <40 kg

Zalecany schemat dawkowania w okresie indukcji to dawka 40 mg w tygodniu 0., a następnie 20 mg w 2. tygodniu.

W przypadku zaistnienia potrzeby uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 80 mg w tygodniu 0. (dawkę można podawać jako dwa wstrzyknięcia w ciągu jednej doby) oraz 40 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, jeśli stosuje się wyższą dawkę indukcyjną.

Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U niektórych chorych, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 20 mg leku co tydzień [8].

Dawkowanie u dzieci i młodzieży ≥ 40 kg

Zalecany schemat dawkowania w okresie indukcji to dawka 80 mg w tygodniu 0., a następnie 40 mg w 2. tygodniu.

W przypadku zaistnienia potrzeby uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0. (dawkę

można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, jeśli stosuje się wyższą dawkę indukcyjną.

Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U niektórych chorych, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg leku co tydzień.

W przypadku braku reakcji na leczenie do 12 tygodnia należy rozważyć zasadność jego kontynuacji.

Stosowanie leku u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Sposób podawania

Produkt Humira® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania [8].

5. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) i ich charakterystyka

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [5] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji, jak również na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna*.

Ze względu na nieznaną etiologię choroby, leczenie przyczynowe choroby Leśniowskiego-Crohna nie istnieje. Obecnie stosowanymi lekami są przede wszystkim: kortykosteroidy, preparaty kwasu 5-aminosalicylowego, antybiotyki, leki immunosupresyjne i inhibitory TNF. Lekami stosowanymi z wyboru w pierwszej

kolejności w celu osiągnięcia remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. Gdy występuje steroidooporność, steroidozależność lub nietolerancja steroidów, należy zastosować leki immunosupresyjne lub inhibitory TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu. Leczenie operacyjne powinno być rozważone na każdym etapie terapii.

Adalimumab jest lekiem należącym do grupy inhibitorów TNF-alfa. Wskazany jest w leczeniu:

- ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia;
- umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub też jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Obecnie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu ChLC w ramach Programu Lekowego jedynie u dorosłych. Kryteria kwalifikacji do programu obejmują ciężką czynną postać choroby nie uwzględniając ujętej we wskazaniu rejestracyjnym umiarkowanej postaci choroby.

W ramach Programu finansowany jest również drugi lek biologiczny: infliksymab. Lek ten w Programie stosowany jest zarówno u dzieci (od 6 r.ż.), jak i u dorosłych i stanowi aktualną praktykę kliniczną.

Oba leki stosowane są w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania standardowej terapii.

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla adalimumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (ciężka postać

choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do 18 r.ż.), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest:

- **infliksymb.**

Powyższy wybór komparatora do analizy klinicznej pozostaje w zgodzie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [48] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [59].

5.1. Komparator – infliksymb

Produkt leczniczy Remicade® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 sierpnia 1999 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen Biologics B.V.

Remicade® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymbu (po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 10 mg infliksymbu).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) infliksymb należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki immunosupresyjne, inhibitory TNF- α ; kod ATC: L 04 AB 02 [9, 42].

5.1.1. Działanie leku

Infliksymb to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, wykazujące duże powinowactwo do wiązania się z rozpuszczalną oraz transbłonową domeną ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), ale niewiążące się z limfotoksyną α (TNF- β) [9].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Remicade® zarejestrowany jest do stosowania:

ChLC u dzieci

- w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na standardowe leczenie (w tym kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne) lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab był badany jedynie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym;

ChLC u dorosłych

- w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych, nieodpowiadających na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i/lub środkami immunosupresyjnymi, nietolerujących powyższego leczenia lub z przeciwwskazaniami do tego leczenia;
- w leczeniu czynnej postaci ChLC z przetokami u dorosłych, niereagujących na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne);

Łuszczycowe zapalenie stawów

- w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na poprzednio stosowane leczenie DMAR. W tym wskazaniu infliksymab należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii (u chorych nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do metotreksatu). W badaniach radiologicznych stwierdzono poprawę aktywności fizycznej oraz zmniejszenie szybkości postępu uszkodzeń stawów obwodowych, pod wpływem leczenia infliksymabem chorych z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów;

Łuszczyca

- w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych, niereagujących już na leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA, bądź nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do powyższego leczenia;

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

- w skojarzeniu z metotreksatem w ograniczaniu objawów podmiotowych oraz przedmiotowych, jak również do poprawy sprawności fizycznej u dorosłych z aktywną postacią RZS, niereagujących wystarczająco na leczenie DMARD, w tym metotreksatem; oraz u dorosłych z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, nieleczonych wcześniej metotreksatem lub innym DMARD. Wykazano w tej grupie zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów;

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

- w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, nieodpowiadających w wystarczającym stopniu na standardowe leczenie;

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych, niereagujących dostatecznie na leczenie standardowe (w tym kortykosteroidami, 6-merkaptopuryną, azatiopryną), bądź u których leczenie to było źle tolerowane lub istniały do niego przeciwwskazania;

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży od 6 do 17 r.ż., niereagujących w wystarczającym stopniu na leczenie standardowe (w tym kortykosteroidami, 6-merkaptopuryną, azatiopryną), bądź u których leczenie to było źle tolerowane lub istniały do niego przeciwwskazania [9].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Infliksymab musi być podawany w postaci infuzji dożylniej, przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Chorzy otrzymujący infliksymab powinni otrzymywać ulotkę dla chorego oraz specjalną Kartę Ostrzeżeń.

W czasie prowadzenia terapii infliksymabem, należy zoptymalizować dawki stosowanych jednocześnie innych leków, tj.: kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych.

Dawkowanie i sposób przyjmowania infliksymabu przedstawiono jedynie dla wskazania, którego dotyczy niniejsze opracowanie [9].

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać ChLC

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (6-17 r.ż.)

Infliksymab podawany jest w dawce 5 mg/kg m.c. w postaci infuzji dożylniej, kolejne infuzje podaje się w tej samej dawce po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania infliksymabu, a następnie co 8 tyg. Jeżeli w ciągu pierwszych 10 tyg. nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, nie ma danych uzasadniających kontynuację leczenia.

Niektórzy chorzy mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych wystarczają dłuższe przerwy. W przypadku skrócenia odstępu pomiędzy dawkami poniżej 8 tyg. może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jeżeli modyfikacja częstości podawania dawek leku nie przyniosła żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy szczególnie rozważyć możliwość kontynuacji terapii według schematu ze skróconym odstępem.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności infliksymabu u dzieci z ChLC w wieku poniżej 6 r.ż. Brak jest zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci poniżej 6 r.ż. [9].

Ponowne podanie infliksymabu w ChLC i RZS

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tyg. od ostatniej infuzji. Nie obserwowano zbyt często reakcji nadwrażliwości typu późnego w badaniach klinicznych. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni.

Sposób podania

Infliksymab powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godz. Chorzy po infuzji muszą pozostać pod obserwacją przez kolejne 1-2 godz., w celu wykrycia ostrych reakcji związanych z infuzją leku (musi być dostępny zestaw reanimacyjny, tj.: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania). Przed infuzją infliksymabu chorzy mogą otrzymać lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol. Możliwa jest również zmniejszenie szybkości infuzji, w celu ograniczenia ryzyka reakcji związanych z infuzją (szczególnie, jeżeli reakcje takie występowały u chorego w przeszłości).

U dorosłych chorych, którzy dobrze tolerowali co najmniej 3 początkowe 2-godz. wlewy infliksymabu, otrzymujący leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godz. Jeżeli w wyniku krótszego wlewu wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach > 6 mg/kg [9].

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania adalimumabu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że adalimumab znajduje się *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.*, (część B – *Leki dostępne w ramach programu lekowego*) regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.* [34]. Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. (załącznik B.32. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC))* [34] stwierdzono, że produkt leczniczy Humira® w podaniu podskórnym jest w pełni refundowany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ChLC (z wynikiem w skali CDAI > 300 punktów) u chorych dorosłych (≥18 r.ż.), nieodpowiadających na standardowe leczenie (w tym kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-α), bądź nietolerujących powyższego leczenia lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania. Adalimumab w ramach powyższego programu lekowego jest również w pełni finansowany ze środków publicznych w leczeniu ChLC (niezależnie od stopnia nasilenia choroby) z przetokami okołoodbytowymi, niegojącymi się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego, stosowanego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

W poniższej tabeli przedstawiono produkt leczniczy zawierający adalimumab znajdujący się w *Wykazie leków refundowanych, część B* wraz z: informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną hurtową brutto, wartością limitu finansowania i poziomem odpłatności.

Tabela 10.

Ceny refundowanego preparatu adalimumabu na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.*

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Adalimumab	Humira®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	1050.1 blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 363,63	4 363,63	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie [34]

Aktualnie produkt leczniczy Humira® nie jest finansowany w populacji dzieci i młodzieży. Zgodnie z zapisami projektu nowego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)* terapia będzie dotyczyła tej grupy chorych.

6.2. Sposób finansowania infliksymabu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że infliksymab znajduje się *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.*, (część B – *Leki dostępne w ramach programu lekowego*) regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.* [34]. Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. (załącznik B.32. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC))* [34] stwierdzono, że produkt leczniczy Remicade® w podaniu dożylnym jest w pełni refundowany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ChLC (z wynikiem w skali PCDAI \geq 51 punktów u dzieci od 6 r.ż. do 18 r.ż., oraz u dorosłych z wynikiem w skali CDAI $>$ 300 punktów), nieodpowiadających na standardowe leczenie (w tym kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF- α), bądź nietolerujących powyższego leczenia lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania.

Infliksymab w ramach powyższego programu lekowego jest również w pełni finansowany ze środków publicznych w leczeniu ChLC (niezależnie od stopnia nasilenia choroby) z towarzyszącymi przetokami okołodobyowymi u chorych od 6 r.ż., nieodpowiadających na standardowe leczenie antybiotykami, lekami immunosupresyjnymi oraz na leczenie chirurgiczne.

W poniższej tabeli przedstawiono produkt leczniczy zawierający infliksymab znajdujący się w *Wykazie leków refundowanych, część B* wraz z: informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną hurtową brutto, wartością limitu finansowania i poziomem odpłatności.

Tabela 11.

Ceny refundowanego preparatu infliksymabu na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.*

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	1050.3, blokery TNF - infliksymab	2 113,80	2 219,49	1 508,22	Bezpłatne
	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		1 584,36	1 663,58	1 508,22	Bezpłatne
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		1 436,40	1 508,22	1 508,22	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie [34]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2., 7.4.2. i 7.5.2.

7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Crohna) oraz interwencji badanej (adalimumab). W bazie Embase również wykorzystano zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazach The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki.

Aby ograniczyć ilość trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, tn-nazwa handlowa, kw-słowa kluczowe.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej oraz nazwy handlowej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.5.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁵ z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [48]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z ciężką⁶, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub występują przeciwwskazania medyczne lub działania niepożądane do takiego leczenia albo chorzy z obecnością przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby⁷;
- **interwencja:** adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym projektem *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna*

⁵ przeglądy spełniające kryteria Cooka [10]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

⁶ uwzględniano również doniesienia dotyczące populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać ChLC; nie włączano badań, w których wzięło udział mniej niż 10 chorych w grupie leczonej ADA;

⁷ włączano również przeglądy, w których uwzględniono badania dotyczące zarówno dzieci, jak i dorosłych i jednocześnie przedstawiono oddzielne wnioski na podstawie badań dotyczących dzieci;

adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50) oraz z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira®;

- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁸ z metaanalizami lub bez metaanaliz) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli, łagodna postać ChLC;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 977 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 148 publikacji.

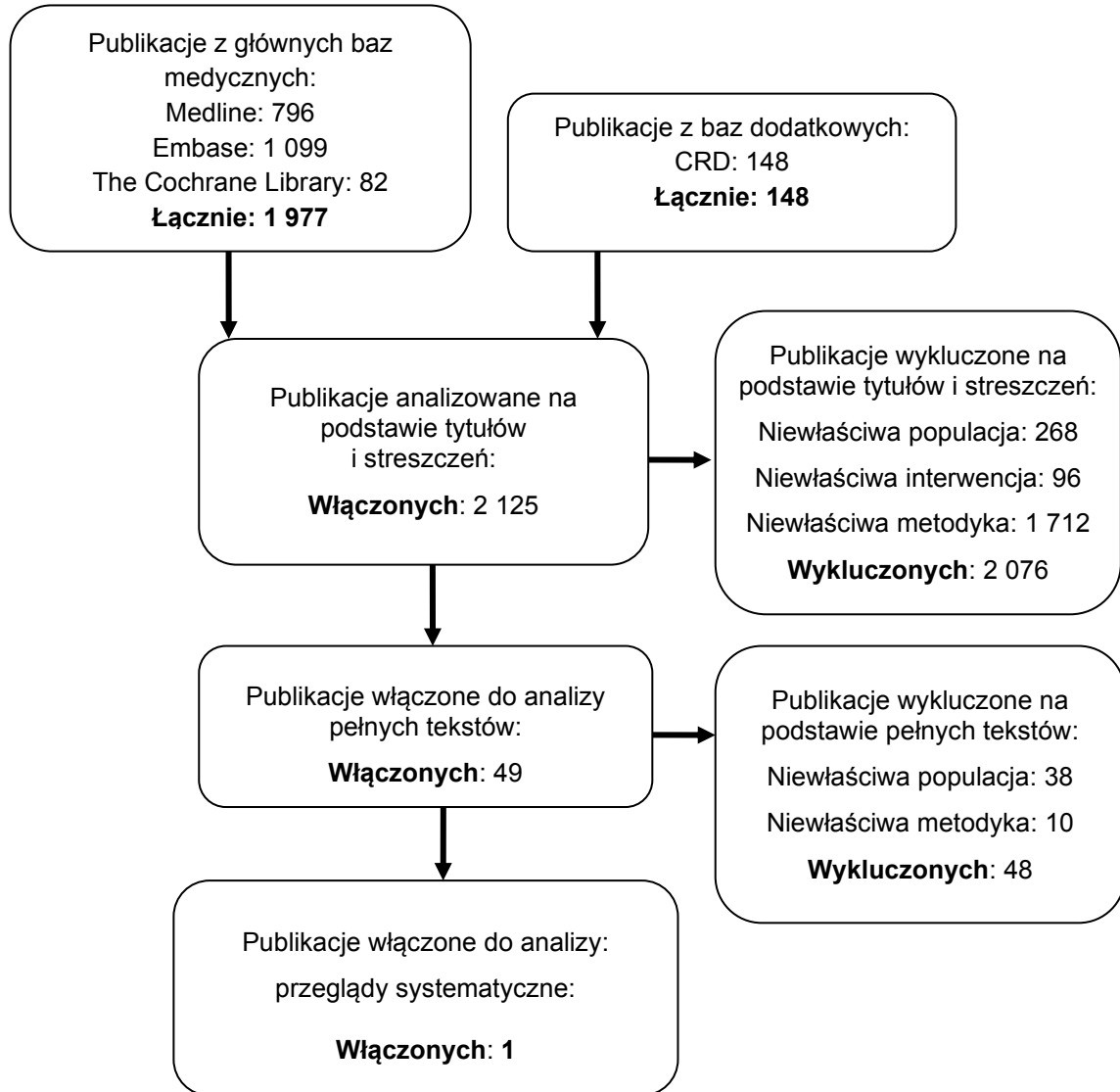
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*). Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego zostały przedstawione w rozdziale 7.8. a jego pełna ocena krytyczna w rozdziale 14.7. Pomimo że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań

⁸ przeglądy spełniające kryteria Cooka [10]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

pierwotnych, gdyż przeszukiwanie baz w przeglądzie *Billioud 2011* [66] zostało zamknięte we wrześniu 2010 roku, w związku z czym w opracowaniu tym nie zostały uwzględnione wszystkie aktualnie dostępne badania. Dodatkowo należy zauważyć, że przegląd ten, pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cooka, odbiega metodycznie od Wytucznych AOTM oraz *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co sprawia, że jego aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.10.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [43]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 7.3.1.

Na stronach EMA, FDA zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej i kontrolnej, a dodatkowo także słowa kluczowe odnoszące się do populacji. Z kolei na stronie URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej i kontrolnej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla adalimumabu w leczeniu ChLC u dzieci. W bazie The U.S. National Institutes of Health zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do nazwy substancji czynnej leku, nazwy handlowej oraz choroby, aby zwiększyć swoistość strategii, a tym samym ograniczyć ilość trafień. Z kolei w bazie Current Controlled Trials Register zastosowano jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem w sytuacji, gdy nie zostaną odnalezione badania porównujące ADA względem INF (infliksymab) bezpośrednio. W sytuacji, gdy żadne z tych porównań nie byłoby możliwe, założono możliwość wykonania porównania ADA względem wybranego komparatora w oparciu o dane z badań jednoramiennych i pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których

zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.5.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z ciężką⁹, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub występują przeciwwskazania medyczne lub działania niepożądane do takiego leczenia albo chorzy z obecnością przetok okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby;
- **interwencja:** adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z projektem *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)* oraz z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira®*,¹⁰

⁹ uwzględniano również doniesienia dotyczące populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać ChLC; nie włączano badań, w których wzięło udział mniej niż 10 chorych w grupie leczonej ADA;

¹⁰ zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych polskich (PTG 2012) leczenie inhibitorami TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia, w związku z czym z analizy klinicznej nie będą wykluczane badania, w których stosowane było leczenie skojarzone.

- **komparator:**
 - **infliksymab** o dawkowaniu zgodnym w wyżej określonej populacji z *Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego – Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* oraz z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Remicade®*;
 - **brak**, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy głównej.
- **punkty końcowe:** punkty końcowe nie stanowiły powodu wykluczenia publikacji zarówno na poziomie abstraktów, jak i pełnych tekstów.
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli, łagodna postać ChLC;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodny z założonym [rozdział 5], inny niż wyżej wymieniony - kryterium tylko dla bezpośredniego porównania adalimumabu z komparatorem, dla pozostałych badań komparator nie był powodem wykluczenia;
- **punkty końcowe:** nie dotyczy;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 977 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo dla adalimumabu przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 86 publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 178 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 10 publikacji;
- stronę internetową NIH, w której odnaleziono 49 publikacji;
- stronę internetową CCTR, w której odnaleziono 23 publikacje.

Z kolei dla infliksymabu dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 47 publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 192 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono łącznie 11 publikacji, z czego do głównej części analizy włączono 6 publikacji (4 badania) oraz do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa dodatkowo 5 publikacji.

Zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące chorych na ciężką czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (badanie *Rosenbach 2010*¹¹ [78]), w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu w analizie również takich badań, w których uczestniczyli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postaci ChLC.

¹¹ Badanie *Rosenbach 2010* nie spełnia jednego z kryteriów włączenia (minimalna liczba osób w grupie w populacji docelowej – 10 chorych), jednak postanowiono je włączyć ze względu na fakt, że jest to jedyne badanie przeprowadzone na chorych z postacią ciężką choroby.

Przyjęcie takiego założenia skutkowało włączeniem do analizy:

- jednego badania randomizowanego *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012* oraz *NCT00409682*) [71, 76], w którym porównywano niską i wysoką dawkę adalimumabu. W analizie wykorzystano dane tylko dla grupy chorych poddanych terapii wysoką dawką adalimumabu (zgodną z zalecaną w ChPL Humira® oraz projektem *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)* [44, 71];
- 2 badań jednoramiennych, retrospektywnych (3 publikacje): badanie *Russell 2011* [80] wraz z publikacją *Malik 2012* [75] oraz badanie *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009* [79]).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W związku z tym, iż nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania adalimumabu z infliksymabem w populacji docelowej, a włączone dla adalimumabu badania to badania jednoramienne oraz jedno randomizowane, z którego również uwzględniono tylko jedno ramię, zdecydowano o przeprowadzeniu trzeciego etapu. Jego celem będzie zidentyfikowanie badań dla infliksymabu analogicznych dla tych odnalezionych dla adalimumabu.

Wśród odnalezionych dla adalimumabu publikacji nie zidentyfikowano żadnej, która mogłaby posłużyć do wykonania porównania pośredniego względem infliksymabu (m.in. badania randomizowane dotyczące porównania ADA względem PLC były przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych; zostały one wskazane wśród badań wykluczonych, Tabela 90).

W wyniku przeszukania wykonanego na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB dla adalimumabu odnaleziono 3 publikacje, które włączono do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* [8];
- dokument FDA z 2013 r. [68];

- dokument URPLWMIPB z 2008 r. [82].

Z kolei w wyniku przeszukania wykonanego na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB dla infliksymabu odnaleziono 2 publikacje, które włączono do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa infliksymabu:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®* [9];
- dokument FDA z 2009 r. [69].

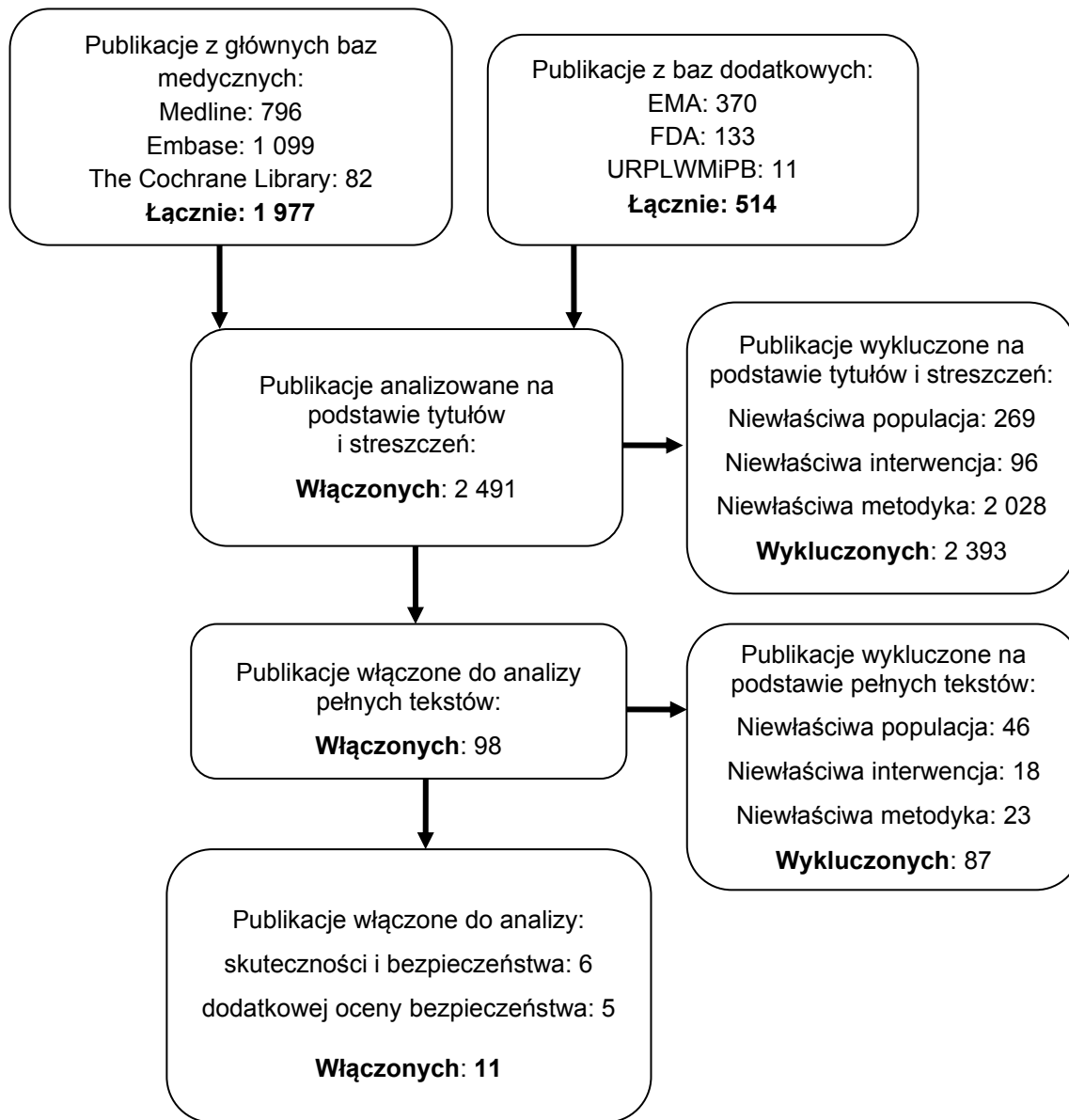
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą trwające badanie kliniczne, w którym zakończono fazę rekrutacji chorych. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 14.1.

Na etapie aktualizacji analizy w zakresie zgodności z minimalnymi wymaganiami określonymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, wskazanymi w piśmie sygn. AOTM-OT-4351-20(14)/KC/2014; wykluczono dodatkowo jedno badanie dotyczące adalimumabu. Przyczynę wykluczenia opisano w załączniku (rozdział 14.10).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappą pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.10.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [43]

7.5. III etap przeglądu

7.5.1. Strategia wyszukiwania

W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Crohna) oraz interwencji badanej (infliksymab). W bazie Embase i Medline również wykorzystano zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych analogicznych pod względem metodyki do tych, które zostały włączone w II etapie przeglądu dla adalimumabu.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.5.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia¹², u których wykazano brak na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub występują przeciwwskazania medyczne lub działania niepożądane takiego leczenia albo chorzy z obecnością przetok okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby;
- **interwencja:** infliksymab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji, zgodnym z zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Remicade*®;¹³
- **komparator:**
 - **dowolny** (założono wykorzystanie w analizie pojedynczych ramion z badań randomizowanych);
 - **brak**, w przypadku badań jednoramiennych;
- **punkty końcowe:** punkty końcowe odpowiadające pod względem definicji i okresu obserwacji punktom końcowym analizowanym na podstawie badań włączonych w II etapie wyszukiwania¹⁴;
- **metodyka:** badania pierwotne: metodyka odpowiadająca metodyce badań włączonych w II etapie wyszukiwania: badania randomizowane z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

¹² analogicznie jak w etapie II, w przypadku braku badań dotyczących chorych z ciężką postacią ChLC, włączano badania dotyczące chorych z umiarkowaną-ciężką postacią choroby, w których grupy liczyły co najmniej 10 chorych stanowiących populację docelową, tj. dzieci i młodzież z ChLC w wieku 6 do 17 lat;

¹³ zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych polskich (PTG 2012) leczenie inhibitorami TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia, w związku z czym z analizy klinicznej nie będą wykluczane badania, w których stosowane było leczenie skojarzone;

¹⁴ dopuszczano niewielkie (ok. 2 tyg.) różnice pomiędzy okresami obserwacji dla zestawianych punktów końcowych.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli, łagodna postać ChLC;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** n/d;
- **punkty końcowe:** niezgodne z punktami końcowymi analizowanymi z badań włączonych do analizy w II etapie wyszukiwania co do definicji bądź znacznie różniące się pod względem okresu obserwacji;
- **metodyka:** inne niż wyżej wymienione, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 5 630 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeprowadzonej selekcji nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego chorych na ciężką czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna, którego wyniki mogłyby zostać zestawione z wynikami badania *Rosenbach 2010* włączonego w II etapie wyszukiwania. Analogicznie jak w etapie II wyszukiwania włączano zatem również takie badania, w których uczestniczyli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postaci ChLC.

Przyjęcie takiego założenia poskutkowało włączeniem do analizy:

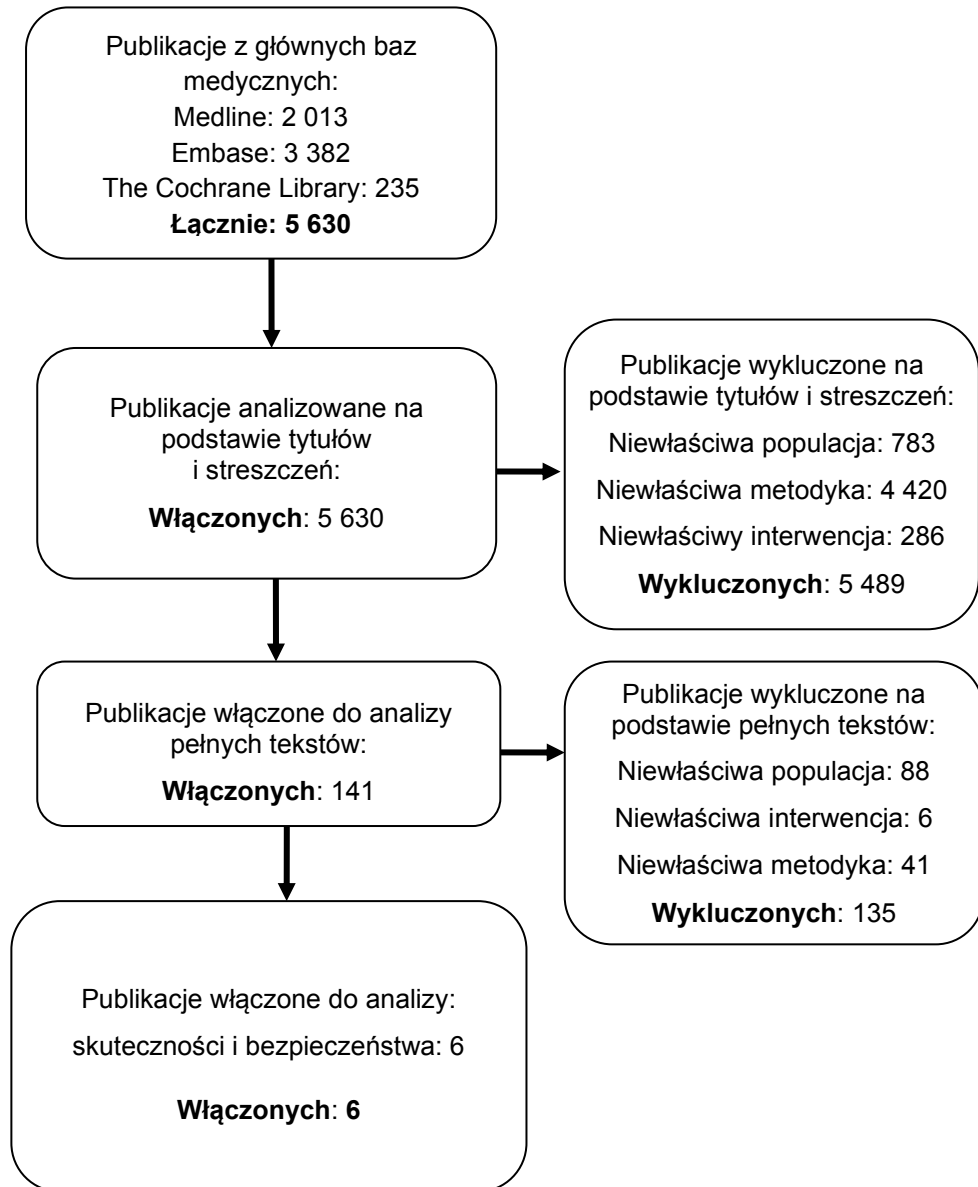
- jednego badania randomizowanego *REACH* (publikacja *Hyams 2007*) [70], w którym porównywano schematy leczenia INF w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni w porównaniu z dawkowaniem co 12 tygodni. W analizie wykorzystano dane tylko dla grupy chorych poddanych terapii infliksymabem podawanym co 8 tygodni (zgodnie z dawkowaniem leku zalecanym w ChPL Remicade®);

- 5 badań jednoramiennych, retrospektywnych: badanie *Chouliaras 2010* [67], *Hyams 2000* [72], *Lionetti 2003* [73], *Malik 2011* [74], oraz *Sinitsky 2010* [81].

Na etapie aktualizacji analizy w zakresie zgodności z minimalnymi wymaganiami określonymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* wskazanymi w piśmie sygn. AOTM-OT-4351-20(14)/KC/2014, do analizy włączono badanie jednoramienne retrospektywne *Nobile 2014* [77].

Dodatkowo wykluczono dwa badania dotyczące infliksymabu. Przyczynę wykluczenia opisano w załączniku (rozdział 14.10).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.10.

Rysunek 3.**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**

Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [43]

7.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cooka [10]. W załączniku 14.9 (Tabela 83) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [24]. Badania jednoramienne w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [62] i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [45]. W załączniku 14.9 przedstawiono wzory skali (Tabela 84, Tabela 85, Tabela 86).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [15] (wzór skali w załączniku 14.9, Tabela 87).

7.7. Analiza statystyczna

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu nie wykonywano żadnych kumulacji wyników oraz obliczeń dla porównań grupy badanej względem grupy kontrolnej, w związku z czym analiza statystyczna została znacznie ograniczona. Obliczenia wykonywano jedynie podczas oceny homogeniczności badań. W ocenie tej dla zmiennych dychotomicznych obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałami ufności, a dla zmiennych ciągłych wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

W przypadku, kiedy w badaniu przedstawione zostały średnie wartości początkowe oraz średnie wartości końcowe wraz z miarami rozrzutu oraz przedstawiono p-wartość dla zmiany wyniku, obliczano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowej. Z kolei w sytuacji, kiedy autorzy badań nie przedstawili miar rozrzutu i/lub p-wartości, obliczenia ograniczono do obliczenia wielkości zmiany wyniku względem wartości początkowej.

7.8. Charakterystyka włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono jeden przegląd systematyczny dotyczący populacji docelowej: *Billioud 2011* [66]. Szczegółową charakterystykę przeglądu przedstawiono w załączniku 14.7.

Do przeglądu włączono łącznie 39 badań, w tym 4 badania odnoszące się do populacji dzieci. Wśród nich znalazły się:

- 1 badanie jednośrodkowe, prospektywne;
 - *Viola 2009* - badanie odnalezione również w ramach niniejszego przeglądu, wykluczone na podstawie pełnego tekstu¹⁵;
- 2 badania jednośrodkowe, retrospektywne:
 - *Rosenbach 2010* - badanie włączone również do niniejszego przeglądu systematycznego;
 - *Wyneski 2008* - badanie odnalezione również w ramach niniejszego przeglądu, wykluczone na podstawie pełnego tekstu;
- 1 badanie wielośrodkowe, retrospektywne:
 - *Rosh 2009* - badanie włączone również do niniejszego przeglądu systematycznego.

Pozostałe włączone badania dotyczyły dorosłych lub populacji mieszanej.

7.8.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

W poniższej tabeli zebrano wyniki i wnioski autorów przeglądu *Billioud 2011*. Na ich podstawie można stwierdzić, że ryzyko związane z utratą odpowiedzi na adalimumab u dzieci chorych na ChLC jest niskie. Z kolei w przypadku ryzyka konieczności zwiększenia dawki leku, uznano, że nie jest ono wysokie.

¹⁵ przyczyny wykluczenia badań *Viola 2009* i *Wyneski 2008* wraz ze szczegółowymi opisami zostały przedstawione w załączniku (Tabela 90)

W przeglądzie nie uwzględniano oceny bezpieczeństwa.

Tabela 12.

Wyniki i wnioski autorów odnalezionego przeglądu systematycznego

Przeгляд systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
Billioud 2011	<p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy 39 badań, w których uczestniczyło łącznie 4 094 chorych.</p> <p>Spośród włączonych badań 4 dotyczyły oceny adalimumabu w leczeniu dzieci z ChLC. Badania te były jednoramiennie, a uczestniczyło w nich łącznie 167 chorych. Czas trwania terapii wynosił w poszczególnych badaniach 6 mies. (mediana), 11 mies., 10 mies. (średnia) i 17,3 mies. (mediana).</p> <p>Na podstawie tych badań przeprowadzono analizę dla adalimumabu w populacji dzieci z ChLC. W dwóch badaniach włączono łącznie 78 chorych, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie, przy okresie obserwacji wynoszącym 68 pacjentolat. Łączny odsetek chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie adalimumabem wyniósł 5,1% (4 chorych). Roczne ryzyko utraty odpowiedzi wynosiło zatem 5,9% na pacjentorok.</p> <p>Dla 4 badań wyniki analizowano dla okresu obserwacji wynoszącego 97 pacjentolat. Średni odsetek chorych, którzy wymagali zwiększenia dawki adalimumabu wyniósł 29,9%. Roczne ryzyko zwiększenia dawki adalimumabu wynosiło 51,5% na pacjentorok.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [66]

7.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

W przebiegu przeglądu systematycznego badań pierwotnych (II i III etap wyszukiwania) do analizy klinicznej włączono następujące badania:

- 1 badanie retrospektywne, jednoramiennie oceniające adalimumab w leczeniu ciężkiej postaci ChLC (*Rosenbach 2010*);
- 2 badania randomizowane dotyczące umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC (w badaniach wykorzystano pojedyncze ramiona):
 - oceniające adalimumab: *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*);
 - oceniające infliksymab *REACH* (publikacja *Hyams 2007*);
- 8 badań retrospektywnych, jednoramiennych (9 publikacji) dotyczących umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC:
 - oceniających adalimumab: *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*); *Russell 2011* wraz z publikacją *Malik 2012*;
 - oceniających infliksymab: *Chouliaras 2010*, *Hyams 2000*, *Lionetti 2003*, *Malik 2011*, *Sinitsky 2009*, *Nobile 2014*.

Badanie *Rosenbach 2010* oceniono w skalach NICE oraz NOS, zgodnie z którymi uzyskał odpowiednio 5 na 8 punktów możliwych od uzyskania oraz po trzy gwiazdki za dobór próby oraz punkty końcowe.

We włączonych do analizy badaniach randomizowanych, podejście do testowanej hipotezy miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W badaniach *IMAGINE 1* i *REACH* wiarygodność populacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 4 i 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (badanie *IMAGINE 1* nie uzyskało 1 punktu, gdyż nie było zaślepienie, natomiast w badaniu *REACH* przedstawiono jedynie informację o tym, że badanie jest randomizowane oraz dane dotyczące utraty chorych z badania). Wszystkie badania jednoramienne oceniono zgodnie z klasyfikacją AOTM jako badania IVC.

Pozostałe badania jednoramienne oceniano w skali NICE i NOS. W pierwszej z tych skal najwyższą ocenę (7 na 8 punktów) uzyskało badanie *Lionetti 2003*. Sześć punktów uzyskały badania *Russell 2011*, *Malik 2012*, *Chouliaras 2010* oraz *Hyams 2000*. Badania *Malik 2011* i *RESEAT* uzyskały po 5 punktów, a badanie *Sinitsky 2009* oceniono na jedynie 4 punkty. W skali NOS po trzy gwiazdki za dobór próby oraz punkty końcowe uzyskały niemal wszystkie badania: *Russell 2011*, *Malik 2012*, *Chouliaras 2010*, *Hyams 2000*, *Lionetti 2003*, *Malik 2011*, *Sinitsky 2009*. Natomiast badanie *RESEAT* uzyskało trzy gwiazdki za dobór próby i dwie gwiazdki za punkty końcowe.

W badaniu *Rosenbach 2010* okres leczenia wynosił 16,4 miesiąca (mediana), natomiast follow-up 17,3 miesiąca (mediana). Z kolei w badaniach randomizowanych *IMAGINE 1* i *REACH* okres obserwacji wynosił odpowiednio 52 i 54 tygodnie. Okresy obserwacji w pozostałych badaniach były dość zróżnicowane. Przedstawiono je za pomocą średnich, median oraz zakresów, co znacznie utrudnia porównywanie ich między sobą. Najdłuższy okres obserwacji wynosił 5,4 roku, natomiast najkrótszy zaledwie 4 tygodnie.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach brały udział dzieci i młodzież. W badaniach randomizowanych *IMAGINE 1* i *REACH* wzięli udział chorzy w przedziale wiekowym od 6. do 18 r.ż. W pozostałych badaniach nie zawsze przedstawiano zakres wiekowy, jednak w każdym z nich chorzy nie przekraczali 18 r.ż. (z wyjątkiem badania *Hyams 2000*, do którego włączano chorych w przedziale wiekowym od 9 do 19 r.ż. oraz badania *Rosenbach 2010*, do którego włączano chorych w przedziale wiekowym 1,9 do 19,1 r.ż.). Najniższe granice wiekowe odnotowano w badaniu *Sinitsky 2009*, w którym wzięli udział chorzy w przedziale wiekowym 1,25 do 17,5 lat.

Jedyne badanie, które dotyczyło wyłącznie postaci ciężkiej ChLC to badanie *Rosenbach 2010*. Pozostałe badania dotyczyły postaci umiarkowanej i ciężkiej tej choroby.

Liczebność populacji we włączonych do analizy badaniach była zróżnicowana. W badaniu *Rosenbach 2010* brało udział zaledwie 14 chorych (w tym 3 chorych powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż.). Z kolei w badaniach randomizowanych *IMAGINE 1* i *REACH*, liczba chorych wynosiła odpowiednio 93 i 52 osoby. Wśród badań jednoramiennych dotyczących umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC największa liczba chorych wzięła udział w badaniu *RESEAT* (N=115), natomiast najmniej chorych uczestniczyło w badaniu *Sinitsky 2009* (N=16). W pozostałych badaniach jednoramiennych liczba chorych wahała się od 19 w badaniu *Hyams 2000* do 72 w badaniu *Russell 2011*.

W badaniach *Rosenbach 2010*, *RESEAT*, *Russell 2011*, *Malik 2012*, jako terapię indukującą stosowano ADA w dawce 160 mg, a następnie 80 mg, natomiast jako terapię podtrzymującą chorym podawano ADA w dawce 40 mg. W badaniu *IMAGINE 1* obowiązywał ten sam schemat dawkowania, ale tylko u chorych o masie ciała powyżej 40 kg. Chorzy o mniejszej masie ciała otrzymywali dawkę o połowę mniejszą. W niektórych badaniach występowały odstępstwa od tych dawek, jednak dotyczyły one niewielkiej liczby chorych. W badaniach oceniających infliksymab lek podawano w dawce 5 mg/kg.

Dodatkowo na etapie aktualizacji analizy w zakresie zgodności z minimalnymi wymaganiami określonymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

wskazanymi w piśmie sygn. AOTM-OT-4351-20(14)/KC/2014, do analizy włączono badanie jednoramienne retrospektywne *Nobile 2014*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu. Badanie to oceniono na 4 punkty w skali NICE oraz po dwie gwiazdki za dobór próby i punkty końcowe w skali NOS. Mediana okresu obserwacji wynosiła 38,5 miesiąca (w analizie wykorzystano dane dla 12 miesięcy). W badaniu uczestniczyły dzieci i młodzież (N=29), ze zdiagnozowaną ChLC, nie określono nasilenia choroby za pomocą skali PCDAI, jednak z opisu wyników w badaniu wynika, że uczestniczyli też chorzy na ciężką postać choroby. Infliksymab stosowano w dawce 5 mg/kg.

Szczegółowe informacje odnoszące się do metodyki włączonych do analizy badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
Badania obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie – ciężka postać ChLC						
Rosenbach 2010	Badanie obserwacyjne, retrospektywne jednoramiennie; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 5/8; NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	follow-up: mediana: 17,3 mies. (zakres: 7; 42 mies.); okres leczenia: mediana 16,4 mies. (zakres: 7; 42 mies.); chorzy leczeni od 2004 do 2007 r.;	Dzieci i młodzież, ciężka postać, odpornej na leczenie ChLC	Grupa badana: N=14	ADA <u>Terapia indukująca:</u> ADA s.c. co drugi tydzień w dawce 160 mg/1,73 m ² pierwsza dawka; 80 mg/1,73 m ² druga dawka.
						<u>Terapia podtrzymująca:</u> ADA 40 mg/1,73 m ² .
Badania randomizowane – umiarkowana-ciężka postać ChLC						
IMAGINE 1 (publikacja Hyams 2012)	RCT, niezaślepienie (terapia indukcyjna) + podwójnie zaślepienie (terapia podtrzymująca); klasyfikacja AOTM: IIA;	Jadad:4/5	Badanie trwało od kwietnia 2007 do maja 2010 roku; okres obserwacji wyniósł 4 tygodnie (terapia indukcyjna) + 48 tygodni (terapia podtrzymująca);	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; PCDAI (SD) 41,34 (7,21)	Grupa badana: N=93	ADA <u>Terapia indukująca (4 tygodnie):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy o masie ciała \geq 40 kg: ADA s.c. w dawce 160 mg (tydzień 0) i 80 mg (tydzień 2.); • Chorzy o masie ciała <40 kg: ADA s.c. w dawce 80 mg (tydzień 0) i 40 mg (tydzień 2.).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
	Superiority (w analizie uwzględniono dane dla jednej grupy)					<p>Terapia podtrzymująca (48 tygodni): Grupa chorych analizowana w niniejszym opracowaniu: wysoka dawka ADA (nie przedstawiano danych dla grupy chorych zrandomizowanych do leczenia niską dawką ADA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy o masie ciała ≥ 40 kg: ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień; • Chorzy o masie ciała <40 kg: ADA w dawce 20 mg co drugi tydzień. <p>Chorzy, u których w 12 tygodniu stwierdzono zaostrzenie choroby lub brak odpowiedzi na leczenie zmieniali terapię z przyjmowanej co drugi tydzień na przyjmowaną raz w tygodniu (dawka pozostawała bez zmian).</p> <p>Po 8 tygodniach przyjmowania ADA raz w tygodniu w ramach fazy zaślepionej badania, chorzy, u których stwierdzono zaostrzenie choroby lub brak odpowiedzi na leczenie mogli zostać przeniesieni do terapii ratującej (faza otwarta badania), w której przyjmowali ADA w dawce 40 lub 20 mg (odpowiednio chorzy o masie ciała ≥ 40 kg i <40 kg).</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
REACH (publikacja Hyams 2007)	RCT, niezaślepienie; klasyfikacja AOTM: IIA, Superiority (w analizie uwzględniono dane tylko dla jednej grupy)	Jadad: 2/5	54 tyg.	Dzieci i młodzieź w wieku od 6 do 17 lat, ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, PCDAI (SD) 42,1 (9,2)	Grupa badana: N=52	<p>INF</p> <p><u>Terapia indukcyjna</u></p> <p>INF w dawce 5 mg/kg w tyg. 0, 2. i 6., następnie 4 tygodnie później (w 10 tyg.) u chorych dokonano oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie (odpowiedź definiowana jako redukcja wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości początkowej, przy wyniku wynoszącym 30 lub mniej). Chorzy spełniający kryteria w ocenie badaczy zostali zrandomizowani do 2 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> INF w dawce 5 mg/kg co 8 tyg. (tydzień 14., 22., 30., 38. i 46.); INF w dawce 5 mg/kg co 12 tyg. (tydzień 18., 30., 42.); <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię indukcyjną w 10 tygodniu terapii zaprzestawali przyjmowania INF i kończyli udział w badaniu.</p>
Badania obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne – umiarkowana-ciężka postać ChLC						
RESEAT (Rosh 2009)	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 5/8; NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	12 mies.; dla 91 chorych okres obserwacji wynosił 10,0 mies. (8,6) od momentu rozpoczęcia leczenia ADA, dla 23 chorych uzyskano jedynie dane z początku badania	Dzieci i młodzieź poniżej 18 r.ż., średni wiek 15,8 (3,0), ChLC w różnych stopniach nasilenia, z czego postać umiarkowana i ciężka w skali PGA stanowią 64,1%; PCDAI >30 średnia (SD) 61 (53,0), PCDAI ≤30 61 (53,0)	Grupa badana: N=115	<p>ADA</p> <p><u>Terapia indukcyjna:</u></p> <p>160/80 mg u 22 chorych (19,1%); 80/40 mg u 51 chorych 44,3%, 40/40 mg u 17 chorych (14,8%).</p> <p><u>Terapia podtrzymująca:</u></p> <p>40 mg co dwa tygodnie u 101 chorych (87,8%). W czasie okresu obserwacji u 29 chorych (25,2%) zwiększono dawkę ADA, z czego u 27 chorych (93,1%) ADA podano co tydzień zamiast co 2 tyg., a u pozostałych 2 chorych (6,9%), którzy stosowali ADA co tydzień, zwiększono dawkę z 40 mg do 80 mg.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
Russell 2011, Malik 2012	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 6/8; NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	mediana: 0,8 lat (zakres: 0,1-2,8), łącznie 72,5 pacjentolat	Publikacja <i>Russell 2011</i> Dzieci i młodzieź od 6,1-17,8 r.ż., nieswoiste zapalenie jelit, w tym 97,2% chorych z ChLC, dane dla 48 chorych: PCDAI mediana (zakres) 37,5 (7,5–65,0); 16 chorych z łagodną postacią, 31 z postacią umiarkowaną-ciężką Publikacja <i>Malik 2012</i> : wszyscy chorzy z ChLC, dane dla 19 chorych: PCDAI mediana (zakres): 25,0 (7,5, 65,0)	Publikacja <i>Malik 2012</i> Grupa badana: N=72; publikacja <i>Russell 2011</i> : Grupa badana: N=36	<p>ADA</p> <p>Publikacja Malik 2012</p> <p><u>Terapia indukcyjna</u></p> <p>ADA 160 mg, następnie 80 mg u 2 chorych (5,6%), 80mg, a następnie 40 mg u 18 chorych (50,0%), 24 mg/m² u 9 chorych (25,0%). 7 chorych (19,4) otrzymało inne schematy dawkowania.</p>
						<p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <p>Wszyscy chorzy rozpoczęli terapię podtrzymującą. 33 chorych (91,7%) chorych stosowało adalimumab 40 mg i 3 (8,3%) chorych stosowało adalimumab 24 mg/m². Początkowo wszyscy stosowali leczenie co 2 tygodnie.</p> <p>Publikacja Russell 2011</p> <p><u>Terapia indukcyjna</u></p> <p>ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m² u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
						<p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <p>68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m² u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania.</p> <p>U 24 chorych (35,3%) zwiększono dawkę, z czego 4 chorych (5,9%) przyjęło zwiększoną dawkę adalimumabu a u 17 chorych skrócono odstęp między dawkami z dwóch tygodni na jeden tydzień, natomiast u 3 chorych (4,4%) zarówno zwiększono dawkę, jak i skrócono odstęp między dawkami. Stosowanie leków immunosupresyjnych nie miało wpływu na potrzebę zwiększenia dawki (p=0,9). U 19 chorych (79,2%) zwiększono dawkę w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adalimumabem. U 5 chorych (20,8%) z 24, którym zwiększono dawkę, 4 chorych (5,9%) ponownie przyjmowało adalimumab co dwa tygodnie, a u 1 chorego (4,2%) zmniejszono dawkę leku.</p> <p>Mediana przyjętych dawek adalimumabu wyniosła 19 (zakres: 3-103). Całkowita liczba dawek wyniosła 1662.</p>
Chouliaras 2010	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 6/8; NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Okres leczenia – średnia (SD): 1,3 (1,4) roku, mediana (zakres): 0,8 (0,1; 3,5) roku; okres obserwacji maks. 60 tyg.	Dzieci i młodzież z nieswoistymi zapaleniami jelit (74,2% chorych z ChLC); średni wiek 11,0 (2,8)*	Grupa badana: N=31	INF INF 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., a następnie co 8 tyg. (dawkowanie od 2003 r.). Przed 2003 r. podawano tylko 3 dawki. Wszystkim chorym podano łącznie 268 wlewy od 2000. Średnia (SD) liczba wlewów/chorego 8,8 (6,4), mediana (zakres): 7 (1-25).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
Hyams 2000	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 6/8; NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Okres leczenia 12 tygodni, okres obserwacji 5,5 mies. (zakres: 3-9 mies.)	Dzieci i młodzież z ChLC od 9 do 19 r.ż., PCDAI – średnia (SD) 42,1 (13,7)	Grupa badana: N=19	<p>INF</p> <p>INF w dawce 5 mg/kg we wlewie i.v. trwającym 2 godziny;</p> <p>W okresie początkowym trwającym 12 tyg. leczenia chorym podawano od 1 do 3 infuzji (łącznie 40 infuzji). 4 chorych otrzymało tylko 1 infuzję w chwili włączenia do badania, 9 chorych otrzymało 1 infuzję w chwili włączenia do badania oraz po 4 tyg., 4 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 8 tyg., 2 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 6 tyg.</p> <p>Jeśli stan chorego się pogarszał (PCDAI \geq 30) podawano kolejne dawki INF po 12-tyg. okresie początkowym. Łącznie podano 10 dodatkowych infuzji.</p>
Lionetti 2003	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 7/8; NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Okres leczenia – 18 tygodni; okres obserwacji trwał od 18 tygodnia do 2,5 r. po ukończeniu leczenia;	Dzieci i młodzież z ChLC od 3,2 do 17,9 r.ż., PCDAI (SD) – średnia 41,2 (21)	Grupa badana: N=22	<p>INF</p> <p>INF 5 mg/kg, co najmniej 2-h wlew, zgodnie z zaleceniami producenta. Decyzję o podaniu kolejnego wlewu podejmował lekarz w zależności od stanu chorego. W czasie leczenia wszyscy chorzy byli hospitalizowani oraz monitorowano u nich wystąpienie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Chorzy przyjęli od 1 do 8 dawek (wszystkich chorym podano łącznie 73 wlewy); średnia liczba wlewów/chorego: 3,3. 4 chorych (18,2%) otrzymało 1 wlew, 4 chorych (18,2%) 2 wlewy, 8 chorych (36,4%) 3 wlewy, 3 chorych (13,6%) 5 wlewów, 1 chorych (4,5%) 6 wlewów, 2 chorych (9,1%) 8 wlewów. Odstępy między wlewami wynosiły od 2 do 12 tygodni.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
Malik 2011	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 5/8; NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	12 mies.	Dzieci i młodzieź od 9,9 do 15,7 r.ż., postać umiarkowana-ciężka (założenie na podstawie charakterystyki chorych)	Grupa badana: N=28	INF infliksymab 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. W czasie 6 miesięcy mediana infuzji wyniosła 2,6. 1 chory nie ukończył okresu indukcji, 1 chory otrzymywał dawkę 7 mg/kg.
Sinitsky 2009	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 4/8; NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Średnia 2,3 roku (zakres: 4 tyg.; 5,4 roku)	Dzieci i młodzieź od 1,25 do 17,5 r.ż. z ChLC; PCDAI – mediana: 31,3 (17,5 -57,5)	Grupa badana: N=16	INF INF 5 mg/kg, infuzja 2-godz. Liczba infuzji, mediana: 5 (zakres: 2-24). <u>Terapia indukująca:</u> INF w tygodniu 0., 2. i 6. <u>Terapia podtrzymująca:</u> INF co tydzień, czas leczenia uzależniony od odpowiedzi chorego na leczenie.
Nobile 2014	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie; klasyfikacja AOTM: IVC	NICE: 4/8; NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	Mediana 38,5 mies. (zakres 1-116 mies.)	Dzieci i młodzieź chore na ChLC (w badaniu nie określono nasilenia choroby za pomocą skali PCDAI, jednak z opisu wyników w badaniu wynika, że uczestniczyli też chorzy na ciężką postać choroby)	Grupa badana: N=29	INF <u>Terapia indukcyjna</u> 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., <u>Terapia podtrzymująca</u> 5 mg/kg co 8 tyg.

*dane przedstawione jedynie w dyskusji badania: PCDAI 10-30 (14 chorych); PCDAI>30 (5 chorych);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań [67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81]

7.9.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu dzieci i młodzieży z ChLC, w przypadku badań dotyczących adalimumabu. Natomiast w przypadku badań oceniających infliksymab wybierano jedynie punkty końcowe, które oceniano w jak najbardziej zbliżonym okresie obserwacji, co punkty końcowe z badań dla adalimumabu oraz miały możliwie najbardziej zbliżone definicje. Jeśli dany punkt końcowy nie spełniał tych kryteriów, nie uwzględniano go w analizie.

Analizie poddano punkty końcowe oceniające: jakość życia oraz ogólny stan zdrowia chorego, remisję (ogółem i w podgrupach) w skalach PCDAI i PGA, odpowiedź na leczenie (ogółem i w podgrupach) w skalach PCDAI, PGA i HB, zmianę wyniku w skali PCDAI, zmianę masy ciała i wzrostu, ocenę drożnych przetok, wyniki badań laboratoryjnych oraz bezpieczeństwo.

Według Cochrane Handbook [22] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

We włączonych do analizy badaniach okresy obserwacji podawano zarówno w tygodniach, jak i w miesiącach. W związku z tym postanowiono przyjąć jednolite podejście i wszystkie okresy obserwacji podawać w przeliczeniu na miesiące. Przyjęto założenie, że 12 miesięcy to 52 tygodnie (natomiast, gdy okres obserwacji wynosił 4 tygodnie, przeliczany był na 1 miesiąc).

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych w badaniach punktów końcowych (Tabela 14) oraz ich definicje (Tabela 15).

Tabela 14.
Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych do analizy

Punkt końcowy	<i>Rosenbach 2010</i>	<i>IMA-GINE 1</i>	<i>REACH</i>	<i>RESEAT</i>	<i>Russell 2011, Malik 2012</i>	<i>Chouliaras 2010</i>	<i>Hyams 2000</i>	<i>Lionetti 2003</i>	<i>Malik 2011</i>	<i>Sinitsky 2009</i>	<i>Nobile 2014</i>
Analizowana interwencja	ADA	ADA	INF	ADA	ADA	INF	INF	INF	INF	INF	INF
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6-12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Ogólny stan zdrowia chorego	Ocenano w czasie 17,3 m es. (mediana okresu obserwacji)	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Remisja (kliniczna) w skali PCDAI (analiza ogółem i w podgrupach)	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6-12 m es.	Ocenano w czasie 12,5 m es.	Ocenano w czasie 3, 6-12 m es.	Ocenano w czasie 6 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6-12 m es.	Ne ocenano
Remisja kliniczna w skali PCDAI wolna od terapii kortykosteroidami (i lekami immunomodulującymi)	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6-12 m es.	Ne ocenano	Ocenano w czasie 3, 6-12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Remisja kliniczna w skali CDAI	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6-12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano

Punkt końcowy	Rosenbach 2010	IMA-GINE 1	REACH	RESEAT	Russell 2011, Malik 2012	Chouliaras 2010	Hyams 2000	Lionetti 2003	Malik 2011	Sinitsky 2009	Nobile 2014
Remisja kliniczna w skali PGA (analiza ogółem i w podgrupach)	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 3, 6 m es.	Ocenano w czasie 1, 6, 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6 m es.	Ne ocenano	Ocenano w czasie 12 m es.
Remisja kliniczna w skali PGA wolna od kortykosteroidów	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 3, 6, 12 m es.	Ocenano w czasie 1, 6 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Wynik w skali PCDAI	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 3, 6, 12 m es.	Ocenano w czasie 1, 6, 12 m es.	Ne ocenano	Ocenano w czasie 1, 2, 8, m es.	Ocenano w czasie 1, 2, 3, m es.	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6 m es.	Ne ocenano
Odpowiedź (kliniczna) w skali PCDAI (analiza ogółem i w podgrupach)	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6, 12 m es.	Ocenano w czasie 12,5 m es.	Ocenano w czasie 3, 6, 12 m es.	Ocenano w czasie 12 m es.	Ocenano w czasie 2,3 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Odpowiedź kliniczna wolna od kortykosteroidów w skali PCDAI	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 3, 6, 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Odpowiedź kliniczna w skali PGA wolna od kortykosteroidów (analiza ogółem i w podgrupach)	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 3, 6, 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Odpowiedź w skali PGA (analiza ogółem i w podgrupach)	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 3, 6, 12 m es.	Ocenano w czasie 1, 4, 8, 6, 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6 m es.	Ne ocenano	Ocenano w czasie 12 m es.

Punkt końcowy	Rosenbach 2010	IMA-GINE 1	REACH	RESEAT	Russell 2011, Malik 2012	Chouliaras 2010	Hyams 2000	Lionetti 2003	Malik 2011	Sinitsky 2009	Nobile 2014
Odpowiedź na leczenie w skali HB	Ocenano w czasie 17,3 m es. (mediana okresu obserwacji)	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Zmiana masy ciała i wzrostu	Ocenano w czasie 17,3 m es. (mediana okresu obserwacji)	Ocenano w czasie 6 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ocenano w czasie 6 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano
Ocena drożnych przetok	Ne ocenano	Ocenano w czasie 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Stężenie białka C-reaktywnego	Ocenano w czasie 1 m es.	Ocenano w czasie 1, 6 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Stężenie hemoglobiny	Ocenano w czasie 1 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Stężenie albumin	Ocenano w czasie 1 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano
Zgony	Ne ocenano	Ocenano w czasie 11 m es. + 70 dn	Ne ocenano	Ocenano w czasie 12 m es.	Ocenano w czasie 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano

Punkt końcowy	Rosenbach 2010	IMA-GINE 1	REACH	RESEAT	Russell 2011, Malik 2012	Chouliaras 2010	Hyams 2000	Lionetti 2003	Malik 2011	Sinitsky 2009	Nobile 2014
Profil bezpieczeństwa	Ocenano w czasie 17,3 m es. (mediana okresu obserwacji)	Ocenano w czasie 11 m es. + 70 dn	Ne ocenano	Ocenano w czasie 0-3, 3-6, 6-12 m es.	Ocenano w czasie 12 m es.	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano	Ne ocenano

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań [67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81]

Tabela 15.
Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych do analizy

Badanie	Definicja
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III	
IMAGINE 1	<ul style="list-style-type: none"> Kwestionariusz IMPACT III składa się z 35 pozycji, służy do oceny jakości życia chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (ChLC i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Chorzy w wieku co najmniej 10 lat wypełniali kwestionariusz na początku badania oraz w 6. i w 12. mies. badania. Chorzy oceniali jakość życia w skali od 1 do 5, przy czym wyższy wynik oznaczał lepszą jakość. Ogółem chory mógł uzyskać od 35 do 175 punktów.
Ogólny stan zdrowia chorego	
Rosenbach 2010	<ul style="list-style-type: none"> Znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawa ogólnego samopoczucia, znaczny przyrost masy ciała; Słabe samopoczucie
Remisja (kliniczna)	
IMAGINE 1	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali PCDAI \leq 10 punktów; Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali CDAI < 150 punktów
REACH	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji i wynik w okresie obserwacji PCDAI \leq 10
RESEAT	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna definiowana jako poprawa aktywności choroby z łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną – ocena w skali PGA; Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów*** definiowana jako poprawa aktywności choroby z łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną – ocena w skali PGA
Russell 2011, Malik 2012	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna definiowana jako wynik w skali PCDAI \leq 10
Malik 2011	<ul style="list-style-type: none"> Remisja definiowana w skali PGA
Sinitsky 2009	<ul style="list-style-type: none"> Remisja definiowana jako wynik w skali PCDAI < 15
Nobile 2014	<ul style="list-style-type: none"> Remisja definiowana w skali PGA
Odpowiedź (kliniczna) na leczenie	

Badanie	Definicja
Rosenbach 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź całkowita (wynik w skali HB <4) definiowana jako zanik dolegliwości, zmniejszenie wyniku w skali HB do poziomu poniżej 4, przyrost masy ciała, poprawa wskaźników stanu zapalnego; • Odpowiedź częściowa (wynik w skali HB: <8) definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali HB do poziomu poniżej 8;
IMAGINE 1	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej
REACH	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej
RESEAT	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów; • Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną w skali PGA
Russell 2011, Malik 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Istotna odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 12,5 punktu; • Odpowiedź na leczenie bez remisji – w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną odpowiedź na leczenie definiowano wg skali PGA • Utrata odpowiedzi na leczenie – w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną odpowiedź na leczenie definiowano wg skali PGA
Chouliaras 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź początkowa na leczenie definiowana jako PCDAI \leq 10 u chorych z początkową wartością PCDAI między 10 a 30 punktów lub jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji, u chorych z początkową wartością PCDAI > 30 punktów.
Nobile 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie bez remisji – definiowana w skali PGA

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań [67, 70, 71, 72, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81]

7.9.2. Ocena homogeniczności

W powyższych rozdziałach przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych do analizy badań, uwzględniając opis metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych. W każdym z badań brały udział dzieci (we wszystkich włączonych badaniach stanowiły one zdecydowaną większość).

Włączone do analizy badania poddano ocenie w ramach 3 kategorii:

- badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne – postać ciężka ChLC;
- badania randomizowane – postać umiarkowana do ciężkiej ChLC;
- badania obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne – postać umiarkowana do ciężkiej ChLC.

Badania zestawiono ze sobą na podstawie oceny postaci choroby, okresu obserwacji, punktów końcowych oraz ich definicji, a także metodyki badań.

W ramach pierwszej z grup oceniano tylko jedno badanie, w którym stosowano ADA. Jako jedyne dotyczyło wyłącznie ciężkiej postaci choroby, w związku z czym nie zostało poddane analizie homogeniczności (wyniki tego badania nie były zestawiane z wynikami żadnego z pozostałych włączonych do analizy).

Niektóre dane z badań, na podstawie których możliwa była ocena homogeniczności, są ograniczone, w związku z czym ocenę tą przeprowadzono na podstawie poszczególnych danych opisowych.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie badań i punktów końcowych poddanych ocenie homogeniczności.

Tabela 16.
Punkty końcowe w badaniach zestawionych do oceny homogeniczności

Punkt końcowy	Badania (publikacje)	
	ADA	INF
Remisja w skali PCDAI	<i>IMAGINE 1</i>	<i>REACH</i>
	<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Sinitsky 2010</i>
	<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	<i>Sinitsky 2010</i>
Remisja w skali PGA	<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	<i>Malik 2011</i>
	<i>Russell 2011</i>	<i>Malik 2011</i>
	<i>Russell 2011</i>	<i>Nobile 2014</i>
Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI	<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	<i>Chouliaras 2010</i>
	<i>Russell 2011</i>	<i>Chouliaras 2010</i>
Wynik w skali PCDAI	<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Hyams 2000</i>
	<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Lionetti 2003</i>
	<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Sinitsky 2010</i>
	<i>Russell 2011</i>	<i>Hyams 2000</i>
	<i>Russell 2011</i>	<i>Lionetti 2003</i>
	<i>Russell 2011</i>	<i>Sinitsky 2010</i>
	<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	<i>Hyams 2000</i>
	<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	<i>Lionetti 2003</i>
	<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	<i>Sinitsky 2010</i>
Odpowiedź na leczenie w skali PGA	<i>Russell 2011</i>	<i>Malik 2011</i>
	<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	<i>Malik 2011</i>
	<i>Russell 2011</i>	<i>Nobile 2014</i>
Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu	<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Malik 2011</i>
Prędkość wzrostu	<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Malik 2011</i>

Źródło: opracowanie własne

W związku z powyższym wyodrębnione zostały następujące zestawienia badań:

- *IMAGINE* (publikacja *Hyams 2012*) vs. *REACH* (publikacja *Hyams 2007*);

- *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) vs. *Sinitsky 2010*;
- *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) vs. *Hyams 2010*;
- *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) vs. *Lionetti 2003*;
- *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) vs. *Malik 2011*;
- *Russell 2011* vs. *Malik 2011*;
- *Russell 2011* vs. *Chouliaras 2010*;
- *Russell 2011* vs. *Hyams 2000*;
- *Russell 2011* vs. *Lionetti 2003*;
- *Russell 2011* vs. *Sinitsky 2010*;
- *Russell 2011* vs. *Nobile 2014*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) vs. *Sinitsky 2010*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) vs. *Malik 2011*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) vs. *Chouliaras 2010*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) vs. *Lionetti 2003*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) vs. *Hyams 2000*;

Szczegółowej ocenie homogeniczności poddano badania *IMAGINE 1* i *REACH*. W przypadku tej grupy zestawiono następujące punkty końcowe: remisja kliniczna w skali PCDAI oraz odpowiedź kliniczna w skali PCDAI. Na podstawie oceny wspólnych danych dotyczących populacji, okresów obserwacji oraz definicji punktów końcowych, a także metodyki włączonych badań randomizowanych (*IMAGINE 1* i *REACH*) stwierdzono, że badania są do siebie zbliżone, w związku z czym możliwe jest zestawienie wyżej wymienionych punktów końcowych. Homogeniczność tych badań oszacowano jako wysoką.

W przypadku badań retrospektywnych jednoramiennych w większości przypadków odnotowano znacznie większe różnice niż w przypadku badań randomizowanych. Punkty końcowe zestawione z tych badań miały jednakowy lub bardzo podobny okres obserwacji oraz zbliżone definicje. Badania miały także jednakową metodykę, jednak najwięcej różnic zaobserwowano w przypadku populacji. W badaniach brały udział różne odsetki mężczyzn, w niektórych przypadkach nie było również zgodności co do cech związanych z chorobą.

W związku z tym homogeniczność następujących badań oceniono jako wysoką:

- *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) i *Sinitsky 2010*;
- *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) i *Malik 2011*;
- *Russell 2011* i *Hyams 2000*;
- *Russell 2011* i *Chouliaras 2010*;
- *Russell 2011* i *Malik 2011*;
- *Russell 2011* i *Lionetti 2003*;
- *Russell 2011* i *Sinitsky 2010*;
- *Russell 2011* i *Nobile 2014*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) i *Lionetti 2003*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) i *Hyams 2000*.

Natomiast jako średnią oceniono homogeniczność z badań:

- *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) i *Hyams 2010*;
- *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) i *Lionetti 2003*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) i *Sinitsky 2010*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) i *Malik 2011*;
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) i *Chouliaras 2010*.

Szczegółowe dane zestawiono w załączniku 14.6

8. Ocena skuteczności ADA w ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna

Do analizy skuteczności adalimumabu w ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży włączono 1 badanie jednoramienne, retrospektywne (badanie *Rosenbach 2010* [78]). Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 17,3 m-ca. Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- ogólny stan zdrowia chorego:
 - znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawa ogólnego samopoczucia, znaczny przyrost masy ciała;
 - słabe samopoczucie;
- odpowiedź na leczenie w skali HB:
 - odpowiedź całkowita (wynik w skali HB <4);
 - odpowiedź częściowa (wynik w skali HB <8).
- zmiana masy ciała i wzrostu:
 - niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczna utrata masy ciała (>10%);
 - wskaźnik z-score dla wzrostu i wagi;
- badania diagnostyczne:
 - stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl];
 - stężenie hemoglobiny [g/dl];
 - stężenie albumin [g/dl].

Szczegółowa analiza wyników została przedstawiona w poniższych podrozdziałach.

8.1. Ocena skuteczności ADA na podstawie badania jednoramiennego, retrospektywnego

8.1.1. Ogólny stan zdrowia chorego

W badaniu *Rosenbach 2010* oceniano ogólny stan zdrowia chorego w czasie 17,3 miesięcy (mediana). Uwzględniono znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawę ogólnego samopoczucia oraz znaczny przyrost masy ciała, które wystąpiły u 35,7% chorych, przy czym podkreślenia wymaga fakt, że wyniki te uwzględniają także 3 chorych (21,4%) powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż. (21,4%).

Należy podkreślić, że u wszystkich chorych włączonych do badania występowały ból brzucha i/lub biegunka, które ustąpiły po rozpoczęciu stosowania adalimumabu. Co więcej, u wszystkich chorych ustąpiła gorączka. Przejściowo ustąpiło również zapalenie stawów, które nie pozwoliło jednak na odstawienie metotreksatu. U dwóch chorych w znacznym stopniu uległa poprawie choroba okołodbytowa (u tych chorych uzyskano odpowiedź częściową). W ich przypadku stosowano talidomid i MTX, a po rozpoczęciu leczenia adalimumabem uzyskano poprawę w obrębie przetoki mosznowej i ropnia pośladka.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 17.

Znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawa ogólnego samopoczucia, znaczny przyrost masy ciała na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA	
			n (%)	N
<i>Rosenbach 2010</i>	Znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawa ogólnego samopoczucia, znaczny przyrost masy ciała*	17,3 mies.	5 (35,7)	14#

*u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem występowały ból brzucha i/lub biegunka – objawy te ustąpiły jako pierwsze a dodatkowo u wszystkich chorych po rozpoczęciu stosowania adalimumabu ustąpiła gorączka. Przejściowo ustąpiło także zapalenie stawów, dlatego chorzy w dalszym ciągu wymagali przyjmowania MTX. W znacznym stopniu poprawie uległy chorobowe zmiany okołoodbytnicze u dwóch chorych, którzy uzyskali odpowiedź częściową. U tych chorych stosowano talidomid i MTX, a po zastosowaniu adalimumabu uzyskano poprawę w obrębie przetoki mosznowej i ropnia pośladka;

w badaniu podano wyniki zarówno dla dzieci jak i 3 chorych, którzy mieli powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż.;

Źródło: opracowanie własne

W tym samym badaniu, również w okresie 17,3 miesiące (mediana), oceniano występowanie słabego samopoczucia. Odnotowano je u 35,7% chorych leczonych adalimumabem, przy czym należy podkreślić, że podane wyniki dotyczą także 3 chorych (21,4%) powyżej 18 r.ż.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Słabe samopoczucie podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA	
			n (%)	N
<i>Rosenbach 2010</i>	Słabe samopoczucie	17,3 mies.	5 (35,7)	14#

w badaniu podano wyniki zarówno dla dzieci jak i 3 chorych, którzy mieli powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż.;

Źródło: opracowanie własne

8.1.2. Odpowiedź na leczenie w skali HB

Uzyskanie odpowiedzi całkowitej w skali HB określane było w badaniu *Rosenbach 2010* jako zmniejszenie wyniku do poziomu poniżej 4 punktów, natomiast uzyskanie odpowiedzi częściowej definiowane jest jako zmniejszenie wyniku do poziomu poniżej 8 punktów. Uzyskanie odpowiedzi całkowitej wiązało się z zanikiem dolegliwości, przyrostem masy ciała oraz poprawą wskaźników stanu zapalnego.

Wszyscy chorzy uzyskali odpowiedź na leczenie adalimumabem, z czego odpowiedź całkowitą uzyskało 62,5% chorych, natomiast odpowiedź częściową stwierdzono u 25% chorych. Jeden chory uzyskał częściową/przejsiową odpowiedź, w skali HB uzyskał 10 pkt.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA	
			n (%)	N
<i>Rosenbach 2010</i>	Odpowiedź całkowita*	17,3 mies.	5 (62,5)	8#
	Odpowiedź częściowa**		2 (25,0)##	8#

*zanik dolegliwości, zmniejszenie wyniku w skali HB do poziomu poniżej 4, przyrost masy ciała, poprawa wskaźników stanu zapalnego;

** zmniejszenie wyniku w skali HB do poziomu poniżej 8;

do badania włączono łącznie 14 chorych, w tym 3 chorych miało więcej niż 18 lat oraz 3 chorych było w wieku poniżej 6 r.ż. – uwzględniono tylko chorych w przedziale wieku od 6 do 17 lat;

jeden chory uzyskał częściową/przejsiową odpowiedź, w skali HB uzyskał 10 pkt.

Źródło: opracowanie własne

8.1.3. Zmiana masy ciała i wzrostu

W badaniu *Rosenbach 2010* w czasie 17,3 mies. (mediana) stosowania adalimumabu oceniano niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczną jej utratę (>10%). Wśród chorych włączonych do badania te typowe dla choroby Leśniowskiego-Crohna objawy wystąpiły u 71,4%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczna utrata masy ciała (>10%) na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA	
			n (%)	N
<i>Rosenbach 2010</i>	Niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczna utrata masy ciała (>10%)	17,3 mies.	10 (71,4)	14#

w badaniu podano wyniki zarówno dla dzieci jak i 3 chorych, którzy mieli powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż.;

Źródło: opracowanie własne

Wskaźnik z-score dla wagi oceniano w badaniu *Rosenbach 2010* w okresie 17,3 miesiąca (mediana). Wartość końcowa wskaźnika z-score korzystnie wzrosła w porównaniu z wartością początkową, a różnica między tymi wartościami była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 21.

Wskaźnik z-score dla wagi na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA				Zmiana względem wartości początkowej (SD)	IS
			Wartość początkowa średnia (SD)	N	Wartość końcowa średnia (SD)	N		
<i>Rosenbach 2010</i>	Wskaźnik z-score dla wagi	17,3 mies.	-1,8 (0,9)	13#	-1,3 (0,9)	13#	0,5 (0,82)	TAK p=0,04*

w badaniu podano wyniki zarówno dla dzieci, jak i 3 chorych, którzy mieli powyżej 18 r.ż.

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

Z kolei wskaźnik z-score dla wzrostu, również oceniany w badaniu *Rosenbach 2010* w okresie 17,3 miesiąca (mediana) nie zmienił się w sposób istotny statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Wskaźnik z-score dla wzrostu na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA				Zmiana względem wartości początkowej	IS
			Wartość początkowa średnia (SD)	N	Wartość końcowa średnia (SD)	N		
<i>Rosenbach 2010</i>	Wskaźnik z-score dla wzrostu	17,3 mies.	-1,8 (0,8)	13#	-1,6 (0,9)	13#	0,2 (b/d)	NIE*

w badaniu podano wyniki zarówno dla dzieci jak i 3 chorych, którzy mieli powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż.;

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

8.1.4. Badania diagnostyczne

8.1.4.1. Zmiana stężenia białka C-reaktywnego

W badaniu *Rosenbach 2010* oceniano stężenie białka C-reaktywnego, którego wyższe wartości wskazują na stan zapalny. Po 1 miesiącu stosowania adalimumabu średnie stężenie białka uległo znacznej redukcji (zmiana względem wartości początkowej wynosiła -3,8), a różnica między stężeniem początkowym a stężeniem po 1 miesiącu była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 23.

Stężenie białka C-reaktywnego na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA				Zmiana względem wartości początkowej	IS
			Wartość początkowa średnia (SD)	N	Wartość końcowa średnia (SD)	N		
<i>Rosenbach 2010</i>	Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	1 mies.	4,7 (3,4)	14#	0,9 (0,7)	14#	-3,8 (3,55)	TAK p=0,0015*

w badaniu podano wyniki zarówno dla dzieci, jak i 3 chorych, którzy mieli powyżej 18 r.ż.

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

8.1.4.2. Zmiana stężenia hemoglobiny

W tym samym badaniu oceniano także stężenie hemoglobiny po 1 miesiącu stosowania adalimumabu. Średnie stężenie u dzieci poniżej 16 r.ż. powinno wynosić $\geq 11,5$ g/dl [27]. U chorych ocenianych w badaniu *Rosenbach 2010* średnie stężenie wzrosło do prawidłowego poziomu (w stosunku do nieprawidłowej wartości początkowej), a różnica ta była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Stężenie hemoglobiny na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA				Zmiana względem wartości początkowej	IS
			Wartość początkowa średnia (SD)	N	Wartość końcowa średnia (SD)	N		
<i>Rosenbach 2010</i>	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	1 mies.	10,6 (1,4)	14#	11,9 (1,2)	14#	1,3 (1,95)	TAK p=0,027*

w badaniu podano wyniki zarówno dla dzieci, jak i 3 chorych, którzy mieli powyżej 18 r.ż.

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

8.1.4.3. Zmiana stężenia albumin

Ponadto w badaniu *Rosenbach 2010* oceniano także stężenie albumin. Uznaje się, że stężenie albumin 3,5 g/dl za najniższe możliwe do zaakceptowania jako prawidłowe, natomiast wartości pomiędzy 2,8–3,5 g/dl wskazują na możliwość niedożywienia białkowego, poniżej zaś 2,8 g/dl oznaczają głębokie niedożywienie białkowe [65]. Po 1 miesiącu stosowania adalimumabu ich stężenie wzrosło w porównaniu z wartością początkową, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Stężenie albumin na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA				Zmiana względem wartości początkowej	IS
			Wartość początkowa średnia (SD)	N	Wartość końcowa średnia (SD)	N		
<i>Rosenbach 2010</i>	Stężenie albumin [g/dl]	1 mies.	3,3 (0,7)	14#	3,7 (0,7)	14#	0,4 (b/d)	NIE*

w badaniu podano wyniki zarówno dla dzieci jak i 3 chorych, którzy mieli powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż.;

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

9. Ocena bezpieczeństwa ADA w ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży przeprowadzono na podstawie 1 badania jednoramiennego, retrospektywnego (badanie *Rosenbach 2010* [78]). Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 17,3 m-ca.

Analiza wyników z tego badania została zamieszczona poniżej.

9.1. Ocena bezpieczeństwa ADA na podstawie badania jednoramiennego, retrospektywnego

W badaniu *Rosenbach 2010* oprócz skuteczności adalimumabu u dzieci w wieku od 6 do 17 r.ż. z ciężką postacią ChLC, oceniano także bezpieczeństwo leczenia. W czasie okresu obserwacji 17,3 miesiąca (mediana) nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, ostrych lub opóźnionych reakcji nadwrażliwości ani znacznego nasilenia bólu w miejscu podania leku. Nie wystąpiły także powikłania dermatologiczne, neurologiczne ani infekcyjne (poza jednym przypadkiem ropnia w obrębie jamy brzusznej, który wystąpił u dorosłego chorego, nieuwzględnianego w analizie).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Zdarzenia niepożądane podstawie badania *Rosenbach 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA	
			n (%)	N#
<i>Rosenbach 2010</i>	Reakcja anafilaktyczna	17,3 mies.	0 (0,0)	8
	Ostra lub opóźniona reakcja nadwrażliwości	17,3 mies.	0 (0,0)	8
	Znaczne nasilenie bólu w miejscu iniekcji	17,3 mies.	0 (0,0)	8

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA	
			n (%)	N#
	Powikłania dermatologiczne	17,3 mies.	0 (0,0)	8
	Powikłania neurologiczne	17,3 mies.	0 (0,0)	8
	Powikłania infekcyjne*	17,3 mies.	0 (0,0)	8

uwzględniono jedynie dzieci w wieku od 6 do 17 lat;

* u jednego chorego powyżej 18 r.ż. wystąpił ropień w obrębie jamy brzusznej;

Źródło: opracowanie własne

10. Ocena skuteczności ADA i INF w umiarkowanej-ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna

Do analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży włączono łącznie 9 badań (10 publikacji).

Spośród włączonych badań 2 to badania randomizowane:

- *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*) dotyczące adalimumabu;
- *REACH* (publikacja *Hyams 2007*) dotyczące infliksymabu.

Ponadto analiza została przeprowadzona na podstawie 8 badań jednoramiennych, retrospektywnych (9 publikacji):

- dotyczących adalimumabu: badanie *Russell 2011* wraz z publikacją *Malik 2012* oraz badanie *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*);
- dotyczących infliksymabu: badanie *Chouliaras 2010*, *Hyams 2000*, *Malik 2011*, *Lionetti 2003* oraz *Sinitsky 2010*, *Nobile 2014*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1. Ocena skuteczności ADA i INF na podstawie badań randomizowanych

Ocena skuteczności na podstawie badań randomizowanych w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III;
- remisja kliniczna w skali PCDAI lub CDAI;
- odpowiedź kliniczna w skali PCDAI (w tym analiza w podgrupach);

- ocena drożnych przetok;
- ocena dynamiki wzrostu;
- zmiana stężenia białka C-reaktywnego.

Z badania randomizowanego dla infliksymabu (*REACH*) uwzględniono w analizie tylko dwa punkty końcowe (remisja kliniczna i odpowiedź kliniczna w skali PCDAI), ponieważ pozostałe nie były zbieżne z punktami końcowymi z badania *IMAGINE 1*. Szczegółowa analiza wyników z badań randomizowanych została przedstawiona poniżej.

10.1.1. Jakość życia

W badaniu *IMAGINE 1* za pomocą kwestionariusza IMPACT III, składającego się z 35 pozycji, oceniających jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (ChLC lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Chorzy z ChLC w wieku co najmniej 10 lat wypełniali kwestionariusz na początku badania, w 6. i w 12. mies. badania. Chorzy oceniali jakość życia w skali od 1 do 5, przy czym wyższy wynik oznaczał lepszą jakość. Ogółem chory mógł uzyskać od 35 do 175 punktów.

W 6. mies. trwania badania zmiana wyniku kwestionariusza IMPACT III w porównaniu z wartością początkową wyniosła średnio 23,7 punktu, z kolei w mies. 12. zmiana ta była jeszcze większa i wynosiła średnio 24,25 punktu. Wzrost punktacji świadczy o polepszeniu jakości życia w ocenie chorych leczonych adalimumabem.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Zmiana wyniku kwestionariusza IMPACT III względem wartości początkowych na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *NCT00409682*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			Średnia (SD)	N
<i>IMAGINE 1</i> (<i>NCT00409682</i>)	6 mies.	Zmiana wyniku kwestionariusza IMPACT III względem wartości początkowych	23,70 (18,990)	56
	12 mies.		24,25 (14,678)	38

Źródło: opracowanie własne

10.1.2. Remisja kliniczna w skali PCDAI lub CDAI

W badaniach *IMAGINE 1* i *REACH* oceniano remisję kliniczną w skali PCDAI, definiowaną jako wynik ≤ 10 punktów. W badaniu *IMAGINE 1* przedstawiono wyniki w podziale na podgrupy w zależności od tego, czy chorzy stosowali wcześniej leczenie inhibitorami TNF. W populacji ogólnej, w 6. mies. leczenia adalimumabem 38,7% chorych uzyskało remisję kliniczną, natomiast w 12. mies. stwierdzono ją u 33,3% chorych.

Ponadto, remisja występowała częściej w grupie chorych nieleczonych wcześniej infliksymabem zarówno w 6. mies. (56,9% w porównaniu z 16,7% w grupie leczonych wcześniej infliksymabem), jak i w 12. mies. (45,1% w porównaniu z 19,0% w grupie leczonych wcześniej infliksymabem). Różnice między grupami były istotne statystycznie w przypadku obu okresów obserwacji na korzyść chorych, którzy nie stosowali wcześniej infliksymabu.

U chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną adalimumabem w 1. mies. remisja występowała również częściej w grupie nieleczonej wcześniej infliksymabem (62,8% w porównaniu z 18,8% w grupie leczonej wcześniej infliksymabem) po 6. mies. okresu obserwacji oraz po 12. mies. obserwacji (46,5% w porównaniu z 25,0% w grupie leczonej wcześniej infliksymabem). Z kolei w badaniu *REACH* oceniającym skuteczność infliksymabu, w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną INF w 10 tyg., nieleczonych wcześniej infliksymabem ani innymi inhibitorami TNF, remisja kliniczna wystąpiła u ponad połowy chorych (55,8%) w 12,5 mies. badania. Wyniki dla infliksymabu są zatem zbliżone do wyników dla adalimumabu, a różnica w odsetku chorych, u których wystąpiła odpowiedź, wynosiła mniej niż 10%.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Remisja kliniczna definiowano jako PCDAI \leq 10 punktów – analiza ogółem oraz w podgrupach w zależności od wcześniej stosowanego lub niestosowanego leczenia na podstawie badań *IMAGINE 1* (publikacja Hyams 2012) i *REACH* (publikacja Hyams 2007)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	6 mies.	ADA	Remisja kliniczna (ogółem)	36 (38,7)	93
			Remisja kliniczna w podgrupie chorych wcześniej leczonych INF	7 (16,7)	42
			Remisja kliniczna w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych INF	29 (56,9)	51
			Remisja kliniczna w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tyg.	6 (18,8)	32
	12 mies.	ADA	Wcześniej leczenia INF	27 (62,8)	43
			Wcześniej nieleczeni INF	20 (46,5)	43
			Remisja kliniczna (ogółem)	31 (33,3)	93
			Remisja kliniczna w podgrupie chorych wcześniej leczonych INF	8 (19,0)	42
12 mies.	ADA	Remisja kliniczna w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych INF	23 (45,1)	51	
		Remisja kliniczna w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tyg.	8 (25,0)	32	
		Wcześniej leczenia INF	8 (25,0)	32	
		Wcześniej nieleczeni INF	20 (46,5)	43	
<i>REACH</i> (Hyams 2007)	12,5 mies.	INF	Remisja kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną INF w 10 tyg., wcześniej nieleczeni INF oraz innymi lekami anty-TNF	29 (55,8)	52

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *IMAGINE 1* oceniano również remisję kliniczną w skali CDAI, definiowaną jako wynik <150 punktów u chorych w wieku co najmniej 13 lat. Remisję uzyskano u niemal połowy chorych w 6. mies. oraz u 37,1% chorych w 12. mies. leczenia adalimumabem.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 29.

Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali CDAI < 150 punktów na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*) – chorzy w wieku co najmniej 13 lat

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	6 mies.	Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali CDAI < 150 punktów	29 (46,8)	62
	12 mies.		23 (37,1)	62

Źródło: opracowanie własne

Ponadto, w badaniu *IMAGINE 1* oceniano także remisję kliniczną w skali PCDAI wolną od kortykosteroidów (w 6. mies. leczenia) oraz wolną od leków immunomodulujących (w 12. mies. leczenia). Remisję kliniczną definiowano jako wynik ≤ 10 punktów. Stosunkowo wysoki odsetek chorych, u których wystąpiła remisja odnotowano w grupie niestosującej kortykosteroidów (33,3%). W grupie chorych niestosujących leków immunomodulujących remisja wystąpiła jedynie u 16,7% chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 30.

Remisja kliniczna definiowana jako PCDAI ≤ 10 , wolna od terapii kortykosteroidami i lekami immunomodulującymi na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	6 mies.	Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów	11 (33,3)	33
	12 mies.	Remisja kliniczna wolna od leków immunomodulujących	10 (16,7)	60

Źródło: opracowanie własne

10.1.3. Odpowiedź kliniczna w skali PCDAI

Odpowiedź kliniczną w skali PCDAI analizowano zarówno w badaniu *IMAGINE 1*, oceniającym skuteczność adalimumabu, jak i w badaniu *REACH*, oceniającym skuteczność infliksymabu. Definicje odpowiedzi klinicznej definiowano w zbliżony sposób.

U ponad połowy chorych (59,1%) stosujących adalimumab uzyskano odpowiedź kliniczną po 6. mies. leczenia oraz u niemal połowy chorych (41,9%) po 12. mies. leczenia. W podziale na podgrupy chorych w zależności od wcześniejszego leczenia odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi klinicznej w grupie nieleczonych wcześniej infliksymabem (68,6%). Różnica pomiędzy grupami leczonych i nieleczonych była istotna statystycznie i przemawiała na korzyść wyższej skuteczności adalimumabu u chorych, którzy nie stosowali wcześniej infliksymabu.

Podobnie wyższy odsetek odpowiedzi klinicznej występował częściej w przypadku chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną adalimumabem w 1. mies. leczenia i nie byli wcześniej leczeni infliksymabem (74,4%).

Zbliżone wyniki uzyskano w 12. mies. leczenia. Odpowiedź kliniczna występowała częściej u chorych, którzy nie stosowali wcześniej infliksymabu. W przypadku porównania pomiędzy grupami leczonych i nieleczonych wcześniej infliksymabem, podobnie jak w 6. mies. leczenia, różnica między grupami była istotna statystycznie, co oznacza, że skuteczność adalimumabu była wyższa u chorych, którzy nie stosowali wcześniej infliksymabu.

Z kolei w 12,5. mies. odpowiedź kliniczna wystąpiła u 63,5% chorych stosujących infliksymab, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną w 10 tyg., nieleczonych wcześniej infliksymabem ani innymi lekami anty-TNF. Wyniki te są zatem zbliżone do tych, uzyskanych przez chorych leczonych adalimumabem (wcześniej nieleczonych infliksymabem, którzy uzyskali odpowiedź na terapię indukcyjną). U tych chorych odnotowano odpowiedź w 58,1% przypadków w 12. mies., zatem różnica między odsetkiem chorych stosujących ADA a odsetkiem chorych stosujących INF, którzy uzyskali odpowiedź, wynosiła niecałe 6%.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej# - analiza ogółem oraz w podgrupach w zależności od wcześniej stosowanego lub niestosowanego leczenia na podstawie badań *IMAGINE 1* (publikacja Hyams 2012) i *REACH* (publikacja Hyams 2007)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	ADA	
				n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	6 mies.	ADA	Odpowiedź kliniczna (ogółem)	55 (59,1)	93
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych wcześniej leczonych INF	20 (47,6)	42
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych INF	35 (68,6)	51
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tyg.	Wcześniej leczeni INF	18 (56,3)
	Wcześniej nieleczeni INF	32 (74,4)		43	
	12 mies.	ADA	Odpowiedź kliniczna (ogółem)	39 (41,9)	93
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych wcześniej leczonych INF	11 (26,2)	42
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych INF	28 (54,9)	51
Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tyg.			Wcześniej leczeni INF	10 (31,3)	32
	Wcześniej nieleczeni INF	25 (58,1)	43		
<i>REACH</i> (Hyams 2007)	12,5 mies.	INF	Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną INF w 10 tyg., wcześniej nieleczeni INF oraz innymi lekami anty-TNF	33 (63,5)	52

w badaniu *REACH* (Hyams 2007) dodatkowo podano, że całkowita wartość PCDAI musi wynosić 30 lub mniej;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *IMAGINE 1* odpowiedź kliniczną oceniano także w podziale na podgrupy w zależności od płci, wieku, czasu trwania choroby, masy ciała, lokalizacji choroby oraz stężenia CRP. Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów w porównaniu z wartością początkową. Po 6. mies. stosowania adalimumabu odpowiedź kliniczną uzyskał zbliżony odsetek kobiet i mężczyzn. Wyniki były identyczne w przypadku podgrup w podziale w zależności od wieku chorych (poniżej i powyżej 13 r.ż.). Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną nie różnił się znacznie także w przypadku podgrup

w zależności od masy ciała i stężenia CRP, które oceniano na początku badania. Największe różnice odnotowano w zależności od lokalizacji choroby oraz czasu jej trwania. U chorych, którzy chorowali krócej niż 3 lata, odpowiedź kliniczna występowała częściej (48,3% w porównaniu z 22,9% chorych, którzy chorowali dłużej). Znacznie niższy odsetek chorych z zajęтым jelitem grubym uzyskał odpowiedź kliniczną (25,0%) w porównaniu z chorymi z zajęтым jelitem cienkim lub jelitem cienkim i grubym (odpowiednio 45,5% i 47,1%).

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Odpowiedź kliniczna, definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej – analiza w podgrupach na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa		ADA	
				n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (<i>Hyams 2012</i>)	6 mies.	Płeć	Kobiety	17 (40,5)	42
			Mężczyźni	19 (37,3)	51
		Wiek [lata]	<13	12 (38,7)	31
			≥13	24 (38,7)	62
		Czas trwania choroby [lata]	≤3	28 (48,3)	58
			>3	8 (22,9)	35
		Wyjściowa masa ciała [kg]	<40	11 (34,4)	32
			≥40	25 (41,0)	61
		Lokalizacja choroby	Jelito cienkie*	5 (45,5)	11
			Jelito grube**	5 (25,0)	20
			Jelito cienkie i grube***	25 (41,7)	60
		Wyjściowe stężenie CRP [mg/l]	<10	17 (40,5)	42
			≥10	18 (36,0)	50

*jelito kręte i/lub jelito czcze;

**okreźnica i/lub odbytnica;

***jelito kręte i/lub jelito czcze i okreźnica i/lub odbytnica; lub jelito kręte i/lub jelito czcze i kątnica.

Źródło: opracowanie własne

10.1.4. Ocena drożnych przetok

W badaniu *IMAGINE 1* w 12. mies. leczenia adalimumabem oceniano odsetek chorych, u których wystąpiła remisja przetok oraz poprawa definiowana jako redukcję liczby drożnych przetok o co najmniej 50% stwierdzoną w czasie 2 kolejnych wizyt.

Wyniki dotyczą jedynie chorych, u których na początku badania stwierdzono obecność co najmniej jednej drożnej przetoki. Remisja przetok oraz poprawa została odnotowana u takiego samego odsetka chorych (40%).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Ocena drożnych przetok na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja Hyams 2012)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	12 mies.	Remisja przetok	6 (40,0)	15
		Poprawa definiowana jako redukcja liczby drożnych przetok o co najmniej 50% stwierdzona w czasie 2 kolejnych wizyt	6 (40,0)	15

Źródło: opracowanie własne

10.1.5. Ocena dynamiki wzrostu

Dynamika wzrostu została oceniona w badaniu *IMAGINE 1* po 6. i 12. mies. okresu obserwacji. Zmiana dynamiki wzrostu oceniana była z uwzględnieniem płci oraz wieku w porównaniu z wartościami z początku badania. Średnia zmiana po 6. mies. leczenia wyniosła 1,75 (w porównaniu z wartością początkową -0,37), a po 12. mies. leczenia adalimumabem była jeszcze większa i wyniosła 2,44, co wskazuje na jej poprawę. W obu przypadkach różnice między wartościami początkowymi a wartościami końcowymi były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Zmiana dynamiki wzrostu z uwzględnieniem płci i wieku względem wartości początkowych na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		IS
			Zmiana względem wartości początkowej Średnia (SD)	N	
<i>IMAGINE 1</i> (<i>Hyams 2012</i>)	6 mies.	Zmiana dynamiki wzrostu z uwzględnieniem płci i wieku (wskaźnik z-score)	1,75 (5,29)*	68	TAK p=0,008
	12 mies.		2,44 (6,03)*	68	TAK p=0,001

*wartość początkowa wynosiła -0,37;

Źródło: opracowanie własne

10.1.6. Badania diagnostyczne

10.1.6.1. Zmiana stężenia białka C-reaktywnego

W badaniu *IMAGINE 1*, w którym oceniano skuteczność adalimumabu, obserwowano zmianę stężenia białka C-reaktywnego po 1., 6., i 12. mies.. Redukcja stężenia CRP była najbardziej znacząca po 1. mies. w porównaniu z wartością początkową. W 6 mies. stężenie CRP wzrosło, a w 12. mies. ponownie zmniejszyło się o 62,63 mg/dl (mediana). Różnice między stężeniem CRP w każdym z tych okresów obserwacji w porównaniu z wartościami początkowymi były istotne statystycznie, co wskazuje na korzystny wpływ działania adalimumabu.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) względem wartości początkowych na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*) (populacja LOCF)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		IS
			Mediana zmiany (IQR) [%]	N	
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	1 mies.	Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych [mg/dl]	-74,59 (-89,43; -38,55)	92	TAK p<0,001
	6 mies.		-57,67 (-92,98; -1,92)	92	TAK p=0,002
	12 mies.		-62,63 (-93,07; 1,44)	92	TAK p=0,010

Źródło: opracowanie własne

10.2. Ocena bezpieczeństwa ADA na podstawie badania randomizowanego

Analiza bezpieczeństwa adalimumabu w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci została przeprowadzona na podstawie wyników badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012* i publikacja *NCT00409682*). W niniejszej części analizy nie uwzględniono wyników bezpieczeństwa z badania *REACH* (publikacja *Hyams 2007*), ponieważ istnieje rozbieżność pomiędzy okresami obserwacji, dla których przedstawiono wyniki. W badaniu *IMAGINE 1* chorzy w 1. mies. trwania badania byli randomizowani i poddani obserwacji trwającej 12 mies. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w tym badaniu dla 11 mies. (plus 70 dni po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku). Z kolei w badaniu *REACH* chorzy byli randomizowani w 10. tygodniu trwania badania, okres obserwacji wynosił 12,5 mies., w związku z czym w badaniu dla takiego okresu przedstawiono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Ponadto w badaniu *IMAGINE 1* nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa dla zdarzeń, które wystąpiły w pierwszej fazie badania, natomiast w badaniu *REACH* dane te podano dla fazy indukcyjnej i podtrzymującej łącznie.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółową analizę wyników bezpieczeństwa z badania *IMAGINE 1*.

10.2.1. Zgony

W badaniu *IMAGINE 1* w czasie 11 mies. (+70 dni) nie odnotowano żadnego zgonu.

Tabela 36.

Zgony na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (<i>Hyams 2012</i>)	11 mies.*	Zgony	0 (0,0)	93

*analizowane po 1 do 12 mies. plus 70 dni po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku;

Źródło: opracowanie własne

10.2.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *IMAGINE 1* zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 92,5% chorych (łącznie odnotowano 507 zdarzeń, z czego 111 miało przypuszczalny związek ze stosowaniem adalimumabu). Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu stanowiły 20,4%. Najczęściej obserwowano zakażenia – 60,2% , hematologiczne zdarzenia niepożądane – 9,7%, reakcje w miejscu podania leku – 9,7% oraz reakcje alergiczne – 6,5%. W analizowanym okresie obserwacji (11 mies.+70 dni) nie odnotowano wystąpienia chłoniaków ani nowotworów.

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.

Tabela 37.

Ocena bezpieczeństwa stosowania adalimumabu na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy		ADA		Pacjentolata=54,1 Liczba zdarzeń (Liczba zdarzeń/100 pacjentolat)
				n (%)	N	
<i>IMAGINE 1</i> (<i>Hyams 2012</i>)	11 mies.**	Zdarzenia niepożądane ogółem		86 (92,5)	93	507 (937,2)
		Zdarzenia niepożądane przypuszczalnie związane z lekiem (w ocenie badacza)		39 (41,9)	93	111 (205,2)
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu		19 (20,4)	93	27 (49,9)
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hematologiczne zdarzenia niepożądane	9 (9,7)	93	11 (20,3)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy		ADA		Pacjentolata=54,1 Liczba zdarzeń (Liczba zdarzeń/100 pacjentolat)
				n (%)	N	
		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ogółem	56 (60,2)	93	98 (181,1)
			Zakażenia oportunistyczne (z wykluczeniem gruźlicy)	1 (1,1)	93	1 (1,8)
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Chłoniaki	0 (0,0)	93	0
			Nowotwory	0 (0,0)	93	0
		Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	6 (6,5)	93	8 (14,8)
		Zaburzenia układu nerwowego	Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	93	0
		Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	93	0
		Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	4 (4,3)	93	5 (9,2)
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zespół toczniopodobny	0 (0,0)	93	0
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	9 (9,7)	93	25 (46,2)

** analizowane po 1 do 12 mies. plus 70 dni po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku;

Źródło: opracowanie własne

10.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 11 mies. (+70 dni) w badaniu *IMAGINE 1*, oceniającym bezpieczeństwo adalimumabu ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 23,7%, z czego 1,1% mógł być związane ze stosowanym leczeniem (w ocenie badacza). Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono ChLC – 12,9% chorych, ciężkie infekcje – 5,4% oraz niedokrwistość – 4,3%. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały wcale bądź występowały u znikomego odsetka chorych leczonych adalimumabem.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Ocena bezpieczeństwa stosowania adalimumabu na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012* i *NCT00409682*) – ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy		ADA		
				n (%)	N	
<i>IMAGINE 1</i> (<i>Hyams 2012</i> , <i>NCT00409682</i>)	11 mies.*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem**		22 (23,7)	93	
<i>IMAGINE 1</i> (<i>Hyams 2012</i>)		Ciężkie zdarzenia niepożądane co najmniej możliwie związane z lekiem (w ocenie badacza)***		1 (1,1)	93	
<i>IMAGINE 1</i> (<i>Hyams 2012</i>)		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ciężkie infekcje ogółem#		5 (5,4)	93
<i>IMAGINE 1</i> (<i>NCT00409682</i>)			Ropień w obrębie jamy brzusznej		1 (1,1)	93
			Ropień w okolicach odbytu		1 (1,1)	93
			Ropień gruczołu Bartholína		0 (0,0)	93
			Zapalenie żołądka i jelit		1 (1,1)	93
			Grypa H1N1		1 (1,1)	93
			Histoplazmoza rozsiana		1 (1,1)	93
			Szkarlatyna		0 (0,0)	93
			Ropień zęba		0 (0,0)	93
			Infekcja wirusowa		0 (0,0)	93
			Infekcja pałeczkami <i>Yersinia</i>		0 (0,0)	93
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		4 (4,3)	93
		Zaburzenia psychiczne	Choroba psychosomatyczna		1 (1,1)	93
		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ChLC		12 (12,9)	93
			IBD		0 (0,0)	93
	Ostre zapalenie trzustki		0 (0,0)	93		
	Niedrożność jelita cienkiego		1 (1,1)	93		
	Wyniki badań laboratoryjnych	Nieregularny rytm serca		0 (0,0)	93	
	Urazu, zatrucia i komplikacje proceduralne	Złamanie kości twarzy		0 (0,0)	93	

* analizowane po 1. do 12. mies. plus 70 dni po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku; **wynik jako liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat) = 24 (44,4) w okresie 54,1 pacjentolat; *** wynik jako liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat) = 1 (1,8) w okresie 54,1 pacjentolat; #ropień w obrębie jamy brzusznej, histoplazmoza rozsiana, zapalenie żołądka i jelit, ropień w okolicach odbytu, grypa H1N1; wynik jako liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/100 pacjentolat) = 5 (9,2) w okresie 54,1 pacjentolat;

Źródło: opracowanie własne

10.2.4. Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *IMAGINE 1* oceniano także inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych. Zdarzenia te odnotowano u 74,2% chorych, przy czym najczęściej występowały ból głowy – 17,2% chorych, ChLC – 11,8% chorych¹⁶, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności oraz gorączka – 10,8% chorych. Pozostałe zdarzenia występowały u mniej niż 10% chorych (i więcej niż 5% chorych).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Ocena bezpieczeństwa stosowania adalimumabu na podstawie badania *IMAGINE 1* (publikacja *NCT00409682*) – inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane (zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		
			n (%)	N	
<i>IMAGINE 1</i> (<i>NCT00409682</i>)	11 mies.*	Zdarzenia niepożądane ogółem (z wykluczeniem ciężkich)	69 (74,2)	93	
		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	9 (9,7)	93
			Zapalenie gardła	7 (7,5)	93
			Zapalenie gardła wywołane bakteriami typu <i>Streptococcus</i>	2 (2,15)	93
			Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (10,75)	93
			Zakażenie wirusowe	4 (4,3)	93
			Zakażenie wirusowe górnych dróg oddechowych	5 (5,4)	93
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	Brodawczak skóry	5 (5,4)	93
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	3 (3,23)	93
		Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	1 (1,1)	93
			Ból głowy	16 (17,2)	93
		Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	9 (9,7)	93
			Ból jamy ustnej i gardła	9 (9,7)	93
			Wodnisty wyciek z nosa	3 (3,2)	93
		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból w obrębie jamy brzusznej	9 (9,7)	93

¹⁶ Choroba Leśniowskiego-Crohna analizowana jako zdarzenie niepożądane

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy		ADA	
				n (%)	N
			Ból w nadbrzuszu	7 (7,5)	93
			ChLC	11 (11,8)	93
			Biegunka	8 (8,6)	93
			Nudności	10 (10,75)	93
			Wymioty	6 (6,45)	93
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	5 (5,4)	93
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	8 (8,6)	93
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	5 (5,4)	93
			Ból w miejscu podania	2 (2,15)	93
			Reakcja w miejscu podania	5 (5,4)	93
			Ból	5 (5,4)	93
			Gorączka	10 (10,75)	93
		Wyniki badań laboratoryjnych	Podwyższone stężenie ALT	2 (2,15)	93

** analizowane po 1. do 12 mies. plus 70 dni po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku;

Źródło: opracowanie własne

10.3. Ocena skuteczności ADA i INF na podstawie badań jednoramiennych, retrospektywnych

Ocena skuteczności na podstawie badań jednoramiennych, retrospektywnych w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- remisja w skali PCDAI;
- remisja w skali PGA;
- odpowiedź na leczenie w skali PCDAI;
- odpowiedź na leczenie w skali PGA;
- zmiana masy ciała i wzrostu.

Szczegółowa analiza wyników z badań jednoramiennych, retrospektywnych została przedstawiona poniżej.

10.3.1. Remisja w skali PCDAI

Remisję w skali PCDAI oceniano w 3 badaniach, przy czym w badaniu *Sinitsky 2010* oceniano skuteczność infliksymabu, a w pozostałych dwóch oceniano skuteczność adalimumabu. W definicjach punktów końcowych nie odnotowano znaczących różnic.

W badaniu *RESEAT* w 3. miesiącu remisję uzyskało 32% chorych. Z kolei w 6. miesiącu wyniki były najbardziej rozbieżne, co mogło być spowodowane nieznacznymi różnicami w definicjach punktu końcowego. W badaniach oceniających adalimumab odsetek chorych, u których uzyskano remisję wynosił 40% i 73,7%, natomiast w badaniu oceniającym infliksymab remisja wystąpiła u 69,2% chorych. Z kolei dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies. odsetek chorych z remisją był identyczny zarówno u chorych leczonych adalimumabem, jak i u chorych leczonych infliksymabem.

W przypadku remisji klinicznej wolnej od kortykosteroidów, skuteczność adalimumabu była najwyższa w 12 miesiącu okresu obserwacji, gdyż remisję osiągnęło wówczas 83,3% chorych, natomiast w 3. miesiącu i 6. miesiącu remisję osiągnęło odpowiednio 28,0% i 33,3% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 40.

Remisja w skali PCDAI na podstawie badań *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*), *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) i *Sinitsky 2010*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	n (%)	N
Remisja kliniczna ogółem					
RESEAT (Rosh 2009)	Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji i wynik w okresie obserwacji PCDAI \leq 10#	3 mies.	ADA	8 (32,0)	25
RESEAT (Rosh 2009)	Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji i wynik w okresie obserwacji PCDAI \leq 10#	6 mies.	ADA	6 (40,0)	15
Russell 2011 (Malik 2012)	Remisja kliniczna definiowana jako wynik w skali PCDAI \leq 10	6 mies.	ADA	14 (73,7)	19
Sinitsky 2010	Remisja definiowana jako wynik w skali PCDAI $<$ 15	6 mies.	INF	9 (69,2)	13
RESEAT (Rosh 2009)	Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji i wynik w okresie obserwacji PCDAI \leq 10#	12 mies.	ADA	10 (83,3)	12
Sinitsky 2010	Remisja definiowana jako wynik w skali PCDAI $<$ 15	12 mies.	INF	10 (83,3)	12
Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów					
RESEAT (Rosh 2009)	Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów* definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji i wynik w okresie obserwacji PCDAI \leq 10#	3 mies.	ADA	7 (28,0)	25
		6 mies.		5 (33,3)	15
		12 mies.		10 (83,3)	12

*spośród 19 chorych, dla których był dostępny wynik PCDAI na początku badania oraz w 6. miesiącu leczenia, remisja wystąpiła u 14 chorych (38,9);

dla chorych z PCDAI $>$ 30 w chwili podania pierwszej dawki adalimumabu;

*we wskazanym okresie nie stosowano prednizonu ani budezonidu;

Źródło: opracowanie własne

10.3.2. Remisja w skali PGA

Remisję w skali PGA oceniano w 2 badaniach dotyczących adalimumabu i dwóch dla infliksymabu. Definicje dotyczące ocenianych punktów końcowych są stosunkowo zbieżne. W 1 i 3 miesiącu obserwacji remisję w skali PGA odnotowano u odpowiednio 24,3 i 31,8% chorych stosujących ADA, natomiast w 6. miesiącu

odsetek ten wahał się od 42,9 do 58,2% oraz wynosił 35,7% u chorych stosujących INF. Zbieżne wyniki uzyskano w 12. miesiącu, a odsetek chorych stosujących ADA, który uzyskał remisję wynosił ok. 41-49%. U chorych stosujących INF w czasie 12 miesięcy całkowitą remisję ocenianą w skali PGA odnotowano u 36% chorych.

Remisję wolną od kortykosteroidów w 3. miesiącu uzyskało 21,9% chorych stosujących ADA. W kolejnych okresach obserwacji (6. i 12 miesiąc) odsetek ten był wyższy, od 27,3 do 42,4%. Wyjątek stanowiło badanie *Russell 2011*, w którym w 12. miesiącu remisję wolną od kortykosteroidów uzyskało 20,7% chorych.

W tym samym badaniu oceniano także brak remisji w 3., 6. i 12. miesiącu. Odsetek chorych, u których nie wystąpiła remisja wahał się w tych okresach od 17,2 do 25,7%.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Remisja w skali PGA na podstawie badań *Russell 2011* i *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) oraz *Malik 2011* i *Nobile 2014*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Lek	n (%)	N
Remisja ogółem					
<i>Russell 2011</i> *	Remisja definiowana przez PGA	1 mies.	ADA	17 (24,3)	70
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i> **	Remisja kliniczna definiowana jako poprawa aktywności łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną	3 mies.	ADA	21 (31,8)	66
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i> **	Remisja kliniczna definiowana jako poprawa aktywności łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną	6 mies.	ADA	18 (42,9)	42
<i>Russell 2011</i> *	Remisja definiowana przez PGA	6 mies.	ADA	32 (58,2)	55 [#]
<i>Malik 2011</i>	Remisja definiowana przez PGA	6 mies.	INF	10 (35,7)	28
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i> **	Remisja kliniczna definiowana jako poprawa aktywności łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną	12 mies.	ADA	16 (48,5)	33
<i>Russell 2011</i> *	Remisja definiowana przez PGA	12 mies.	ADA	12 (41,4)	29

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Lek	n (%)	N
<i>Nobile 2014</i>	Remisja (całkowita) definiowana przez PGA	12 mies.	INF	9 (36,0)	25
Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów					
<i>Russell 2011</i>	Remisja wolna od kortykosteroidów	1 mies.	ADA	4 (b/d) ^{##}	b/d
<i>RESEAT (Rosh 2009)**</i>	Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów*** definiowana jako poprawa aktywności łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną	3 mies.	ADA	14 (21,9)	64
<i>Russell 2011</i>	Remisja wolna od kortykosteroidów	6 mies.	ADA	15 (27,3)	55
<i>RESEAT (Rosh 2009)**</i>	Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów*** definiowana jako poprawa aktywności łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną	6 mies.	ADA	14 (33,3)	42
<i>RESEAT (Rosh 2009)**</i>	Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów*** definiowana jako poprawa aktywności łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną	12 mies.	ADA	14 (42,4)	33
<i>Russell 2011</i>	Remisja wolna od kortykosteroidów	12 mies.	ADA	6 (20,7)	29
Brak remisji					
<i>Russell 2011</i>	Brak remisji definiowanej przez PGA	1 mies.	ADA	18 (25,7)	70
		6 mies.	ADA	12 (21,8)	55
		12 mies.	ADA	5 (17,2)	29

*łącznie remisja wystąpiła u 43 z 70 chorych (61,4%) po mediana=0,2 lata (zakres 0,04-0,76) i po przyjęciu mediana=6 dawek ADA (zakres 2-23), jednak najwięcej wystąpień remisji miało miejsce między 1. a 6. miesiącem okresu obserwacji;

w publikacji *Malik 2012* wśród ocenianych 36 chorych u 28 stwierdzono remisję (77,8%)

**chorzy z nieaktywną chorobą w chwili podania pierwszej dawki adalimumabu zostali wykluczeni z analizy (9 chorych z oceny po 3 miesiącach, 6 chorych po 6 miesiącach, 4 chorych po 12 miesiącach);

***we wskazanym okresie nie stosowano prednizonu ani budezonidu;

##w badaniu nie przedstawiono odsetka chorych, w związku z czym nie przedstawiano odsetka również w analizie, ze względu na fakt, że brak jest informacji, ilu chorych nie stosowało steroidów bądź przerwało ich stosowanie w czasie leczenia.

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *RESEAT* i *Russell 2011* remisję w skali PGA oceniano także w podziale na podgrupy chorych w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania adalimumabu, jaki upłynął od rozpoznania choroby. Odsetek chorych, którzy uzyskali remisję w 3. miesiącu nie różnił się znacznie między grupami i w obu przypadkach wynosił niewiele ponad 30%. Znacząco korzystniejszy wynik uzyskali chorzy, którzy

rozpoczęli stosowanie adalimumabu w czasie do 2 lat od rozpoznania choroby, w 6. i 12. miesiącu okresu obserwacji, a w szczególności w 6 mies., gdyż wyniósł on ponad 70%, w porównaniu z 37% w grupie, która rozpoczęła leczenia w późniejszym okresie od rozpoznania.

W badaniu RESEAT dodatkowo oceniano remisję wolną od kortykosteroidów w zależności od czasu rozpoczęcia leczenia adalimumabem. W przypadku remisji wolnej od kortykosteroidów w 3. miesiącu okresu obserwacji, adalimumab okazał się nieznacznie skuteczniejszy u chorych, którzy zaczęli stosować lek co najmniej 2 lata po rozpoznaniu choroby. Z kolei w 6. miesiącu, zdecydowanie więcej korzyści odnieśli chorzy, którzy rozpoczęli przyjmowanie adalimumabu w czasie do 2 lat od rozpoznania choroby (57,1% w porównaniu z 28,6% w drugiej grupie). W 12. miesiącu odsetki chorych, którzy uzyskali remisję były bardzo zbliżone i wynosiły niewiele ponad 40%.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Remisja w skali PGA w podziale na grupy w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania adalimumabu od rozpoznania choroby na podstawie badań RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Russell 2011

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	ADA <2 lata		ADA ≥ 2 lata	
			n (%)#	N	n (%)#	N
Remisja ogółem						
RESEAT (Rosh 2009)	Remisja kliniczna definiowana jako poprawa aktywności łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną	3 mies.	4 (33,3)	12	17 (31,5)	54
		6 mies.	5 (71,4)	7	13 (37,1)	35
		12 mies.	4 (57,1)	7	12 (46,2)	26
Russell 2011	Remisja**	12 mies.	b/d	13***	b/d	57
Remisja wolna od kortykosteroidów						
RESEAT (Rosh 2009)	Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów* definiowana jako poprawa aktywności łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną	3 mies.	2 (16,7)	12	12 (23,1)	52
		6 mies.	4 (57,1)	7	10 (28,6)	35
		12 mies.	3 (42,9)	7	11 (42,3)	26

*we wskazanym okresie nie stosowano prednizonu ani budezonidu

** w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną remisję definiowano wg skali PGA

***w badaniu podano, że prawdopodobieństwo wystąpienia remisji w grupie, która rozpoczęło leczenie adalimumabem w czasie 2 lat od rozpoznania ChLC nie było wyższe w porównaniu z chorymi, którzy rozpoczęli leczenie adalimumabem w późniejszym okresie leczenia (p=0,53)

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Russell 2011* oceniano także remisję w zależności od jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych w czasie 12 miesięcy. Zdecydowanie wyższy odsetek chorych uzyskał remisję w przypadku równoczesnego stosowania leczenia towarzyszącego wraz z adalimumabem, w porównaniu do chorych, którzy stosowali jedynie adalimumab (odpowiednio 73,9% i 37,5%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej adalimumab i leki immunosupresyjne.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Remisja w podziale na grupy w zależności od stosowania leczenia towarzyszącego (leków immunosupresyjnych) na podstawie badania *Russell 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + leki immunosupresyjne		ADA		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>Russell 2011</i>	Remisja*	12 mies.	34 (73,9)	46	9 (37,5)	24	TAK p=0,003

* w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną remisję definiowano wg skali PGA;

Źródło: opracowanie własne

10.3.3. Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI

Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI oceniano na podstawie trzech badań jednoramiennych, z których jedno (badanie *Chouliaras 2010*) dotyczyło infliksymabu. Nie odnotowano znaczących różnic między definicjami odpowiedzi na leczenie, a oceny dokonywano po 2,3 (w przypadku infliksymabu) oraz 3., 6. i 12. mies. (w przypadku adalimumabu). W zbliżonym okresie obserwacji (2,3 mies. dla infliksymabu i 3 mies. dla adalimumabu) uzyskano podobny odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 85,7% i 84,0%). Dla pozostałych okresów (6 i 12 mies.) nie ma możliwości porównania tych dwóch leków, jednak należy podkreślić, że po 6 miesiącach leczenia odpowiedź kliniczna wystąpiła u wszystkich chorych a po

12 miesiącach u niemal wszystkich chorych (91,7%) leczonych adalimumabem. W badaniu *Russel 2011* istotną odpowiedź kliniczną uzyskano u ponad połowy chorych (59,5%).

W badaniu *RESEAT* oceniano ponadto odpowiedź na leczenie wolną od kortykosteroidów po 3., 6. i 12. miesiącach. Odsetek chorych, u których uzyskano taką odpowiedź zwiększał się wraz z czasem. Po 3 miesiącach u ponad połowy chorych (64%) wystąpiła odpowiedź na leczenie, a w 12. miesiącu odpowiedź odnotowano niemal u wszystkich chorych (91,7%).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI na podstawie badania *Chouliaras 2010*, *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) i *Russell 2011*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie ogółem					
<i>Chouliaras 2010</i>	Odpowiedź początkowa na leczenie definiowana jako PCDAI \leq 10 u chorych z początkową wartością PCDAI między 10 a 30 pkt lub jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji, u chorych z początkową wartością PCDAI > 30	2,3 mies.	INF	18 (85,7)	21
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji #	3 mies.	ADA	21 (84,0)	25
		6 mies.	ADA	15 (100,0)	15
		12 mies.	ADA	11 (91,7)	12
<i>Russell 2011</i>	Istotna odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 12,5	12 mies.	ADA	25 (59,5)	42
Odpowiedź na leczenie wolna od kortykosteroidów					
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	Odpowiedź kliniczna na leczenie wolna od kortykosteroidów* definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji #	3 mies.	ADA	16 (64,0)	25
		6 mies.	ADA	12 (80,0)	15
		12 mies.	ADA	11 (91,7)	12

#dla chorych z PCDAI >30 w chwili podania pierwszej dawki adalimumabu;

*we wskazanym okresie nie stosowano prednizonu ani budezonidu;

Źródło: opracowanie własne

10.3.4. Wynik w skali PCDAI

Wyniki w skali PCDAI oceniano w 5 badaniach jednoramiennych, z czego 2 dotyczyły infliksymabu, a 3 adalimumabu. Po 1 miesiącu wyniki w skali PCDAI oceniano w badaniach *Russell 2011*, *Hyams 2000* oraz *Lionetti 2003*, przy czym badania *Russell 2011* dotyczyło adalimumabu, a zmiana względem wartości początkowej była w nim najniższa. Prawdopodobnie spowodowane to jest faktem, że średni wynik w skali PCDAI z początku badania był niższy niż w badaniach oceniających infliksymab. Różnice między wartością początkową a wartością końcową w dwóch pozostałych badaniach oceniających infliksymab były istotne statystycznie, ze wskazaniem na lepszy wynik po 1 mies. leczenia.

Po ok. 3 miesiącach obserwacji najniższą zmianę wyniku w skali PCDAI zaobserwowano w czasie leczenia adalimumabem (na poziomie 10 punktów). Zmiany w punktacji w porównaniu z wartościami początkowymi różniły się dla infliksymabu (27,4 i 15,3 punktu), ale w obu przypadkach były istotne statystycznie.

W 6. miesiącu oceniano wynik w skali PCDAI w badaniach dotyczących adalimumabu oraz infliksymabu, a zmiana w punktacji względem wartości początkowych wahała się od 15 do 21,25 punktów w przypadku adalimumabu i 14,8 w przypadku infliksymabu. Najwyższa z wartości dotyczyła chorych, u których dane dostępne były zarówno w 6. jak i w 12. miesiącu. W badaniu *Rosh 2009* (zmiana o 15 punktów) nie podano informacji na temat istotności statystycznej, natomiast pozostałe zmiany w porównaniu z wartościami początkowymi dla tego okresu obserwacji określono jako istotne statystycznie.

W 12. miesiącu różnica między wartością początkową a wartością końcową dla chorych, u których dane były dostępne zarówno w 6., jak i w 12. miesiącu okresu obserwacji, była istotna statystycznie. Zmiana ta wskazuje na korzystne działanie adalimumabu.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Wynik w skali PCDAI na podstawie badań Russell 2011 (publikacja Malik 2012), Russell 2011, RESEAT (publikacja Rosh 2009), Hyams 2000, Lionetti 2003 i Sinitsky 2010

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	Wartość początkowa średnia (SD)	N	Wartość końcowa średnia (SD)	N	Zmiana względem wartości początkowej	IS
<i>Russell 2011</i>	Wynik w skali PCDAI	1 mies.	ADA	37,5 (7,5-65)*	48#	15,0 (0-45)*	42#	-22,5	b/d
<i>Lionetti 2003</i>		1 mies.	INF	41,2 (21,0)	22	16,2 (15,0)	22	-25,0	TAK p<0,01
<i>Hyams 2000</i>		1 mies.	INF	42,1 (13,7)	19	10,0 (5,6)	19	-32,1	TAK p<0,0001
<i>Lionetti 2003</i>		2,3 mies.	INF	41,2 (21,0)	22	13,8 (12,0)	22	-27,4	TAK p<0,01
<i>Hyams 2000</i>		2,8 mies.	INF	42,1 (13,7)	19	26,8 (16,4)	19	-15,3	TAK p<0,01
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>		3 mies.	ADA	25,0 (15,0)**	92	15,0 (13,0)	67	-10,0	b/d
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>		6 mies.	ADA	25,0 (7,5; 65)***	19	10,0 (0; 55)***	19	-15,0	TAK p=0,0001
		6 mies.##	ADA	27,5 (7,5; 65)	12	6,25 (0; 55)	12	-21,25	TAK p=0,001
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>		6 mies.	ADA	25,0 (15,0)**	92	10,0 (9,0)	44	-15,0	b/d
<i>Sinitsky 2010</i>		6 mies.	INF	31,1 (18-58)*	16	16,3 (0-33)*	16	-14,8	b/d
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>		12 mies.	ADA	25,0 (15,0)**	92	11,0 (12,0)	34	-14,0	b/d
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>		12 mies.##	ADA	27,5 (7,5; 65)	12	5,0 (0; 37,5)	12	-22,5	TAK p=0,0005

*mediana (zakres); **zakres=0-62,5, ***mediana (10. i 90. centyl);

 # na początku badania dla 48 chorych posiadano wyniki w skali PCDAI w tym: u 1 chorego (2,1%) była remisja, 16 chorych (33,3%) miało postać łagodną, 31 chorych (64,6%) postać umiarkowaną-ciężką, po 1 m-cu wśród 42 chorych: u 10 chorych (23,8%) wystąpiła remisja, 24 chorych (57,1%) miało łagodną postać choroby, 8 chorych (19,0%) postać umiarkowaną-ciężką;##w publikacji przedstawiono dla tego punktu końcowego, dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. Również inne dane, tj. mediana (zakres) na początku udziału w badaniu wynosiła 27,5 (7,5; 65) a po 6 miesiącach 6,25 (0; 55), p=0,001; chorzy, dla których wynik PCDAI był dostępny zarówno w 6., jak i 12. miesiącu
 Źródło: opracowanie własne

10.3.5. Odpowiedź na leczenie w skali PGA

Odpowiedź na leczenie w skali PGA oceniano w 2 badaniach dotyczących adalimumabu oraz dwóch dla infliksymabu. Definicje punktów końcowych w analizowanych badaniach były stosunkowo zbieżne. Odsetek chorych stosujących adalimumab, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, był podobny we wszystkich okresach obserwacji (w 3., 6. i 12 mies.) i wynosił od 65,2 do 71,4%. Natomiast odsetek chorych stosujących infliksymab, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w czasie 6 mies. wynosił 75%. Z kolei odsetek chorych stosujących adalimumab, u których odnotowano odpowiedź na leczenie bez remisji był niższy i wynosił od 20 do 50% (w 3., 6. i 12 mies.), przy czym najmniejsza liczba chorych uzyskała odpowiedź w 6. miesiącu okresu obserwacji. Wśród chorych stosujących infliksymab odsetek chorych, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie bez remisji w czasie 12 miesięcy wynosił 48%.

Stosunkowo wysokie odsetki odnotowano dla odpowiedzi na leczenie wolnej od kortykosteroidów. W 3., 6. i 12 mies. odpowiedź tę zaobserwowano odpowiednio u 50, 57,1 i 63,6% chorych.

W badaniu *Russell 2011* oceniano ponadto utratę odpowiedzi na leczenie w czasie terapii podtrzymującej. W czasie 4,8 mies. (mediana) odpowiedź utraciło 30% chorych. W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 46.

Odpowiedź na leczenie w skali PGA na podstawie badań *Russell 2011*, *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*), *Malik 2011* i *Nobile 2014*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie ogółem					
RESEAT (Rosh 2009)	Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną	3 mies.	ADA	43 (65,2)	66
Malik 2011	Odpowiedź kliniczna na leczenie	6 mies.	INF	21 (75,0)	28

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	n (%)	N
RESEAT (Rosh 2009)	Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną	6 mies.	ADA	30 (71,4)	42
RESEAT (Rosh 2009)	Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną	12 mies.	ADA	23 (69,7)	33
Odpowiedź na leczenie bez remisji					
Russell 2011	Odpowiedź na leczenie*, bez remisji	1 mies.	ADA	35 (50,0)	70
Russell 2011	Odpowiedź na leczenie*, bez remisji	6 mies.	ADA	11 (20,0)	55
Russell 2011	Odpowiedź na leczenie*, bez remisji	12 mies.	ADA	12 (41,4)	29
Nobile 2014	Odpowiedź na leczenie w skali PGA, bez remisji	12 mies.	INF	12 (48,0)	25
Odpowiedź kliniczna na leczenie wolna od kortykosteroidów					
RESEAT (Rosh 2009)	Odpowiedź kliniczna na leczenie wolna od kortykosteroidów*** definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną	3 mies.	ADA	32 (50,0)	64
		6 mies.	ADA	24 (57,1)	42
		12 mies.	ADA	21 (63,6)	33
Utrata odpowiedzi na leczenie					
Russell 2011	Utrata odpowiedzi na leczenie* w czasie terapii podtrzymującej	4,8 mies.#	ADA	15 (30,0)	50**

mediana 0,4 roku (zakres 0,1-1,2);

*w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną odpowiedź na leczenie definiowano wg skali PGA;

**spośród chorych, u których wystąpiła remisja bądź istotna odpowiedź kliniczna;

***we wskazanym okresie nie stosowano prednizonu ani budezonidu

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *RESEAT* oceniano odpowiedź kliniczną na leczenie w skali PGA w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania adalimumabu, jaki upłynął od rozpoznania choroby. Najkorzystniejsze wyniki osiągnęli chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie adalimumabu w czasie do 2 lat od rozpoznania (83,3% i 100% odpowiednio w 3. i 6. miesiącu obserwacji). W 12. miesiącu korzystniejsze wyniki odnotowano dla chorych, którzy rozpoczęli leczenie adalimumabem po co najmniej

2 lata od rozpoznania (73,1% w porównaniu z 57,1% dla chorych, którzy zaczęli wcześniej przyjmować adalimumab).

W tym samym badaniu oceniano także odpowiedź kliniczną wolną od kortykosteroidów, również w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania adalimumabu od rozpoznania choroby. W 3. miesiącu nie zaobserwowano różnic między grupami, a w 6. miesiącu większy odsetek chorych, którzy zaczęli stosować adalimumab w czasie do 2 lat od rozpoznania, uzyskał odpowiedź niż chorzy, którzy zaczęli stosować lek po co najmniej 2 lata od rozpoznania. Z kolei w 12. miesiącu tendencja ta zmieniła się na korzyść grupy, która rozpoczęła leczenia adalimumabem co najmniej po 2 latach od rozpoznania choroby.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Odpowiedź kliniczna na leczenie w skali PGA w podziale na grupy w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania adalimumabu od rozpoznania choroby na podstawie badania RESEAT (publikacja Rosh 2009)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	ADA <2 lata		ADA ≥ 2 lata	
			n (%)#	N	n (%)#	N
Odpowiedź na leczenie ogółem						
RESEAT (Rosh 2009)	Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną	3 mies.	10 (83,3)	12	33 (61,1)	54
		6 mies.	7 (100,0)	7	23 (65,7)	35
		12 mies.	4 (57,1)	7	19 (73,1)	26
Odpowiedź na leczenie wolna od kortykosteroidów						
RESEAT (Rosh 2009)	Odpowiedź kliniczna na leczenie wolna od kortykosteroidów* definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną	3 mies.	6 (50,0)	12	26 (50,0)	52
		6 mies.	5 (71,4)	7	19 (54,3)	35
		12 mies.	3 (42,9)	7	18 (69,2)	26

*we wskazanym okresie nie stosowano prednizonu ani budezonidu

Źródło: opracowanie własne

10.3.6. Zmiana masy ciała i wzrostu

Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu oceniana była w dwóch badaniach: *Russell 2011* oraz *Malik 2011*, przy czym pierwsze z nich dotyczyło adalimumabu, natomiast w drugim oceniano infliksymab. W przypadku zmiany

wskaźnika u chorych bez podziału na podgrupy, różnica między wartością początkową a wartością końcową w 6. miesiącu była istotna statystycznie zarówno w przypadku adalimumabu, jak i infliksymabu (przyjmuje się, że wyższy wskaźnik wskazuje na pozytywne działanie leku na rozwój). Wyniki te świadczą o porównywalnej skuteczności tych leków. Natomiast w 12. miesiącu znamienność statystyczną wykazano jedynie dla zmiany między wartością początkową a końcową dla infliksymabu.

Pozostałe wyniki dotyczą jedynie adalimumabu, a istotność statystyczną dla zmiany między wartością początkową a końcową odnotowano w przypadku chorych, u których wystąpiła remisja, chorych, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na infliksymab, u chorych stosujących prednizolon i niestosujących tego leku w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem. Ponadto, zmiana między wartościami początkowymi a końcowymi była znamienna statystycznie w grupie chorych stosujących leki immunosupresyjne w chwili włączenia do badania oraz u chorych w stadium I-III w skali Tannera¹⁷. Wartość końcowa we wszystkich przypadkach mierzona była w 6. miesiącu.

Tabela 48.

Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (HtSDS, ang. *height-standard deviation score*) na podstawie badania *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) i *Malik 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	Wartość początkowa mediana (10. i 90. centyl)	N	Wartość końcowa mediana (10. i 90. centyl)	N	IS
Chorzy ogółem								
<i>Russell 2011</i> (<i>Malik 2012</i>)	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,2 (-0,7; 0,2)	36	0,0 (-0,5; 0,8)	36*	TAK p=0,005**
<i>Malik 2011</i>		6 mies.	INF	-0,1 (-0,31; 0,16)	28	0,05 (-0,14; 0,45)	28	TAK p=0,006**
<i>Russell 2011</i> (<i>Malik 2012</i>)		12 mies.	ADA	-0,2 (-0,9; 0,7)	11	0,0 (-0,6; 0,7)	11	NIE p=0,10**
<i>Malik 2011</i>		12 mies.	INF	-0,1 (-0,31; 0,16)	28	0,12 (-0,43; 0,61)	25	TAK p=0,050**

¹⁷ Skala ta pozwala określić stopień dojrzałości płciowej dzieci, młodzieży i dorosłych na podstawie cech morfologicznych – budowy narządów płciowych i piersi [47]

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	Wartość początkowa mediana (10. i 90. centyl)	N	Wartość końcowa mediana (10. i 90. centyl)	N	IS
Chorzy, u których wystąpiła remisja								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,2 (-0,7; 0,2)	28	0,03 (-0,5; 0,8)	28	TAK p=0,007**
Chorzy, u których nie wystąpiła remisja								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,1 (-0,7; 0,1)	8	-0,3 (-0,8; 0,2)	8	NIE p=0,87**
Chorzy, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na infliksymab								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,3 (-0,9; 1,0)	11	0,3 (-0,5; 1,6)	11	TAK p=0,02**
Chorzy, którzy utracili odpowiedź na infliksymab								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,1 (-0,7; 1,0)	16	-0,1 (-0,8; 0,7)	16	NIE p=0,73**
Chorzy, którzy początkowo nie odpowiedzi na infliksymab								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,1 (-0,5; 0,1)	7	0,0 (-0,8; 0,2)	7	NIE p=0,93**
Chorzy stosujący prednizolon w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,4 (-0,8; 0,7)	15	-0,0 (-0,6; 1,6)	15	TAK p=0,04**
Chorzy niestosujący prednizolonu w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,1 (-0,9; 1,0)	21	0,1 (-0,8; 1,0)	21	TAK p=0,02**
Chorzy stosujący leki immunosupresyjne[#] w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,2 (-0,9; 1,0)	23	0,1 (-0,8; 1,3)	23	TAK p=0,03**
Chorzy niestosujący leków immunosupresyjnych[#] w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,1 (-0,8; 0,1)	13	-0,0 (-0,6; 1,6)	13	NIE p=0,12**
Chorzy w stadium I-III w skali Tannera								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,4 (-0,8; 0,6)	17	0,2 (-0,8; 1,3)	17	TAK p=0,02**
Chorzy w stadium IV-V w skali Tannera								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Zmiana HtSDS	6 mies.	ADA	-0,0 (-0,8; 0,2)	11	-0,0 (-0,2; 1,5)	11	NIE p=0,10**

* u 15 (41,7%) wystąpiło zjawisko doganiania wzrastania (ang. *catch-up growth*), mediana htSDS wynosiła na początku badania -0,3, po 6 mies. 0,3; u 6 chorych (16,7%) mediana htSDS wynosiła 0,0 przed rozpoczęciem leczenia i po zakończeniu leczenia; u 1 chorego (2,8%) mediana htSDS wynosiła na początku badania 0,1, po 6 mies. 0,0, u 14 chorych (38,9%) mediana htSDS wynosiła na początku badania -0,4, po 6 mies. -0,3;

**dane z badania;
tiopuryny lub metotreksat
Źródło: opracowanie własne

Prędkość wzrostu oceniano w dwóch badaniach: *Russell 2011* oraz *Malik 2011*, przy czym pierwsze z nich dotyczyło adalimumabu, natomiast w drugim oceniano infliksymab. W przypadku oceny prędkości wzrostu u chorych bez podziału na podgrupy, różnica między wartością początkową a wartością końcową w 6. miesiącu była istotna statystycznie zarówno w przypadku adalimumabu, jak i infliksymabu. Z kolei w 12. miesiącu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, w związku z czym można stwierdzić, że leki mają zbliżone działanie.

Istotną statystycznie różnicę wykazano także dla różnicy między wartością końcową a początkową w 6. miesiącu u chorych leczonych adalimumabem, u których wystąpiła remisja, u chorych niestosujących prednizolonu w chwili rozpoczęcia leczenia infliksymabem. Ponadto wykazano znamienne statystycznie różnicę między wartościami początkowymi a końcowymi, również w 6. miesiącu u chorych stosujących leki immunosupresyjne przed leczeniem infliksymabem i po rozpoczęciu leczenia tym lekiem, a także u chorych stosujących adalimumab w stadium I-III w skali Tannera.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Prędkość wzrostu na podstawie badania *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) i *Malik 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	Wartość początkowa mediana (10. i 90. Centyl) [cm/rok]	N	Wartość końcowa mediana (10. i 90. Centyl) [cm/rok]	N	IS
Chorzy ogółem								
<i>Russell 2011</i> (<i>Malik 2012</i>)	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	2,0 (0,0; 5,8)	36	4,0 (0,0; 11,2)	36	TAK p=0,02*
<i>Malik 2011</i>		6 mies.	INF	3,64 (0,4; 7,8)#	28	5,55 (2,1; 9,2)	28	TAK p=0,003*
<i>Russell 2011</i> (<i>Malik 2012</i>)		12 mies.	ADA	2,6 (0,0; 8,9)	11	4,2 (0,0; 10,3)	11	NIE p=0,30*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Lek	Wartość początkowa mediana (10. i 90. Centyl) [cm/rok]	N	Wartość końcowa mediana (10. i 90. Centyl) [cm/rok]	N	IS
<i>Malik 2011</i>		12 mies.	INF	3,64 (0,4; 7,8)#	25	5,2 (0,4; 9,0)	25	NIE p=0,4*
Chorzy, u których wystąpiła remisja								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	2,0 (0,0; 9,9)	28	5,1 (0,0; 14,1)	28	TAK p=0,03*
Chorzy, u których nie wystąpiła remisja								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	2,6 (0,3; 6,1)	8	1,5 (0,0; 4,5)	8	NIE p=0,36*
Chorzy, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na infliksymab								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	0,2 (0,0; 8,6)	11	5,3 (0,0; 14,1)	11	NIE p=0,058*
Chorzy stosujący prednizolon w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	1,4 (0,0; 9,9)	15	4,0 (0,0; 14,1)	15	NIE p=0,22*
Chorzy niestosujący prednizolonu w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem/infliksymabem**								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	2,7 (0,0; 8,6)	21	4,0 (0,0; 12,0)	21	NIE p=0,28*
<i>Malik 2011</i>			INF	3,7 (0,6; 6,5)	13	6,4 (2,2; 9,3)	13	TAK p=0,04*
Chorzy stosujący leki immunosupresyjne*** w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem / przed i po leczeniu infliksymabem								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	2,0 (0,0; 9,9)	23	5,1 (0,0; 12,1)	23	NIE p=0,23*
<i>Malik 2011</i>		6 mies.	INF	2,7 (0,0; 8,2)	12	7,1 (1,4; 14,1)	12	TAK p=0,01*
Chorzy niestosujący leków immunosupresyjnych** w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem / przed i po leczeniu infliksymabem								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	2,0 (0,0; 5,6)	13	3,0 (0,0; 14,1)	13	NIE p=0,32*
<i>Malik 2011</i>		6 mies.	INF	3,3 (1,6; 7,7)	7	3,7 (0,4; 7,2)	7	NIE*
Chorzy w stadium I-III w skali Tannera								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	2,0 (0,2; 8,8)	17	5,3 (0,1; 14,1)	17	TAK p=0,03*
Chorzy w stadium IV-V w skali Tannera								
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Prędkość wzrostu	6 mies.	ADA	0,0 (0,0; 8,6)	11	2,0 (0,0; 13,6)	11	NIE p=0,34*

*dane z badania;

**w badaniu *Malik 2011* prednizolonu nie stosowano również przed rozpoczęciem leczenia INF;

***tiopuryny lub metotreksat w badaniu *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*); metotreksat w badaniu *Malik 2011*;

#dane z tabeli, w tekście publikacji przedstawiono informacje o zakresie od 0,4 do 7,9

Źródło: opracowanie własne

10.4. Ocena bezpieczeństwa ADA na podstawie badań jednoramiennych, retrospektywnych

Analiza bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie badań jednoramiennych, retrospektywnych w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży została przeprowadzona na podstawie 2 publikacji RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Russell 2011.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań jednoramiennych, retrospektywnych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.4.1. Zgony

W badaniach jednoramiennych RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Russell 2011 badających bezpieczeństwo adalimumabu oceniano częstość występowania zgonów. W badaniu Russell 2011 odnotowano w okresie 12 miesięcy wystąpiły 2 zgony (2,8%). Były one spowodowane posocznicą związaną z cewnikiem centralnym żylnym, która doprowadziła do szoku septycznego. Z kolei w badaniu RESEAT nie wystąpił żaden zgon.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Zgony na podstawie badań RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Russell 2011

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
RESEAT (Rosh 2009)	12 mies.	Zgony	0 (0,0)	115
Russell 2011			2 (2,8)*	72

*spowodowane posocznicą związaną z cewnikiem centralnym żylnym prowadzącą do szoku septycznego u chorych wymagających żywienia pozajelitowego w warunkach domowych oraz którzy otrzymali liczne terapie immunosupresyjne;

Źródło: opracowanie własne

10.4.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *RESEAT* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie 12 miesięcy. W tym czasie najczęstszym zdarzeniem był zabieg chirurgiczny (9,6% chorych), z czego 6,1% chorym usunięto jelito ze względu na czynną postać ChLC. Ponadto do 3 miesiąca badania hospitalizowano 11,9% chorych, od 3 do 6 miesiąca 9,8%, a w ostatnim okresie badania (6-12 miesięcy) 15,8% chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Zdarzenia niepożądane na podstawie badania *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy		ADA	
				n (%)	N
RESEAT (Rosh 2009)	12 mies.	Infekcje i infestacje	Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)	115
			Powikłania infekcyjne ogółem	2 (1,7)	115
			Leczone zapalenie zatok prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	115
			Niedrożność okrężnicy wraz z ropniem*	1 (0,9)	115
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	115
			Procedury medyczne i chirurgiczne	Zabieg chirurgiczny ogółem	11 (9,6)
	Usunięcie jelita spowodowane czynną postacią ChLC	7 (6,1)		115	
	0-3 mies.	Procedury medyczne i chirurgiczne	Zabieg chirurgiczny ogółem	5 (4,3)	115
			Usunięcie jelita	2 (1,7)	115
			Dekolostomia	2 (1,7)	115
			Biopsja płuca**	1 (0,9)	115
	3-6 mies.	Procedury medyczne i chirurgiczne	Zabieg chirurgiczny ogółem	5 (4,3)	115
			Umieszczenie setonu	1 (0,9)	115
			Usunięcie jelita [#]	4 (3,5)	115
			Zabieg chirurgiczny	1 (0,9)	115

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy		ADA	
				n (%)	N
			ogółem		
			Usunięcie jelita##	1 (0,9)	115
	0-3 mies.	Hospitalizacja		10 (11,9)	84
	3-6 mies.			5 (9,8)	51
	6-12 mies.			6 (15,8)	38

*u chorego, u którego nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki leku, po usunięciu prawej części jelita grubego po 10 tygodniach leczenia;

**biopsja potwierdziła zajęcie płuc przez ChLC;

#u 2 chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki leku; u 1 chorego, u którego stwierdzono utratę odpowiedzi na leczenie

##u 1 chorego, u którego stwierdzono utratę odpowiedzi

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Russell 2011* częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniano w czasie 12 miesięcy. Do najczęściej występujących należał ból w miejscu wlewu – 41,7% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5,6% chorych. Pozostałe zaburzenia występowały z bardzo niską częstotliwością bądź nie odnotowano ich u żadnego z chorych.

Poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 52.
Zdarzenia niepożądane podstawie badania *Russell 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA	
			n (%)	N
<i>Russell 2011</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane	12 mies.	4 (5,6)	72
	Zakażenie <i>Clostridium Difficile</i> o ciężkim nasileniu wymagające hospitalizacji	12 mies.	1 (1,4)	72
	Ropień w okolicy stomii**	12 mies.	1 (1,4)	72
	Ból w miejscu wlewu***	12 mies.	30 (41,7)	72
	Pogorszające się zapalenie okrężnicy#	12 mies.	2 (2,8)	72
	Neutropenia i limfopenia#	12 mies.	2 (2,8)	72
	Wieloukładowy rozstrój (duszność, zmęczenie, zapalenie stawów)#	12 mies.	1 (1,4)	72
	Przejściowa utrata wzroku#	12 mies.	1 (1,4)	72
	Nudności wraz z bólem#	12 mies.	1 (1,4)	72
	Choroba wirusowa dróg oddechowych#	12 mies.	1 (1,4)	72
	Krwawienie z błony śluzowej stomii#	12 mies.	1 (1,4)	72

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA	
			n (%)	N
	Wysypka [#]	12 mies.	1 (1,4)	72
	Zanokcica [#]	12 mies.	1 (1,4)	72

**wraz z towarzyszącymi przetokami, wymagający przedłużonej hospitalizacji;

***żaden chory pomimo odczuwanego bólu nie przerwał leczenia;

niegroźne zdarzenia niepożądane niezwiązane z bólem w miejscu wlewu, łącznie u 11 chorych (15,7%);

zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, łącznie u 8 chorych (11,4%), u 4 chorych (50,0%) prowadzące do trwałego przerwania leczenia;

Źródło: opracowanie własne

11. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Uzupełniająca analizę bezpieczeństwa opracowano na podstawie 6 dokumentów, z których:

- 3 dotyczyły adalimumabu: *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* [8], oraz dokumenty wydane przez FDA w 2013 r. [68] i URPLWMIPB w 2008 r. [82];
- 2 dotyczyły infliksymabu: *Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®* [9] i dokument wydany przez FDA w 2009 r. [69]).

11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych

11.1.1. Adalimumab

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są:

- zakażenia (w tym zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok);
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk);
- bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF działają na układ immunologiczny i ich

stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira®, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B oraz rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Na ogół, typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz o nieznanym częstości działania niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu [8].

Tabela 53.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	bardzo często
	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹	niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	często
	chłoniak*, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	niezbyt często
	białaczka	rzadko
	chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy ¹ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹	częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	bardzo często
	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	często
	samoistna plamica małopłytkowa	niezbyt często
	pancytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, alergię (w tym alergia sezonowa)	często
	sarkoidoza ¹	niezbyt często
	anafilaksja ¹	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia lipidów	bardzo często
	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	często
Zaburzenia psychiczne	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	często
	udar mózgu ¹ , drżenia mięśniowe, neuropatia	niezbyt często
	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina- Barrégo) ¹	rzadko
Zaburzenia oka	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	często
	podwójne widzenie	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	często
	głuchota, szumy uszne	niezbyt często
Zaburzenia serca	tachykardia	często
	zawał mięśnia sercowego ¹ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	niezbyt często
	zatrzymanie akcji serca	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwaki	często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	astma, duszność, kaszel	często
	zator tętnicy płucnej ¹ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹	niezbyt często
	zwłóknienie płuc ¹	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha, nudności i wymioty	bardzo często
	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	często
	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	niezbyt często
	perforacja jelita ¹	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo często
	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	często
	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹	niezbyt często
	niewydolność wątroby ¹	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	bardzo często
	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹ , świąd	często
	poty nocne, blizna	niezbyt często
	rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , obrzęk naczyńioruchowy ¹ , zapalenie naczyń skóry ¹	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe	bardzo często
	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	często
	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	niezbyt często
	zespół toczniopodobny ¹	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	często
	oddawanie moczu w nocy	niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	bardzo często
	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹	często
	zapalenie	niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	zaburzenia gojenia	często

* działanie niepożądane zgłaszane także z badań kontynuacyjnych metodą otwartej próby

¹ działanie niepożądane zgłaszane także z doniesień spontanicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [8]

Tabela 54.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania adalimumabu

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
Zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> otrzymujący leki z grupy inhibitorów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia, a zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń, w związku z czym chorych należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym, aby wykluczyć ewentualne zakażenia, w tym gruźlicę przed leczeniem produktem Humira®, podczas leczenia i po jego ukończeniu ; eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne; leczenia produktem Humira® nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu jego opanowania; u chorych narażonych na gruźlicę i chorych, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem; chorych, u których w czasie leczenia produktem Humira® wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie; jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira® należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia; lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając użycie produktu Humira® u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.
Poważne zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> u chorych otrzymujących produkt Humira® zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis; do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.
Gruźlica	<ul style="list-style-type: none"> u chorych otrzymujących produkt Humira® informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira® wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego; u wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie RTG klatki piersiowej). Zaleca się odnotowanie

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla chorego. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych lub chorych z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira®;</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira®, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira®, należy również rozważyć u chorych z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia; • mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych produktem Humira® wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu Humira® ponownie rozwinęła się gruźlica; • chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy w czasie leczenia produktem Humira® lub po jego zakończeniu.
<p>Inne zakażenia oportunistyczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych otrzymujących produkt Humira® obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących leki z grupy inhibitorów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów; • u chorych, u których wystąpią takie objawy, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira®. U tych chorych rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.
<p>Reaktywacja zapalenia wątroby typu B</p>	<ul style="list-style-type: none"> • u przewlekłych nosicieli wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. <i>hepatitis B virus</i>) otrzymujących inhibitor TNF, w tym produkt Humira®, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu; • przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira®, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV; • u chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu w leczeniu WZW B; • nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów czynnego zakażenia HBV; • brak jest wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z inhibitorami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV; • u chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz odpowiedniego leczenia podtrzymującego.
<p>Zaburzenia neurologiczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie inhibitorów TNF, w tym produktu Humira®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych OUN, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo; • należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie produktu Humira® u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.
<p>Reakcje alergiczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira® rzadko obserwowano w badaniach klinicznych; • podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>związane z przyjmowaniem produktu Humira®;</p> <ul style="list-style-type: none"> informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu Humira®. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira® i rozpocząć właściwe leczenie.
<p>Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne</p>	<ul style="list-style-type: none"> W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy inhibitorów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy inhibitorów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko; po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych lekami z grupy inhibitorów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u chorych z RZS z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka; przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych produktem z grupy inhibitorów TNF; po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy inhibitorów TNF (rozpoczęcie leczenia nie później niż w 18. r.ż.), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy inhibitorów TNF; po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki niezłośliwego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z tych chłoniaków podczas stosowania produktu Humira® wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira®; nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych produktem Humira®; nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie produktem Humira® po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie produktu Humira® u tych chorych; wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira®; u chorych leczonych inhibitorami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla; w rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu, u chorych z POChP o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u chorych leczonych infliksymabem w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek inhibitora TNF u chorych z POChP oraz u chorych – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone; na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (np., chorych z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub chorych z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
	zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.
Reakcje hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> w rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem inhibitorów TNF. Podczas stosowania produktu Humira® zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony krwi i układu krwionośnego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia); wszystkim chorym stosującym produkt Humira® należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira® u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.
Szczepienia	<ul style="list-style-type: none"> Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych chorych z RZS, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących produkt Humira®. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira® przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Chorzy leczeni produktem Humira® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.
Zastoinowa niewydolność serca	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu klinicznym innego inhibitora TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca; u chorych otrzymujących produkt Humira® informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira® u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira® jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca; należy przerwać leczenie produktem Humira® u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiły pogorszenie istniejących objawów.
Zjawiska autoimmunizacyjne	<ul style="list-style-type: none"> leczenie produktem Humira® może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira® na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira® u chorego wystąpiły objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira®; poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym inhibitorem TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi inhibitorami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą; nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi inhibitorami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.
Operacje chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych produktem Humira® jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu; chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira®, należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie; doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u chorych otrzymujących produkt Humira® jest ograniczone.
Niedrożność	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
jelita cienkiego	obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego; <ul style="list-style-type: none"> Dostępne dane wskazują, że produkt Humira® nie pogarsza zwężeń ani ich nie powoduje

Źródło: opracowanie własne na podstawie [8]

11.1.2. Infliksymab

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% chorych przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Remicade®, należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczeniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz o nieznanym częstości działania niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu [8].

Tabela 55.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Remicade®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)	bardzo często
	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	często
	gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza)	niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka	rzadko
	czerniak, chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych chorych z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla	częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.	często
	małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	niezbyt często
	agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	często
	reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczną	niezbyt często
	wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna	rzadko
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	często
	amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość	niezbyt często
	apatia	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	często
	napad padaczkowy, neuropatia	niezbyt często
	poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wielogniskowa neuropatia ruchowa)	rzadko
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek	często
	zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień	niezbyt często
	wewnętrzne zapalenie oka	rzadko
	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	częstość nieznana
Zaburzenia serca	tachykardia, kołatania serca	często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	niezbyt często
	sinica, wysięk osierdziowy	rzadko
	niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	często
	niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	niezbyt często
	niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	bardzo często
	zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	często
	obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	niezbyt często
	śródmiażdżowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha, nudności	bardzo często
	krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przłykowy, zaparcie	często
	perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	bardzo często
	zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego	często
	autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka	niezbyt często
	niewydolność wątroby	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	często
	wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.	niezbyt często
	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność	rzadko
	nasilenie objawów zapalenia skóro-mięśniowego	częstość nieznana

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zakażenie układu moczowego	często
	odmiedniczkowe zapalenie nerek, oddawanie moczu w nocy	niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zapalenie pochwy	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje związane z infuzją, ból	bardzo często
	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	często
	zaburzenia procesów gojenia	niezbyt często
	zmiany ziarniniakowe	rzadko
Badania diagnostyczne	dodatnie autoprzeciwciała	niezbyt często
	nieprawidłowy układ dopełniacza	rzadko

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remicade*® [9]

Profil bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży

Przeprowadzono również analizę profilu bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży m.in. z ChLC na podstawie wyników badania *REACH*. Zaobserwowano w nim częstsze występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych u dzieci z ChLC względem chorych dorosłych. Zostały one wymienione poniżej w kolejności od najrzadziej do najrzadziej występującego [9]:

- niedokrwistość;
- krew w stolcu;
- leukopenia;
- zaczerwienienie twarzy;
- zakażenia wirusowe;
- neutropenia;
- złamania kości;
- zakażenia bakteryjne;
- reakcje alergiczne dróg oddechowych.

Ponadto wśród dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniu *REACH* zgłaszano: infekcje (w tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła oraz ropień

– jako najczęstszy ciężki przypadek infekcji), jak również reakcje związane z infuzją (nie zgłoszono reakcji ciężkich) oraz obecność przeciwciał przeciwko infliksymabowi [9].

Przedstawiono również ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infliksymabem w populacji dziecięcej, zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Raportowano tu m.in.: chłoniaki T-komórkowe wątroby i śledziony, przejściowe zaburzenia enzymów wątrobowych, zespoły toczniopodobne i obecność autoprzeciwciał [9].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W poniższej tabeli zebrano ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności dotyczące stosowanie infliksymabu, przedstawione w ChPL Remicade® [9].

Tabela 56

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania infliksymabu

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzja infliksymabu wiąże się z wystąpieniem ostrych reakcji, w tym wstrząsu anafilaktycznego oraz reakcji nadwrażliwości typu późnego. • Reakcje te mogą się rozwinąć w czasie trwania infuzji (należy wtedy natychmiast przerwać infuzję) lub kilka godzin po infuzji. • Aby zapobiec tym reakcjom przed infuzją podaje się leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i/lub paracetamol.
	<ul style="list-style-type: none"> • Wytworzenie się przeciwciał przeciwko infliksymabowi, zwiększa częstość reakcji związanych z infuzją oraz skraca się czas odpowiedzi na leczenie. • Aby zapobiec tym reakcjom, podaje się jednocześnie immunomodulatory (przy czym przerwanie leczenia immunosupresyjnego przed rozpoczęciem leczenia lub podczas leczenia infliksymabem, zwiększa ryzyko powstania przeciwciał). • Gdy wystąpi poważna reakcja, należy podać leczenie objawowe oraz zaprzestać podawania infliksymabu.
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko reakcji późnych wzrasta w przypadku wydłużenia odstępów pomiędzy kolejnymi infuzjami infliksymabu.
Zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia (w tym gruźlica), mogą wystąpić przed leczeniem infliksymabem, w trakcie i po jego zakończeniu (nawet do 6 mies. – jest to czas przez jaki jest on eliminowany z organizmu). • W przypadku objawów poważnych zakażeń lub posocznicy należy przerwać terapię infliksymabem. • Chorzy leczeni infliksymabem są bardziej podatni na ciężkie zakażenia: gruźlicze, bakteryjne (w tym posocznicę, zapalenia płuc), inwazyjne zakażenia grzybicze (w tym aspergilozę, kandydozę, pneumocystozę, histoplazmozę, kokcydioidomykozę lub blastomykozę), zakażenia wirusowe i inne zakażenia oportunistyczne.

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> Najczęściej występującą postacią gruźlicy była guźlica pozapłucna lub prosówkowa. Przed rozpoczęciem terapii infliksymabem należy zbadać każdego chorego w kierunku występowania gruźlicy, a rozpoznanie czynnej gruźlicy uniemożliwia rozpoczęcie tej terapii. Natomiast gruźlica utajona musi wiązać się z rozpoczęciem profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego. Jeżeli stwierdzono inwazyjne zakażenia grzybicze należy zastosować przeciwgrzybiczą terapię empiryczną. U chorych z ChLC z ostrymi, ropnymi przetokami zabronione jest rozpoczęcie terapii infliksymabem, do czasu wykluczenia obecności źródła ewentualnej infekcji (głównie ropnia).
Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie infliksymabu u chorych, będących długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, wiązało się ze wznową wirusowego zapalenia wątroby typu B (co prowadziło nawet do zgonów). Dlatego też przed rozpoczęciem terapii infliksymabem konieczne jest wykonanie badań w kierunku zakażeń HBV. W przypadku wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B w czasie terapii infliksymabem, należy zaprzestać jej dalszego stosowania oraz rozpocząć leczenie przeciwwirusowe i właściwe leczenie wspomagające (brak jest danych dotyczących jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych oraz inhibitorów TNF-α).
Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> Jeżeli w trakcie leczenia infliksymabem wystąpi żółtaczką i/lub aktywność ALAT $\geq 5x$ większą niż górna granica normy, należy zaprzestać dalszego leczenia i wykonać dokładne badania diagnostyczne.
Równoczesne podawanie innych leków biologicznych	<ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się podawania infliksymabu z innymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.
Szczepienia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się równoczesnego z leczeniem infliksymabem podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.
Zjawiska autoimmunizacyjne	<ul style="list-style-type: none"> Jeżeli pojawiły się objawy wskazujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzono przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy zaprzestać podawania infliksymabu.
Przypadki neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i/lub radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF w przypadku występujących wcześniej lub aktualnie objawów zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem terapii infliksymabem. W przypadku, gdy te zaburzenia rozwiną się w czasie leczenia, należy rozważyć zaprzestanie prowadzenia dalszej terapii.
Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne	<ul style="list-style-type: none"> Przyjmowanie inhibitorów TNF-α może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych (w tym chłoniaków i białaczki). Zaleca się zachowanie ostrożności w rozważaniu ewentualnego rozpoczęcia leczenia infliksymabem u chorych o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów (nałogowych palaczy, z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub aktywnym, z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych). Z uwagi na niezbadane dotąd ryzyko rozwoju raka u chorych (leczonych infliksymabem) z nowo zdiagnozowaną dysplazją, ryzyko i korzyść dla każdego chorego muszą być dokładnie ocenione. Należy wziąć pod uwagę zaprzestanie dalszego leczenia.

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
Niewydolność serca	<ul style="list-style-type: none"> Należy zachować ostrożność w podawaniu infliksymabu chorym z umiarkowaną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Chorych należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia.
Reakcje hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> Obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. U chorych z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymabem.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> U chorych na ChLC brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane sugerują, że infliksymab nie pogarsza i nie powoduje wystąpienia zwężenia jelita.
Specjalne grupy chorych	<p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zakażenia u dzieci występowały częściej niż u chorych dorosłych. Wskazane jest, aby dzieci przed rozpoczęciem stosowania infliksymabu otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przyjmowanie inhibitorów TNF-α może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych (w tym chłoniaków i innych rzadkich nowotworów związanych z immunosupresją). W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. U chorych z ChLC lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, leczonych czynnikami hamującymi TNF (w tym infliksymabem) po wprowadzeniu na rynek obserwowano rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony. Chorzy Ci otrzymywali infliksymab razem z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną, dlatego też należy rozważyć ewentualny związek pomiędzy takim schematem leczenia a występowaniem powyższego nowotworu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u chorych leczonych infliksymabem.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remicade*® [9]

11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach *FDA i URPLWMIPB*

11.2.1. Adalimumab

Zgodnie z dokumentem wydanym przez FDA w 2013 roku, chorzy leczeni adalimumabem, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń o ciężkim nasileniu, które mogą być przyczyną hospitalizacji lub zgonu. Większość chorych, u których takie zakażenia występowały, jednocześnie przyjmowała inne leki immunosupresyjne, m.in. metotreksat lub kortykosteroidy. Należy przerwać leczenie adalimumabem, jeśli u chorego wystąpiła posocznica bądź zakażenie o ciężkim nasileniu.

Wśród zgłaszanych zakażeń o ciężkim nasileniu były m.in. aktywna postać gruźlicy, (w tym reaktywacja gruźlicy utajonej), inwazyjne zakażenia grzybicze, wirusowe, bakteryjne oraz inne zakażenia oportunistyczne.

Ponadto zgłaszano występowanie chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach kończących się zgonem, u dzieci i młodzieży stosujących inhibitory TNF, w tym także adalimumab. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki. Nowotwory pojawiały się 30 dni (mediana) po ukończeniu terapii. Większość tych chorych stosowała jednocześnie leki immunosupresyjne.

Co więcej, odnotowano także przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego po wprowadzeniu adalimumabu do obrotu u chorych stosujących inhibitory TNF, w tym adalimumab. Przypadki te miały bardzo agresywny przebieg i kończyły się zgonem. Większość z nich pojawiła się u chorych z ChLC oraz wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, u młodzieży i u młodych dorosłych chorych. Niemal wszyscy z tych chorych otrzymali azatioprynę lub merkaptopurynę wraz z inhibitorem TNF. Nie określono, czy występowanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego związane jest jedynie ze stosowaniem inhibitorów TNF, czy z ze stosowaniem inhibitorów TNF wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi.

URPLWMIPB w 2008 roku wydał dokument, który jest zgodny z danymi przedstawionymi powyżej. W dokumencie tym powołano się na dane od firmy Abbott, zgodnie z którymi od 2002 roku (do czasu powstania dokumentu) odnotowano wystąpienie 3 przypadków chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych stosujących adalimumab.

11.2.2. Infliksymab

Zgodnie z dokumentem FDA z 2009 r. chorzy leczeni infliksymabem są narażeni na zwiększone ryzyko zakażeń o ciężkim nasileniu, które mogą być przyczyną hospitalizacji a nawet zgonu. Większość chorych, u których takie zakażenia wystąpiły, jednocześnie przyjmowała leki immunosupresyjne, np. metotreksat bądź

kortykosteroidy. W przypadku wystąpienia zakażenia o ciężkim nasileniu bądź posocznicy należy przerwać leczenie infliksymabem.

Do zgłaszanych zakażeń zaliczono m.in. aktywną postać gruźlicy (w tym reaktywację gruźlicy utajonej), inwazyjne zakażenia grzybicze, wirusowe, bakteryjne oraz inne zakażenia oportunistyczne.

Ponadto po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu u chorych stosujących inhibitory TNF, w tym infliksymab, odnotowano także przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Przypadki te miały bardzo agresywny przebieg i kończyły się zgonem. Wszystkie z nich pojawiły się u chorych z ChLC oraz wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, a większość z nich u młodzieży i u młodych mężczyzn. Istotnym jest, że wszyscy ci chorzy otrzymali jednocześnie z infliksymabem azatioprynę lub merkaptopurynę.

11.3. Podsumowanie wyników skuteczności

11.3.1. Ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna

Ocena skuteczności adalimumabu w ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci została przeprowadzona na podstawie 1 badania jednoramiennego, retrospektywnego (badanie *Rosenbach 2010* [78]). Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 17,3 m-ca (mediana).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy skuteczności stosowania adalimumabu oceniono według zaleceń GRADE [15].

Badanie *Rosenbach 2010* to badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym dane zbierane były retrospektywnie. Z badania nie utracono chorych i mimo, że nie odnotowano również żadnych poważnych ograniczeń, jakość danych z tego badania ze względu na jego metodykę (badanie obserwacyjne) oceniono jako niską. Należy podkreślić, że w badaniu uczestniczyła stosunkowo niewielka liczba chorych stanowiących populację docelową niniejszej analizy, tj. dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (n=8), jednak ze względu na to, że jest to jedyne zidentyfikowane badanie dotyczące ciężkiej postaci ChLC, postanowiono je włączyć do analizy.

Waga złożonego punktu końcowego, jakim jest ocena ogólnego stanu zdrowia chorego, została określona jako krytyczna, gdyż jest to punkt końcowy istotny pod względem klinicznym i jest najbardziej miarodajnym wyznacznikiem skuteczności leku dla chorego. Waga pozostałych punktów końcowych została określona jako wysoka, gdyż wskazują one na złagodzenie objawów choroby, co bezpośrednio przekłada się na lepsze jego samopoczucie. Ze względu na fakt, że chorobę Leśniowskiego-Crohna można leczyć jedynie objawowo, złagodzenie objawów należy uznać za kluczowe działanie leku.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania dla infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży chorych na ciężką, czynną postać ChLC spełniającego kryteria włączenia w III etapie wyszukiwania.

W wyniku analizy danych z badania *Rosenbach 2010* wykazano, że adalimumab w populacji docelowej w okresie obserwacji wynoszącym 17,3 miesiąca spowodował znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawę ogólnego samopoczucia i znaczny przyrost masy ciała u 35,7% chorych. Z kolei słabe samopoczucie stwierdzono u takiego samego odsetka chorych.

Odpowiedź na leczenie oceniana była w tym badaniu za pomocą skali HB. Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 62,5% chorych a odpowiedź częściową u 25% chorych.

Ocenie poddano również zmiany występujące w czasie 17,3 miesiąca w zakresie masy ciała i wzrostu. Wskazano na niedostateczny przyrost masy ciała lub jej znaczną utratę (powyżej 10%) u 71,4% uczestników badania. Z kolei ocena zmiany wskaźnika z-score dla wagi wykazała, że wskaźnik ten istotnie statystycznie poprawił się w stosunku do wartości początkowej. Wskaźnik z-score dla wzrostu również uległ poprawie w stosunku do wartości początkowej, przy czym zmiana ta nie była znamienne statystycznie.

Przeprowadzono również ocenę chorych pod względem wyników badań diagnostycznych w czasie 17,3 miesiąca. Wykazano znamienne statystycznie redukcję stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowej, znamienne statystycznie wzrost stężenia hemoglobiny do wartości prawidłowych, jak również wzrost stężenia albumin, przy czym zmiana ta nie była istotna statystycznie.

11.3.2. Umiarkowana-ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna

Ocena skuteczności adalimumabu i infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC została przeprowadzona na podstawie 2 badań randomizowanych, z których wykorzystano pojedyncze ramiona (badania *IMAGINE 1* i *REACH*) oraz 8 badań (9 publikacji) jednoramiennych, retrospektywnych (badania dotyczące ADA: *Russell 2011* wraz z publikacją *Malik 2012* oraz badanie *RESEAT*;

badania dotyczące INF: *Chouliaras 2010, Hyams 2000, Malik 2011, Lionetti 2003* oraz *Sinitsky 2010 i Nobile 2014*).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniono według zaleceń GRADE [15].

Jakość danych z badania *IMAGINE 1* oceniono jako wysokiej jakości. Jest to badanie o wysokiej wiarygodności, gdyż jest to badanie randomizowane, w fazie leczenia podtrzymującego również podwójnie zaślepienie. Ponadto w publikacji przedstawiono opis utraty chorych z badania. Co więcej nie zidentyfikowano poważnych ograniczeń związanych z kwalifikacją chorych do badania, jak również sposobem raportowania wyników. Z kolei badanie *REACH* jest badaniem randomizowanym, niezaślepieniem. Nie przedstawiono w nim opisu metody randomizacji. Przedstawiono natomiast dane dotyczące utraty chorych z badania oraz informację o analizie wyników w populacji ITT, przy czym nie podano sposobu jej definiowania. Jakość danych z badania *REACH* jest zatem słabsza niż z badania *IMAGINE 1*, w związku z czym określono ją jako średnią.

Jakość danych z badań jednoramiennych dla adalimumabu i infliksymabu oceniono jako niską, ponieważ nie zidentyfikowano poważnych ograniczeń związanych z metodyką badania i obniżenie oceny do bardzo niskiej nie miałoby uzasadnienia.

Waga takich punktów końcowych, jak jakość życia oraz remisja choroby została określona jako krytyczna, ponieważ są one punktami końcowymi istotnymi klinicznie i bezpośrednio wpływają na samopoczucie chorego. Pozostałe punkty końcowe mają wagę wysoką, ponieważ odzwierciedlają stopień złagodzenia objawów, co z kolei jest głównym wyznacznikiem skuteczności leczenia ChLC.

Na podstawie badań randomizowanych zestawiono wyniki dla dwóch punktów końcowych (remisja i odpowiedź kliniczna w skali PCDAI), dzięki którym możliwe było porównanie terapii adalimumabem i infliksymabem.

Zgodnie z tym zestawieniem wykazano, że w badaniu *IMAGINE 1* odnotowano znacznie wyższe odsetki chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną w podgrupie

chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukującą adalimumabem w 1 mies. leczenia i nie byli uprzednio poddani terapii z zastosowaniem infliksymabu (dotyczy to oceny po 6 i 12 miesiącach). W czasie 12 mies. odsetek chorych leczonych adalimumabem, u których odnotowano remisję kliniczną w tak zdefiniowanej podgrupie wyniósł 46,5%. Dla porównania, remisję kliniczną u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną infliksymabem w 10. tygodniu leczenia i nie byli wcześniej leczeni tymi lekiem ani innymi inhibitorami TNF uzyskano u 55,8% chorych w czasie 12,5 mies. Różnica w odsetku chorych, którzy uzyskali odpowiedź wynosi poniżej 10%, co świadczy o zbliżonej skuteczności obu leków.

W przypadku oceny odpowiedzi klinicznej analiza danych z badania *IMAGINE 1* przeprowadzona wśród chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukującą w 1. mies. wykazała wyższe odsetki chorych, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie w podgrupach chorych wcześniej nieleczonych infliksymabem (odpowiednio 74,4% i 58,1% w czasie 6 i 12 mies.). Dla porównania, w czasie 12,5. mies. odpowiedź kliniczna wystąpiła u 63,5% chorych stosujących infliksymab, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną w 10 tyg., nieleczonych wcześniej infliksymabem ani innymi lekami anty-TNF. Wynik ten jest zatem zbliżony do wyniku dla adalimumabu w 12. mies. (różnica w odsetkach wynosi niecałe 6%), co świadczy o podobnej skuteczności adalimumabu i infliksymabu.

Dodatkowo oceniono punkty końcowe, które odnoszą się jedynie do adalimumabu. Na podstawie tej analizy wykazano, że:

- terapia z zastosowaniem adalimumabu wpływa korzystnie na poprawę jakości życia chorych (ocena na podstawie wyniku kwestionariusza IMPACT III). Poprawę jakości życia chorych wykazano zarówno po 6, jak i 12 mies. obserwacji;
- w czasie 6 mies. remisję kliniczną na podstawie wyniku PCDAI uzyskano u 38,7% a w czasie 12 mies. u 33,3% chorych leczonych adalimumabem. Analiza wyników w podziale ze względu na wcześniejszą terapię infliksymabem wykazała korzystniejsze wyniki w podgrupie chorych, którzy nie

byli nim wcześniej leczeni (16,7% vs 56,9% po 6 mies. oraz 19,0% vs 45,1% po 12 mies.).

- na podstawie badania *IMAGINE 1* dokonano również oceny remisji klinicznej definiowanej wynikiem CDAI. Po 6 i 12 mies. terapii adalimumabem stwierdzono ją u odpowiednio 46,8% oraz 37,1% chorych. Z kolei remisję kliniczną wolną od kortykosteroidów odnotowano w czasie 6 mies. u 33,3% chorych a wolną od leków immunomodulujących w czasie 12 mies. u 16,7% chorych;
- odpowiedź kliniczną ocenianą za pomocą PCDAI uzyskano w czasie 6 mies. u 59,1% chorych, a po 12 mies. u 41,9% chorych leczonych adalimumabem.
 - korzystniejsze wyniki uzyskano w obydwu okresach obserwacji w podgrupach chorych nie poddanych wcześniejszej terapii INF (odpowiednio 68,6% i 54,9% w czasie 6 i 12 mies.).
- w badaniu *IMAGINE 1* przeprowadzono również analizę w podgrupach, z której wynika, że nie ma znacznych różnic w odsetkach chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie ze względu na płeć, wiek oraz wyjściową masę ciała i wyjściowe stężenie CRP. Zaobserwowano natomiast, że wyższe odsetki chorych z odpowiedzią kliniczną odnotowano w grupie chorych, u których:
 - czas trwania choroby wynosił poniżej 3 lat (48,3% vs 22,9% w grupie, w której czas trwania choroby wynosił powyżej 3 lat);
 - choroba była zlokalizowana w jelicie cienkim lub jelicie cienkim i grubym (odpowiednio 45,5%, 41,7% vs 25,0% w grupie, w której choroba zlokalizowana w jelicie grubym).
- w czasie 12 mies. u 40% chorych leczonych adalimumabem wykazano remisję przetok, a u 40% chorych stwierdzono również redukcję liczby drożnych przetok o co najmniej 50%;
- po 6 i 12 mies. terapii adalimumabem znamiennej statystycznie poprawie uległa dynamika wzrostu z uwzględnieniem płci i wieku mierzona wskaźnikiem z-score;
- odnotowano także korzystny wpływ adalimumabu na zmianę stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowych, szczególnie w czasie

pierwszego mies., ale również w czasie 6 i 12 mies. (w każdym z okresów obserwacji zmiana względem wartości początkowych była znamienne statystycznie).

Podobnie jak w przypadku badań randomizowanych, także w przypadku retrospektywnych badań jednoramiennych możliwe było porównanie adalimumabu i infliksymabu na podstawie niektórych wspólnych punktów końcowych.

Na podstawie badań dotyczących oceny skuteczności adalimumabu wykazano, że w czasie 3 i 6 miesięcy remisję kliniczną definiowaną jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥ 15 punktów w okresie obserwacji i wynik w okresie obserwacji PCDAI ≤ 10 wykazano u odpowiednio 32,0% i 40,0% chorych. Z kolei w innym badaniu dla ADA, remisję kliniczną definiowaną jako wynik w skali PCDAI ≤ 10 zaobserwowano u 73,7% chorych. Natomiast w przypadku infliksymabu wykazano, że w czasie 6 miesięcy odsetek chorych, u których odnotowano remisję kliniczną definiowaną jako wynik PCDAI poniżej 15 wyniósł 69,2%. Rozbieżności w wynikach mogą być spowodowane różnym sposobem definiowania remisji. Jednak wartości są dość zbliżone.

W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy odsetek chorych leczonych adalimumabem, u których wykazano remisję kliniczną wyniósł 83,3%. Należy podkreślić, że w tym samym okresie obserwacji odsetek chorych leczonych infliksymabem, u których wykazano remisję kliniczną również wyniósł 83,3%. Wyniki te świadczą o bardzo zbliżonej skuteczności obu leków.

Co więcej, w czasie 3 miesięcy odpowiedź kliniczną na leczenie w skali PCDAI odnotowano u 84,0% chorych poddanych terapii adalimumabem, natomiast w przypadku infliksymabu w czasie 2,3 miesiąca odpowiedź początkowa na leczenie w skali PCDAI została stwierdzona u 85,7% chorych, co przemawia za podobną skutecznością tych leków.

Analiza zmian w wyniku PCDAI względem wartości początkowych wykazała, że w czasie 1 miesiąca stosowania adalimumabu wynik uległ redukcji o 22,5 punktu

(brak informacji o istotności statystycznej zmiany, mimo poprawy wyniku). Z kolei w przypadku infliksymabu wykazano znamiennej statystycznie redukcję wyniku (w jednym z badań o 25 pkt. a w drugim o 32,1 pkt.).

W odniesieniu do chorych leczonych adalimumabem w czasie 3 miesięcy wykazano redukcję wyniku w skali PCDAI (brak informacji o istotności statystycznej zmiany, jednak należy podkreślić, że wynik uległ poprawie). Znamiennej statystycznie redukcję wyniku w skali PCDAI stwierdzono natomiast u chorych leczonych infliksymabem w czasie 2,3 i 2,8 m-ca.

Z kolei w czasie 6 miesięcy u chorych leczonych ADA odnotowano znamiennej statystycznie różnicę w odniesieniu do redukcji wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowej (od 15 do 21,25 punktu). Natomiast u chorych poddanych terapii infliksymabem uzyskano w czasie 6 miesięcy redukcję wyniku o 14,8 punktu (wyniki były zbliżone do tych dla adalimumabu, przy czym nie były dla nich dostępne dane o ich istotności statystycznej). Powyższe wyniki odnoszące się do zmiany w skali PCDAI świadczą o podobnej skuteczności infliksymabu i adalimumabu.

W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy wykazano znamiennej statystycznie redukcję wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowej w przypadku adalimumabu. Nie odnaleziono wyników dla infliksymabu dla tego okresu obserwacji.

Ocena zmiany wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (HtSDS) w populacji ogólnej leczonej adalimumabem wykazała istotną statystycznie poprawę w czasie 6 miesięcy, natomiast dla infliksymabu w czasie 6 i 12 miesięcy. Skuteczność obu leków również w przypadku tego punktu można uznać za zbliżoną. Pozostałe punkty końcowe odnoszące się do HtSDS analizowane w podgrupach dotyczą jedynie adalimumabu, dlatego znajdują się w dalszej części podsumowania.

Na podstawie badań jednoramiennych przeprowadzono również analizę zmian dotyczących masy ciała i wzrostu. W populacji ogółem w czasie 6 miesięcy stwierdzono znamiennej statystycznie poprawę prędkości wzrostu zarówno dla adalimumabu, jak i infliksymabu. Mimo poprawy wyniku, nie stwierdzono natomiast

istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowych w czasie 12 miesięcy dla żadnego z leków.

Analiza w podgrupach w 6. miesiącu przeprowadzona dla chorych leczonych infliksymabem wykazała istotną statystycznie poprawę prędkości wzrostu bez względu na stosowanie przez chorych leków immunosupresyjnych przed i po leczeniu infliksymabem. Dla tego samego punktu końcowego w przypadku adalimumabu, wynik nie był istotny statystycznie, jednak należy podkreślić, że wynik uległ poprawie. Podobne wyniki uzyskano w przypadku chorych niestosujących prednizolonu w chwili rozpoczęcia leczenia: wynik dla infliksymabu okazał się istotny statystycznie, natomiast dla adalimumabu wynik uległ poprawie, jednak nie wykazano dla niego znamienności statystycznej.

Analiza w podgrupach przeprowadzona dla chorych leczonych adalimumabem wykazała znamiennej statystycznie poprawę wyniku w czasie 6 miesięcy u chorych, u których wystąpiła remisja choroby oraz u chorych w stadium od I do III w skali Tannera. Nie odnaleziono analogicznych punktów końcowych z odpowiednim okresem obserwacji dla infliksymabu.

Pozostałych punktów końcowych dla adalimumabu w analizowanych retrospektywnych badaniach jednoramiennych nie można było zestawić z punktami końcowymi dla infliksymabu. Podsumowanie wyników dotyczących wyłącznie skuteczności adalimumabu znajduje się poniżej.

Wykazano, że odsetki chorych leczonych adalimumabem, u których odnotowano remisję kliniczną wolną od kortykosteroidów, wyniosły w czasie 3, 6 i 12 miesięcy odpowiednio 28,0%, 33,3% i 83,3%.

Remisję kliniczną oceniano również w skali PGA. Wykazano, że odsetek chorych stosujących ADA, u których uzyskano remisję ogółem wzrósł z 24,3% w 1. miesiącu do 42,9-58,2% w czasie 6 miesięcy. Dla 6 miesięcznego okresu obserwacji u chorych stosujących INF wynosił on 35,7%. W czasie 12 miesięcy wyniósł od 41,4% do 48,5%, w zależności od badania u chorych leczonych adalimumabem. U chorych

stosujących infliksymab w czasie 12 miesięcy remisja kliniczna oceniana w skali PGA nastąpiła u 36% chorych. Z kolei odsetek chorych (stosujących adalimumab), u których wykazano remisję wolną od kortykosteroidów wzrósł z 21,9% w czasie 3 miesięcy do 27,3%-33,3% (w zależności od badania) w czasie 6 miesięcy, natomiast w czasie 12 miesięcy w jednym z badań wyniósł on 42,4%, podczas gdy w drugim jedynie 20,7%. Ocena remisji klinicznej i remisji w podgrupach wyodrębnionych ze względu na czas stosowania adalimumabu od momentu rozpoznania choroby wykazała, że korzystniejsze wyniki uzyskiwali ci z chorych, u których czas ten wynosił mniej niż 2 lata. Z kolei w odniesieniu do remisji wolnej od kortykosteroidów w 3. miesiącu wyższe odsetki chorych wykazano w grupie ADA stosowanym przez okres co najmniej 2 lat, w 3 miesiącu w grupie ADA stosowanym poniżej 2 lat, a w czasie 12 miesięcy wyniki były niemal takie same (w obydwu grupach około 42,0%). Ocenie poddano również odsetki chorych, u których stwierdzono remisję w zależności od jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych. Znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję choroby stwierdzono w grupie stosujących adalimumab w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi w porównaniu z grupą chorych poddanych terapii tylko adalimumabem (73,9% vs 37,5%; $p=0,003$).

Odpowiedź na leczenie była oceniana w skali PCDAI oraz w skali PGA. U chorych poddanych terapii ADA w czasie 6 miesięcy u wszystkich stwierdzono odpowiedź kliniczną na leczenie w skali PCDAI, a w czasie 12 miesięcy odsetek ten wyniósł 91,7%. Istotną odpowiedź kliniczną w czasie 12 miesięcy uzyskało natomiast 59,5% chorych. Analizie poddano również odpowiedź na leczenie wolną od kortykosteroidów. Odsetek chorych, u których ją stwierdzono wzrósł z 64,0% w czasie 3 miesięcy, do 80,0% w czasie 6 miesięcy i 91,7% w czasie 12 miesięcy.

Ocena odpowiedzi na leczenie dokonana została także w skali PGA. W badaniach dotyczących adalimumabu wykazano, że odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź kliniczną na leczenie w czasie 3 miesięcy wyniósł 65,2%, w czasie 6 miesięcy 71,4%, a w czasie 12 miesięcy – 69,7%. Natomiast odsetek chorych stosujących infliksymab, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w czasie 6 mies.

wynosił 75%. U chorych stosujących adalimumab odpowiedź na leczenie bez remisji w czasie 1 miesiąca wykazano u 50,0% chorych, w czasie 6 miesięcy u 20,0% chorych, a po 12 miesiącach u 41,4% chorych. Odpowiedź na leczenie bez remisji w czasie 12 miesięcy uzyskano u 48% chorych stosujących infliksymab. Przeprowadzono także ocenę odpowiedzi klinicznej na leczenie wolnej od kortykosteroidów u chorych stosujących adalimumab. Odsetki chorych, u których uzyskano taką odpowiedź wyniosły odpowiednio w czasie 3, 6 i 12 miesięcy 50,0%, 57,1% i 63,6%. W czasie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie utraciło 30,0% chorych.

W ramach oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie przeprowadzono analizę w podziale na grupy wyodrębnione ze względu na czas stosowania adalimumabu od momentu rozpoznania choroby. Odpowiedź na leczenie w czasie 3 i 6 miesięcy stwierdzono u wyższego odsetka chorych z grupy przyjmującej adalimumab przez okres krótszy niż 2 lata. Z kolei w czasie 12 miesięcy odpowiedź kliniczną na leczenie uzyskało więcej chorych z grupy poddanej terapii adalimumabem przez okres powyżej 2 lat. W przypadku odpowiedzi klinicznej wolnej od kortykosteroidów nie wykazano różnic pomiędzy grupami w czasie 3 miesięcy, następnie w czasie 6 miesięcy lepsze wyniki uzyskano w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem przez okres poniżej 2 lat, natomiast w czasie 12 miesięcy obserwacji korzystniejsze wyniki odnotowano w grupie chorych przyjmujących adalimumab powyżej 2 lat.

Ocena zmiany wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (HtSDS) w podgrupach wskazuje na istotną statystycznie poprawę wyniku w grupie chorych leczonych adalimumabem w czasie 6 miesięcy, u których wystąpiła remisja choroby. Istotną statystycznie poprawę wyniku w czasie 6 miesięcy uzyskano również w przypadku chorych, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na infliksymab, u chorych bez względu na stosowanie prednizolonu w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem, u chorych stosujących leki immunosupresyjne w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem oraz u chorych w stadium od I do III w skali Tannera.

11.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

11.4.1. Ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży została przeprowadzona na podstawie 1 badania jednoramiennego, retrospektywnego (badanie *Rosenbach 2010* [78]).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy skuteczności stosowania adalimumabu oceniono według zaleceń GRADE [15]. Szczegóły oceny jakości danych z badania przedstawiono w rozdziale 11.3.1.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych została określona jako krytyczna.

Wyniki badania *Rosenbach 2010* świadczą o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa adalimumabu w populacji docelowej. W okresie obserwacji wynoszącym 17,3 miesiąca (mediana) u żadnego z uczestników badania nie stwierdzono wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym m.in. reakcji anafilaktycznych, reakcji nadwrażliwości i bólu w miejscu iniekcji. Nie odnotowano żadnych powikłań dermatologicznych, neurologicznych oraz infekcyjnych.

11.4.2. Umiarkowana-ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC została przeprowadzona na podstawie 1 badania randomizowanego, z którego wykorzystano wyniki dla jednego ramienia (badanie *IMAGINE 1*) oraz 2 badań jednoramiennych, retrospektywnych (badanie *Russell 2011* oraz badanie *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*)).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania adalimumabu oceniono według zaleceń GRADE [15]. Szczegóły oceny jakości danych z badania przedstawiono w rozdziale 11.3.2.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych została określona jako krytyczna.

W badaniu randomizowanym *IMAGINE 1* nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu w czasie trwania badania. Zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 92,5% chorych. Spośród 507 zdarzeń, 111 miało przypuszczalny związek ze stosowaniem adalimumabu. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu odnotowano u 20,4% chorych. Najczęściej raportowano zakażenia (60,2%). Pozostałe zdarzenia nie wystąpiły u więcej niż 10% chorych. Należy podkreślić, że w analizowanym okresie obserwacji (11 mies. + 70 dni) nie odnotowano wystąpienia chłoniaków ani nowotworów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 23,7% chorych, z czego w ocenie badacza jedynie 1,1% mógł być związany ze stosowanym leczeniem. Wśród zdarzeń innych niż ciężkie, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych najczęstszy był ból głowy, który stwierdzono u 17,2% chorych. Łącznie zdarzenia te wystąpiły u 74,2% chorych.

W wyniku analizy danych z badania jednoramiennego wykazano, że najczęściej raportowanym w okresie obserwacji zdarzeniem niepożądanym był ból w miejscu wlewu (41,7%). Należy podkreślić, że żaden z chorych, którzy go doświadczyli nie przerwał leczenia adalimumabem. Zdarzeniami, które stwierdzano stosunkowo często w czasie 12 miesięcy, były zabiegi chirurgiczne ogółem (9,6%) oraz usunięcie jelita spowodowane czynną postacią ChLC (6,1%) oraz hospitalizacje, które najczęściej odbywały się w okresie od 6 do 12 miesiąca (15,8%).

Istotnym jest, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u chorych stosunkowo rzadko (5,6%), częstość występowania pozostałych zdarzeń (m.in. infekcji i infestacji oraz nowotworów) była bardzo niska, a zgony stwierdzono tylko w jednym z 2 badań u 2,8% chorych, przy czym spowodowane one były posocznicą.

Podsumowując, adalimumab cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że we włączonych badaniach nie analizowano działań niepożądanych a jedynie zdarzenia niepożądane, dla których (zgodnie z definicją) nie wskazano związku ze stosowaną interwencją.

11.5. Wnioski końcowe

Adalimumab można uznać za lek skuteczny w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią ChLC. Znaczny odsetek chorych odpowiada na leczenie, a ponadto poprawia się także ich samopoczucie. Co więcej, leczenie adalimumabem korzystnie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych oraz masę i wzrost ciała, co z kolei przekłada się na bardziej prawidłowy rozwój dzieci i młodzieży z ChLC.

Skuteczność adalimumabu wykazano również u chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej ChLC. Zaobserwowano, że największe korzyści z terapii adalimumabem chorzy odnoszą w przypadkach, gdy leczenie zostaje podjęte stosunkowo szybko tj. w czasie do 2 lat od rozpoznania choroby. Korzyści z leczenia adalimumabem widoczne są także w przypadku uzyskiwania przez chorych odpowiedzi na leczenie, a także poprawy w zakresie dynamiki wzrostu i masy ciała. Ponadto można uznać, że adalimumab wykazuje zbliżoną skuteczność do infliksymabu. Wyniki uzyskiwane dla tych leków nie różnią się znacząco.

Wyniki bezpieczeństwa adalimumabu zarówno w populacji chorych na ciężką, czynną postać ChLC, jak i chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać choroby świadczą o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa adalimumabu. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była relatywnie niska, a poszczególne zdarzenia raportowane były najczęściej u pojedynczych chorych. Należy podkreślić, że we włączonych badaniach nie analizowano działań niepożądanych a jedynie zdarzenia niepożądane, dla których (zgodnie z definicją) nie wskazano związku ze stosowaną interwencją. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych wskazanych w dokumentach wykorzystanych do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa jako występujących co najmniej często. Odnotowano jednak przypadki zakażeń o ciężkim nasileniu, niekiedy prowadzących do zgonu. Takie same dane odnaleziono także w odniesieniu do infliksymabu. Pojawiały się również przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, jednak nie ma pewności, czy jego występowanie związane jest jedynie ze stosowaniem inhibitorów TNF, czy ze stosowaniem inhibitorów TNF wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi. Należy zatem podkreślić, że zarówno adalimumab, jak i infliksymab powodują podobne zagrożenia.

Z wyżej opisanych wniosków wynika, że zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Humira® w praktyce klinicznej i rozpoczęcie jego finansowania w populacji dzieci i młodzieży chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo ze względu na dostępność dowodów naukowych dla postaci choroby od umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć poszerzenie populacji docelowej o postać umiarkowaną.

12. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono publikacji umożliwiających wykonanie porównania bezpośredniego adalimumabu względem infliksymabu;
- zestawienie wyników badań dotyczących adalimumabu i infliksymabu było możliwe tylko w odniesieniu do niewielkiej liczby punktów końcowych;
- do części badań włączano dzieci poniżej 6 r.ż. (badanie *Sinitsky 2010*, badanie *Rosenbach 2010*);
- prędkość wzrostu w 6. miesiącu okresu obserwacji była oceniana w badaniu *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) w grupie chorych stosujących leki immunosupresyjne w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem, natomiast w badaniu *Malik 2011* w grupie chorych stosujących leki immunosupresyjne przed i po rozpoczęciu leczenia infliksymabem. Brak jest danych, czy w badaniu *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) chorzy nadal stosowali leki immunosupresyjne. Analogiczne ograniczenie zidentyfikowano w przypadku chorych niestosujących leków immunosupresyjnych. W pierwszym z badań oceniano skuteczność adalimumabu, natomiast w drugim skuteczność infliksymabu;
- w badaniu *Chouliaras 2010* część chorych mogła mieć niską aktywność choroby, jednak na podstawie publikacji nie jest możliwe stwierdzenie ilu to było chorych (do badania włączano chorych z PCDAI powyżej 10); jedynie w dyskusji przedstawiono dane, zgodnie z którymi PCDAI u 14 chorych mieściło się w zakresie 10-30 (14 chorych), a u 5 chorych wynosiło powyżej 30 punktów;
- w badaniu *Hyams 2000* zakres wieku wynosił od 9 do 19 lat, w związku z czym najprawdopodobniej niewielki odsetek uczestników stanowili chorzy powyżej 18 r.ż.;
- w badaniu *Lionetti 2003* część chorych mogła mieć w okresie podtrzymującym dłuższe przerwy niż 8 tyg. (maksymalne przerwy wynosiły 12 tyg.)

- w badaniu *Malik 2012* wzięli udział chorzy z różnymi postaciami ChLC (PCDAI mediana 25,0; zakres: 7,5, 65,0);
- w badaniu *REACH* (publikacja *Hyams 2007*) oceniano odpowiedź kliniczną w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli w 10 tyg. leczenia indukcyjnego, natomiast w badaniu *IMAGINE 1* analizowano wyniki dotyczące odpowiedzi klinicznej w podgrupie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na terapię indukcyjną po 4 tyg.;
- w badaniu *RESEAT* wzięły udział dzieci i młodzież z ChLC w różnych stopniach nasilenia, z czego postać umiarkowana i ciężka w skali PGA stanowiło 64,1% chorych. Nie wszystkie wyniki podane zostały jedynie dla postaci umiarkowanej do ciężkiej;
- w badaniu *Rosenbach 2010* uczestniczyło 3 chorych powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych w wieku poniżej 6 r.ż. (w części wyników uwzględniono również tych chorych);
- w badaniu *Russell 2011* i *Malik 2012* u części chorych stosowano adalimumab w dawce 24 mg/m²;
- w badaniu *Russell 2011* w wynikach dotyczących bezpieczeństwa uwzględniono dwóch chorych bez ChLC;
- w badaniu *Russell 2011* wyniki PCDAI dostępne dla 48 chorych, z czego do badania włączono 1 chorego z remisją i 16 z łagodną postacią choroby;
- w badaniu *Sinitsky 2009* wzięli udział chorzy z wynikiem w skali PCDAI w zakresie 17,5 -57,5 punktów (mediana 31,3 punktów), co oznacza, że część chorych miała postać łagodną choroby;
- w badaniu *Nobile 2014* nie określono nasilenia choroby za pomocą skali PCDAI, jednak z opisu wyników w badaniu wynika, że uczestniczyli też chorzy na ciężką postać choroby;
- w niektórych przypadkach brak dokładnych i wyczerpujących opisów punktów końcowych skutkujący brakiem możliwości jednoznacznego wskazania sposobu analizowania i definicji punktu końcowego).

13. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia adalimumabem dzieci i młodzieży chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo, z uwagi na fakt, iż dla chorych na ciężką postać choroby odnaleziono jedynie 1 badanie jednoramienne, analizę przeprowadzono dodatkowo również dla chorych na umiarkowaną do ciężkiej, czynną postać choroby. Z uwagi na brak badań dotyczących terapii infliksymabem, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, na podstawie których możliwe byłoby wykonanie klasycznego porównania bezpośredniego, jak również porównania pośredniego, analiza porównawcza została przeprowadzona na zasadzie zestawienia ze sobą wyników z pojedynczych ramion badań randomizowanych i badań jednoramiennych dla adalimumabu z odpowiadającymi im badaniami dotyczącymi terapii infliksymabem. Podejście takie stanowiło jedyną możliwość porównania ze sobą tych dwóch interwencji, przy czym należy pamiętać o ograniczonej wiarygodności wyników i wniosków opracowanych na ich podstawie.

Analiza kliniczna dotycząca populacji dzieci i młodzieży chorych na ciężką, czynną postać ChLC wykazała, że adalimumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, o czym świadczą korzystne wyniki dotyczące m.in. odpowiedzi na leczenie, poprawy dynamiki wzrostu chorych oraz ich samopoczucia. Wyniki badania jednoramiennego *Rosenbach 2010* wskazują ponadto na bardzo dobry profil bezpieczeństwa (u żadnego chorego nie odnotowano zdarzeń niepożądanych, w tym powikłań dermatologicznych, neurologicznych oraz infekcyjnych).

Przeprowadzono dodatkowo analizę skuteczności adalimumabu w zestawieniu z wynikami dla infliksymabu w populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać ChLC. Uzyskane wyniki wskazują na korzystny wpływ adalimumabu szczególnie w odniesieniu do uzyskiwania przez chorych odpowiedzi na leczenie oraz poprawy dynamiki wzrostu i masy ciała. Wyniki badań dotyczące skuteczności adalimumabu były zbliżone do tych, jakie uzyskiwali chorzy poddani terapii infliksymabem. W populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać ChLC ocena

bezpieczeństwa została przeprowadzona jedynie dla adalimumabu, gdyż nie zidentyfikowano odpowiednich do takiego zestawienia badań klinicznych dotyczących infliksymabu. Na podstawie wyników tych badań uznano, że adalimumab cechuje się stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa. Istotnym jest, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko, a częstość występowania takich zdarzeń jak infekcje i infestacje czy nowotwory była bardzo niska. Na podstawie uzupełniającej analizy bezpieczeństwa wywnioskowano jednak, że w czasie stosowania adalimumabu występują zakażenia o ciężkim nasileniu, niekiedy prowadzące do zgonu. Pojawiają się one także w przypadku chorych stosujących infliksymab. Odnotowano także przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, jednak nie ma pewności, czy jego występowanie związane jest jedynie ze stosowaniem inhibitorów TNF, czy ze stosowaniem ich wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi. Adalimumab i infliksymab charakteryzują się zatem podobnym profilem bezpieczeństwa i powodują podobne zagrożenia związane z mechanizmami obronnymi organizmu, co wynika bezpośrednio ze sposobu działania tych leków.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe takie jak jakość życia, remisja choroby, ocena ogólnego stanu zdrowia chorego oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych mają wagę krytyczną, gdyż są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Wagę pozostałych punktów końcowych poddanych ocenie w ramach niniejszej analizy określono jako wysoką. Szczegółowy opis oceny jakości i wagi danych z badań przedstawiono w rozdziale 11.3.

Ocena danych przedstawiona w podsumowaniach i wnioskach wskazuje na średnią jakość uzyskanych wyników. W badaniu *IIMAGINE 1* jakość wyników oceniono jako wysoką, w badaniu *REACH* jako średnią, a w badaniach jednoramiennych jakość wyników była niska. Mimo postępowania opartego na najlepszych dostępnych aktualnie dowodach naukowych wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako niską.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne na relatywnie dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto, stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Należy przy tym pamiętać o ograniczeniach niniejszej analizy wynikających z jednej strony z braku doniesień umożliwiających przeprowadzenie porównania adalimumabu względem infliksymabu na podstawie badań z grupą kontrolną a z drugiej, tych pochodzących z samych badań włączonych. Ograniczenia te związane są m.in. z przedziałem wiekowym chorych uczestniczących w badaniach jednoramiennych. Szczegółowy wykaz zidentyfikowanych ograniczeń zamieszczono w rozdziale 12.

W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono doniesień, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej adalimumabu w populacji docelowej.

W trakcie przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono przegląd systematyczny *Billioud 2011* [66]. Dotyczy on oceny utraty odpowiedzi na leczenie adalimumabem bądź konieczności zwiększenia dawki u dorosłych i dzieci chorych na ChLC. Celem tego opracowania była ponadto ocena czynników prognostycznych decydujących o wystąpieniu utraty odpowiedzi na leczenie lub o zwiększeniu dawki leku. Do przeglądu *Billioud 2011* włączono łącznie 39 badań, spośród których jedynie 4 dotyczyły wyłącznie dzieci. Wśród badań dotyczących dzieci znalazły się badania *Rosenbach 2010* oraz *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*), włączone również w ramach niniejszego opracowania oraz 2 badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu, ze względu na niewłaściwy schemat dawkowania (*Viola 2009*) lub zbyt małą grupę chorych w populacji docelowej (*Wyneski 2008*). Autorzy opracowania przedstawili wyniki ogółem oraz wyniki dotyczące populacji dzieci. Wykazano, że łączny odsetek chorych, który utracił odpowiedź na leczenie adalimumabem wyniósł 5,1% chorych, a odsetek chorych, którzy wymagali

zwiększenia dawki adalimumabu wyniósł 29,9%. W przeglądzie *Billioud 2011* nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa ADA. Uzyskany w tym przeglądzie wniosek jest zgodny z wynikiem dotyczącym odpowiedzi na leczenie sformułowanym w ramach niniejszego opracowania na podstawie badania *Russell 2011*.

14. Załączniki

14.1. Opis Programu lekowego

Tabela 57.

Opis Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego – Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><u>Leczenie infliksymabem:</u> Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (ChLC) infliksymabem u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 r.ż.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego – Crohna</u> (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy: <ul style="list-style-type: none"> ○ braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa lub; ○ występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub; • <u>chorzy z chorobą Leśniowskiego – Crohna cechująca się wytworzeniem przetok okołoodbytowych</u>, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne, niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI. 	<p><u>Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego – Crohna u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 r.ż.</u></p> <p><i>Infliksymab</i> należy podać w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylną trwającą ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tyg. od pierwszej infuzji.</p> <p>Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w schemacie infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tyg.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępu między kolejnymi dawkami.</p> <p><u>Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego – Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 r.ż.</u></p> <p><i>Infliksymab</i> należy podać w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylną trwającą ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tyg. od pierwszej infuzji.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tyg.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego</p>	<p><u>Badania przy kwalifikacji do leczenia infliksymabem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi obwodowej; • aminotransferaza alaninowa (AIAT); • aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); • poziom kreatyniny w surowicy; • białko C-reaktywne; • badanie ogólne moczu; • próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; • antygen HBs; • przeciwciała anty HCV; • antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); • stężenie elektrolitów w surowicy; • RTG klatki piersiowej; • EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych chorych); • obliczenie wartości wskaźnika CDAI u chorych powyżej 18 r.ż. / PCDAI u dzieci. <p><u>Monitorowanie leczenia infliksymabem</u></p> <p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><i>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 mies. po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</i></p> <p>W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy leczeni infliksymabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla chorego przyjmującego infliksymab. Potwierdzenie faktu otrzymania ww. Karty Ostrzeżeń dla chorego przechowywane jest w dokumentacji medycznej chorego.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące infliksymabem</u></p> <p>Co najmniej 2 tygodnie po podaniu trzeciej dawki infliksymabu należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.</p> <p>Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego – Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 r.ż..</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego – Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy: <ul style="list-style-type: none"> ○ braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa lub; ○ występowaniu przeciwwskazań lub objawów 	<p>schematu, nieprzekraczające jednak odstępu między kolejnymi dawkami.</p> <p><u>Leczenie adalimumabem choroby Leśniowskiego – Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 r.ż.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach terapii indukcyjnej: <ul style="list-style-type: none"> ○ pierwsza dawka adalimumabu wynosi 160 mg we wstrzyknięciu podskórnym; ○ druga dawka adalimumabu wynosi 80 mg podana choremu po 14 dniach od podania pierwszej dawki. ○ trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane choremu po każdym kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki aż do 12 tyg. terapii adalimumabem łącznie. • W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg podskórnie co 14 dni. Dopuszczalne są uzasadnione 1-2 dniowe odstępowania od podanego schematu. 	<p>indukcyjnym u osób dorosłych, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tyg. od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI przynajmniej co 8 tyg.</p> <p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u dzieci, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tyg. od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika PCDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę PCDAI przynajmniej co 8 tyg.</p> <p><u>Badania przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi obwodowej; • aminotransferaza alaninowa(AIAT); • aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); • poziom kreatyniny w surowicy; • białko C-reaktywne; • badanie ogólne moczu; • próba tuberkulinowa lub test Quantiferon • antygen HBs;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nietolerancji takiego leczenia lub;</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby. <p><i>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 mies. po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</i></p> <p>Określenie czasu leczenia infliksymabem dzieci i dorosłych w programie:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia indukcyjna – 6 tyg.; leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 mies. od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. <p>Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia infliksymabem</p> <p>W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów chory zostaje wyłączony z programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na leki stosowane w programie; ciężkie zakażenie wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; niestabilna choroba wieńcowa; przewlekła niewydolność oddechowa; przewlekła niewydolność nerek; 		<ul style="list-style-type: none"> przeciwciała anty HCV; antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); stężenie elektrolitów w surowicy; RTG klatki piersiowej; EKG z opisem; obliczenie wartości wskaźnika CDAI. <p><u>Monitorowanie leczenia adalimumabem</u></p> <p>W przypadku stosowania adalimumabu w ramach 12 tyg. terapii indukcyjnej, po upływie 2 tyg. od podania choremu ostatniej dawki leku świadczeniodawca wykonuje u chorego następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.</p> <p>W przypadku stosowania adalimumabu w ramach leczenia podtrzymującego, co najmniej raz na 3 mies. świadczeniodawca wykonuje u chorego następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła niewydolność wątroby; • zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół, • choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; • ciąża lub karmienie piersią; • rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; • powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego). <p>Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych infliksymabem</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak efektów leczenia; • wystąpienie działań niepożądanych leczenia; • wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w powyżej.</p> <p>Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tyg. leczenia.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u chorego kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tyg. od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie adalimumabem</u></p> <p>Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna u dorosłych</p> <p>Do programu mogą zostać włączeni chorzy w przypadku wystąpienia łącznie następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek chorego: 18 lat i więcej; • ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego – Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy: <ul style="list-style-type: none"> ○ braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub; ○ występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub; ○ obecności przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby. <p><i>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 mies. po</i></p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><i>zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</i></p> <p>Chorzy leczeni adalimumabem otrzymują i zapoznają się ze specjalną kartą informującą o możliwych zagrożeniach oraz dołączoną do leku ulotką dla chorego.</p> <p>Określenie czasu leczenia w programie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tyg.; • leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenia konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą) jednakże nie dłużej niż 12 mies. od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej. <p>Kryteria wyłączenia z programu leczenia adalimumabem:</p> <p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów chory zostaje wyłączony z programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na leki stosowane w programie; • ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; • umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; • niestabilna choroba wieńcowa; • przewlekła niewydolność oddechowa; • przewlekła niewydolność nerek; • przewlekła niewydolność wątroby; 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> • zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; • choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; • ciąża lub karmienie piersią; • rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu, • powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego - zamykanie przetok może i powinno odbywać się w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego). <p>Zakończenie leczenia adalimumabem</p> <p>Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku efektów leczenia; • wystąpienia działań niepożądanych leczenia; • wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. <p>Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionych w powyższych punktach.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia adalimumabem lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W przypadku wystąpienia u chorego kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tyg. od zakończenia poprzedniej terapii.		

Źródło: *Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego – Crohna* [34]

14.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 58

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multi-center, Open-label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate the Efficacy and the Long-term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Pediatric Subjects With Crohn's Disease Who Have Demonstrated a Clinical Response in the M06-806 Study	NCT00686374	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	AbbVie (uprzednio Abbott)	Eksperymentalne, nierandomizowane, dwuramienne	Analiza skuteczności i długookresowa analiza bezpieczeństwa adalimumabu u dzieci, które wykazały odpowiedź kliniczną w badaniu M06-806	Maj 2008	Październik 2016

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.07.2013r.

14.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 59.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 5, 6
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; o metodyki badań 	Tak, Podrozdział 7.4., 7.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Podrozdział 7.8
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Podrozdziały 10.1, 10.4
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Podrozdział 7.9
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Podrozdział 7.3.1, 7.4.1, 7.5.1, 14.4
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych	Tak, Podrozdziały 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2, 14.10, Rysunek 1, Rysunek 2,

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
	w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Rysunek 3
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Podrozdział 7.9
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Podrozdział 7.9
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Podrozdział 7.9
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Podrozdział 7.9
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Podrozdział 7.9
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Podrozdział 7.9.1
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Podrozdział 14.7
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Podrozdział 14.7
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 8, 9, 10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 11

Źródło: opracowanie własne

14.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

14.4.1. I i II etap wyszukiwania

Tabela 60.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase
#1	(D2E7 or Humira or adalimumab or trudexa).ti,ot,ab,tn,kw. ¹⁸	6819
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or "Regional Enteritis" or Crohn's or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis).ti,ot,ab,kw.	119069
#3	#1 AND #2	1770
#4	(random* or randomised or randomized or controlled or control or prospectiv* or comparativ* or cohort* or retrospectiv* or observational or "cross-sectional" or "cross sectional" or "follow-up" or metaanalysis or "meta-analysis" or "meta analysis" or "systematic review" or "clinical trial" or blind* or mask* or "systematic overview" or study or trial).ti,ot,ab,kw.	8118808
#5	#3 AND #4	1099

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2013 r.

Tabela 61.

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie The Cochrane Library
#1	(D2E7 or Humira or adalimumab or trudexa) [All Text]	378
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or "Regional Enteritis" or Crohn's or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis) [All Text]	4230
#3	#1 AND #2	82

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2013 r.

¹⁸ ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, tn-nazwa handlowa, kw-słowa kluczowe

Tabela 62.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#1	(D2E7 or Humira or adalimumab or trudexa) [All Fields]	3208
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or "Regional Enteritis" or Crohn's or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis) [All Fields]	105529
#3	#1 AND #2	796

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2013 r.

14.4.2. III etap wyszukiwania

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase
#1	(cA2 OR infliximab OR avakine OR remicade OR revallex).ti,ot,ab,tn,kw. ¹⁹	205328
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or "Regional Enteritis" or Crohn's or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis).ti,ot,ab,tn,kw.	120047
#3	(study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR blind* OR mask*).ti,ot,ab,tn,kw.	9529314
#4	#1 AND #2 AND #3	3382

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2013

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie The Cochrane Library
#1	(cA2 OR infliximab OR avakine OR remicade OR revallex) [All Text]	970
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or "Regional Enteritis" or Crohn's or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease")	4293

¹⁹ ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, tn-nazwa handlowa, kw-słowa kluczowe

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie The Cochrane Library
	or enterocolitis) [All Text]	
#3	#1 AND #2 AND #3	235

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2013

Tabela 65.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#1	(cA2 OR infliximab OR avakine OR remicade OR revallex) [All Fields]	125823
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or "Regional Enteritis" or Crohn's or Crohns or crohn or ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis) [All Fields]	106167
#3	(study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR blind* OR mask*) [All Fields]	9822431
#5	#1 AND #2 AND #3	2013

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2013

14.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 66.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(Adalimumab OR Humira)	148
II etap		
EMA (European Medicines Agency)	(Adalimumab OR Humira) AND Crohn*	178

Baza	Strategia	Wynik
http://www.ema.europa.eu	(Infliximab OR Remicade) AND Crohn*	192
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(Adalimumab OR Humira) AND Crohn*	86
	(Infliximab OR Remicade) AND Crohn*	47
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(Adalimumab OR Humira) AND Crohn*	49
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	(Adalimumab OR Humira)	23
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	(Adalimumab OR Humira)	10
	(Infliximab OR Remicade)	1

*zastosowano dodatkowo słowa kluczowe odnoszące się do populacji, aby ograniczyć liczbę trafień; * zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 26.06.2013 r.

14.6. Podsumowanie oceny homogeniczności badań

Tabela 67.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *IMAGINE 1* i *REACH*

Cecha	Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homogeniczność	
	<i>IMAGINE 1</i> (ADA)	<i>REACH</i> (INF)			
Liczba chorych	93	52	n/d		
Mężczyźni, n (%)	51 (54,8)	33 (63,5)	OR=0,70 (0,35; 1,40)	TAK	
Średni wiek (SD) [lata]	13,7 (2,52)	12,9 (2,5)	MD=0,80 (-0,05; 1,65)	TAK	
Średnia masa ciała (SD) [kg]	46,3 (16,79)	45,0 (17,3)	MD=1,30 (-4,51; 7,11)	TAK	
Średni wzrost (SD) [cm]	154,6 (14,20)	153,1 (15,2)	MD=1,50 (-3,54; 6,54)	TAK	
Rasa biała, n (%)	81 (87,1)	43 (82,7)	OR=1,41 (0,55; 3,62)	TAK	
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	3,1 (2,25)	2,3 (1,5)	MD=0,80 (0,19; 1,41)	NIE	
Lokalizacja choroby, n (%)	Okrężnica	77 (82,8)	48 (92,3)	OR=0,40 (0,13; 1,27)	TAK
	Jelito kręte	70 (75,3)	37 (71,2)	OR=1,23 (0,58; 2,65)	TAK
Średni wynik w skali PCDAI (SD)	41,34 (7,21)	42,1 (9,2)	MD=-0,76 (-3,66; 2,14)	TAK	

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homoge- niczność
		IMAGINE 1 (ADA)	REACH (INF)		
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	33 (35,5)	24 (46,2)	OR=0,64 (0,32; 1,28)	TAK
	Kwas 5-aminosalicylowy	35 (37,6)	31 (59,6)	OR=0,41 (0,20; 0,82)	NIE
Interwencja		<p>ADA</p> <p>Terapia indukująca (4 tygodnie)</p> <p>Chorzy o masie ciała \geq 40 kg: ADA s.c. w dawce 160 mg (tydzień 0) i 80 mg (tydzień 2.);</p> <p>Chorzy o masie ciała $<$40 kg: ADA s.c. w dawce 80 mg (tydzień 0) i 40 mg (tydzień 2.).</p> <p>Terapia podtrzymująca (48 tygodni)</p> <p>Grupa chorych analizowana w niniejszym opracowaniu: wysoka dawka ADA (nie przedstawiano danych dla grupy chorych zrandomizowanych do leczenia niską dawką ADA)</p> <p>Chorzy o masie ciała \geq 40 kg: ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień;</p> <p>Chorzy o masie ciała $<$40 kg: ADA w dawce 20 mg co drugi tydzień.</p>	<p>INF</p> <p>Terapia indukcyjna</p> <p>INF w dawce 5 mg/kg w tyg. 0, 2. i 6., następnie 4 tygodnie później (w 10 tyg.) u chorych dokonano oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie (odpowiedź definiowana jako redukcja wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości początkowej, przy wyniku wynoszącym 30 lub mniej). Chorzy spełniający kryteria w ocenie badaczy zostali zrandomizowani do 2 grup:</p> <p>INF w dawce 5 mg/kg co 8 tyg. (tydzień 14., 22., 30., 38. i 46.);</p> <p>INF w dawce 5 mg/kg co 12 tyg. (tydzień 18., 30., 42.);</p> <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię indukcyjną w 10 tygodniu terapii zaprzestawali przyjmowania INF i kończyli udział w badaniu</p>	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Remisja	Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali PCDAI \leq 10 punktów w czasie 12 mies.	Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji i wynik w okresie obserwacji PCDAI \leq 10 w czasie 12,5 mies.	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homoge- niczność
		IMAGINE 1 (ADA)	REACH (INF)		
	Odpowiedź	Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej w czasie 12 mies.	Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej w czasie 12,5 mies.	n/d	TAK
Metodyka badania	Randomizacja	TAK		n/d	TAK
	Zaślepienie	NIE		n/d	TAK
	Liczba ośrodków	45	34	n/d	TAK
	Ocena w skali Jadad	4/5	2/5	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 68.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Russell 2011 (publikacja Malik 2012) i Sinitsky 2010

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		Russell 2011 (Malik 2012)	Sinitsky 2010		
Liczba chorych		36	16	n/d	
Lokalizacja choroby, n (%)	Okolice odbytu	29 (41,4)	8 (50,0)	OR=4,14 (1,15; 14,92)	NIE
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania, mediana (zakres)		25,0 (7,5, 65,0)*	31,3 (17,5 -57,5)	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Sinitsky 2010</i>		
Interwencja		Terapia indukcyjna ADA 160 mg, następnie 80 mg u 2 chorych (5,6%), 80mg, a następnie 40 mg u 18 chorych (50,0%), 24 mg/m ² u 9 chorych (25,0%). 7 chorych (19,4) otrzymało inne schematy dawkowania. Terapia podtrzymująca Wszyscy chorzy rozpoczęli terapię podtrzymującą. 33 chorych (91,7%) chorych stosowało adalimumab 40 mg i 3 (8,3%) chorych stosowało adalimumab 24 mg/m ² . Początkowo wszyscy stosowali leczenie co 2 tygodnie	Infliksymab 5 mg/kg, infuzja 2-godz. Liczba infuzji, mediana: 5 (zakres: 2-24). Terapia indukcyjna: INF w tygodniu 0., 2. i 6. Terapia podtrzymująca: INF co tydzień, czas leczenia uzależniony od odpowiedzi chorego na leczenie.	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Remisja w skali PCDAI	Remisja kliniczna definiowana jako wynik w skali PCDAI ≤ 10	Remisja definiowana jako wynik w skali PCDAI <15	n/d	TAK
	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	6/8	4/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*dane dla 19 chorych

Źródło: opracowanie własne

Tabela 69.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Russell 2011 (publikacja Malik 2012) i Hyams 2010

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homoge- niczność
		Russell 2011 (Malik 2012)	Hyams 2000		
Liczba chorych		36	19	n/d	
Lokalizacja choroby, n (%)	Jelito kręte i okreźnica oraz górny odcinek przewodu pokarmowego (L3+L4)	15 (41,7)	2 (10,5)	OR=6,07 (1,22; 30,31)	NIE
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania, mediana (zakres)		mediana (zakres) 25,0 (7,5, 65,0)	średnia (SD) 42,1 (13,7)	n/d	TAK
Interwencja		Terapia indukcyjna ADA 160 mg, następnie 80 mg u 2 chorych (5,6%), 80mg, a następnie 40 mg u 18 chorych (50,0%), 24 mg/m ² u 9 chorych (25,0%). 7 chorych (19,4) otrzymało inne schematy dawkowania. Terapia podtrzymująca Wszyscy chorzy rozpoczęli terapię podtrzymującą. 33 chorych (91,7%) chorych stosowało adalimumab 40 mg i 3 (8,3%) chorych stosowało adalimumab 24 mg/m ² . Początkowo wszyscy stosowali leczenie co 2 tygodnie	Infliksymab w dawce 5 mg/kg we wlewie i.v. trwającym 2 godziny; W okresie początkowym trwającym 12 tyg. Leczenia chorym podawano od 1 do 3 infuzji (łącznie 40 infuzji). 4 chorych otrzymało tylko 1 infuzję w chwili włączenia do badania, 9 chorych otrzymało 1 infuzję w chwili włączenia do badania oraz po 4 tyg., 4 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 8 tyg., 2 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 6 tyg.	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Hyams 2000</i>		
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	6/8	6/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*dane dla 19 chorych
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 70.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) i *Lionetti 2003*

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Lionetti 2003</i>		
Liczba chorych		36	22	n/d	
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	32 (88,9)	11 (50,0)	OR=5,82 (1,46; 23,17)	NIE
	Tiopuryny (azatiopryna i/lub merkaptopuryna)	34 (94,4)	12 (54,5)	OR=9,92 (1,80; 54,48)	NIE
	Metotreksat	20 (55,6)	5 (22,7)	OR=3,50 (1,04; 11,79)	NIE
Lokalizacja choroby, n (%)	Okolice odbytu	15 (41,7)	15 (68,2)	OR=0,19 (0,05; 0,69)	NIE
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania, mediana (zakres)		mediana (zakres) 25,0 (7,5, 65,0)	średnia (SD) 41,2 (21)	n/d	TAK
Interwencja		Terapia indukcyjna ADA 160 mg, następnie 80 mg u 2 chorych (5,6%), 80mg, a następnie 40 mg u 18 chorych (50,0%), 24 mg/m ² u 9 chorych (25,0%). 7 chorych (19,4) otrzymało inne schematy dawkowania. Terapia podtrzymująca Wszyscy chorzy rozpoczęli terapię podtrzymującą. 33 chorych (91,7%) chorych stosowało adalimumab 40 mg i 3 (8,3%) chorych stosowało adalimumab 24 mg/m ² . Początkowo wszyscy stosowali leczenie co 2 tygodnie	Infliksymab 5 mg/kg, co najmniej 2-h wlew, zgodnie z zaleceniami producenta. Decyzję o podaniu kolejnego wlewu podejmował lekarz w zależności od stanu chorego. W czasie leczenia wszyscy chorzy byli hospitalizowani oraz monitorowano u nich wystąpienie zdarzeń niepożądanych.	n/d	

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
		<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Lionetti 2003</i>		
Wspólne punkty końcowe, definicja	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	6/8	7/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*dane dla 19 chorych
Źródło: opracowanie własne

Tabela 71.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Russell 2011* (publikacja *Malik 2012*) i *Malik 2011*

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
		<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Malik 2011</i>		
Liczba chorych		36	28	n/d	
Faza dojrzewania, n (%)#	I	7 (25,0)	17 (85,0)	OR=0,16 (0,05; 0,48)	NIE
	II	5 (17,9)	2 (10,0)	OR=2,10 (0,38; 11,72)	TAK
	III	5 (17,9)	1 (5,0)	OR=4,35 (0,48; 39,62)	TAK
Lokalizacja choroby, n (%)	Okolice odbytu	15 (41,7)	1 (3,6)	OR=19,29 (2,35; 157,97)	NIE

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	<i>Malik 2011</i>		
Interwencja		Terapia indukcyjna ADA 160 mg, następnie 80 mg u 2 chorych (5,6%), 80mg, a następnie 40 mg u 18 chorych (50,0%), 24 mg/m ² u 9 chorych (25,0%). 7 chorych (19,4) otrzymało inne schematy dawkowania. Terapia podtrzymująca Wszyscy chorzy rozpoczęli terapię podtrzymującą. 33 chorych (91,7%) chorych stosowało adalimumab 40 mg i 3 (8,3%) chorych stosowało adalimumab 24 mg/m ² . Początkowo wszyscy stosowali leczenie co 2 tygodnie	Infliksymab 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. I 6. W czasie 6 miesięcy mediana infuzji wyniosła 2,6. 1 chory nie ukończył okresu indukcji, 1 chory otrzymywał dawkę 7 mg/kg.	n/d	n/d
Wspólne punkty końcowe, definicja	Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu	Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu	Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu	n/d	TAK
	Prędkość wzrostu	Prędkość wzrostu	Prędkość wzrostu	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	6/8	5/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*dane dla 19 chorych
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 72.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Russell 2011 i Malik 2011

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
		Russell 2011	Malik 2011		
Liczba chorych		72	28	n/d	
Mężczyźni, n (%)		47 (65,3)*	17 (60,7)	OR=1,32 (0,53; 3,28)	TAK
Wiek w chwili rozpoznania ChLC, mediana (zakres) [lata]		10,5 (2,8-15,7)	10,8 (6,6; 13;4)	n/d	TAK
Lokalizacja choroby, n (%)	Okolice odbytu	29 (41,4)*	1 (3,6)	OR=19,10 (2,45; 148,62)	NIE
Interwencja		adalimumab <u>Terapia indukcyjna</u> ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m ² u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania. <u>Terapia podtrzymująca</u> 68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m ² u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania.	Infliksymab 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. W czasie 6 miesięcy mediana infuzji wyniosła 2,6. 1 chory nie ukończył okresu indukcji, 1 chory otrzymywał dawkę 7 mg/kg.	n/d	

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Malik 2011</i>		
Wspólne punkty końcowe, definicja	Remisja w skali PGA	Remisja kliniczna definiowana jako poprawa aktywności choroby z łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną – ocena w skali PGA	Remisja definiowana w skali PGA	n/d	TAK
	Odpowiedź na leczenie w skali PGA	Odpowiedź na leczenie – w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną odpowiedź na leczenie definiowano wg skali PGA	Odpowiedź definiowana w skali PGA	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	6/8	5/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*N=70

Źródło: opracowanie własne

Tabela 73.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Russell 2011* i *Chouliaras 2010*

Cecha	Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
	<i>Russell 2011</i>	<i>Chouliaras 2010</i>		
Liczba chorych	72	31	n/d	
Mężczyźni, n (%)	47 (65,3)	13 (41,9)*	OR=4,60 (1,84; 11,47)	NIE
Wiek w chwili rozpoznania ChLC, mediana (zakres) [lata]	10,5 (2,8-15,7)	8,8 (1,6; 14,1);	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Chouliaras 2010</i>		
Wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu, mediana (zakres) [lata]*		14,8 (6,1; 17,8)	10,8 (3,9; 14,9)	n/d	TAK
Okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu, mediana (zakres) [lata]		4,3 (0,1-10,5)	1,2 (0,1-8,8)	n/d	NIE
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	26 (37,1)**	23 (100;0)***	OR=0,01 (0,00; 0,22)	NIE
	Tiopuryny	27 (38,6)**	23 (100;0)***	OR=0,01 (0,00; 0,23)	NIE
	Metotreksat	19 (27,1)**	3 (13;0)***	OR=2,48 (0,66; 9,32)	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Chouliaras 2010</i>		
Interwencja		adalimumab <u>Terapia indukcyjna</u> ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m ² u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania. <u>Terapia podtrzymująca</u> 68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m ² u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania.	Infliksymab 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., a następnie co 8 tyg. (dawkowanie od 2003 r.). Przed 2003 r. podawano tylko 3 dawki. Wszystkim chorym podano łącznie 268 wlewy od 2000. Średnia (SD) liczba wlewów/chorego 8,8 (6,4), mediana (zakres): 7 (1-25).	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI	Istotna odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI $\geq 12,5$ punktu	Odpowiedź początkowa na leczenie definiowana jako PCDAI ≤ 10 u chorych z początkową wartością PCDAI między 10 a 30 punktów lub jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥ 15 punktów w okresie obserwacji, u chorych z początkową wartością PCDAI > 30 punktów.	n/d	NIE
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	6/8	6/8	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogene- niczność
		Russell 2011	Chouliaras 2010		
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*9 mężczyzn z ChLC, **N=70; ***N=23

Źródło: opracowanie własne

Tabela 74.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań Russell 2011 i Hyams 2000

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogene- niczność
		Russell 2011	Hyams 2000		
Liczba chorych		72	19	n/d	
Mężczyźni, n (%)		47 (65,3)	10 (52,6)	OR=1,69 (0,61; 4,71)	TAK
Wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu [lata]		mediana (zakres) 14,8 (6,1-17,8)*	średnia (SD) 14,4 (3,0)	n/d	TAK
Okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu, mediana (zakres) [lata]		mediana (zakres) 4,3 (0,1-10,5)	średnia (SD) 3,5 (2,6)	n/d	TAK
Lokalizacja choroby, n (%)	Jelito kręte i okrężnica oraz górny odcinek przewodu pokarmowego (L3+L4)	24 (34,3)*	2 (10;5)	OR=4,43 (0,94; 20,81)	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		Russell 2011	Hyams 2000		
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania		mediana (zakres) 37,5 (7,5–65,0)	średnia (SD) 42,1 (13,7)	n/d	TAK
Interwencja		adalimumab <u>Terapia indukcyjna</u> ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m ² u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania. <u>Terapia podtrzymująca</u> 68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m ² u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania.	Infliksymab w dawce 5 mg/kg we wlewie i.v. trwającym 2 godziny; W okresie początkowym trwającym 12 tyg. Leczenia chorym podawano od 1 do 3 infuzji (łącznie 40 infuzji). 4 chorych otrzymało tylko 1 infuzję w chwili włączenia do badania, 9 chorych otrzymało 1 infuzję w chwili włączenia do badania oraz po 4 tyg., 4 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 8 tyg., 2 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 6 tyg.	n/d	n/d
Wspólne punkty końcowe, definicja	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Hyams 2000</i>		
	Skala NICE	6/8	6/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*N=70

Źródło: opracowanie własne

Tabela 75.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Russell 2011* i *Lionetti 2003*

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Lionetti 2003</i>		
Liczba chorych		72	22	n/d	
Mężczyźni, n (%)		47 (65,3)	10 (45,5)	OR=1,69 (0,61; 4,71)	TAK
Wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu [lata]		mediana (zakres) 14,8 (6,1-17,8)*	średnia (SD) 13,0 (3,2)	n/d	TAK
Okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu, mediana (zakres) [lata]		mediana (zakres) 4,3 (0,1-10,5)	średnia (SD) 2,8 (2,2)	n/d	NIE
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	26 (37,1)*	11 (50;0)	OR=0,43 (0,15; 1,21)	TAK
	Tiopuryny	27 (38,6)*	12 (54;5)	OR=0,37 (0,13; 1,05)	TAK
	Metotreksat	19 (27,1)*	2 (9;1)	OR=0,41 (0,15; 1,18)	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Lionetti 2003</i>		
Lokalizacja choroby, n (%)	Okolice odbytu	29 (41,4)*	15 (68;2)	OR=0,19 (0,06; 0,63)	NIE
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania		mediana (zakres) 37,5 (7,5–65,0)	średnia (SD) 41,2 (21,0)	n/d	TAK
Interwencja		adalimumab Terapia indukcyjna ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m ² u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania. Terapia podtrzymująca 68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m ² u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania.	Infliksymab 5 mg/kg, co najmniej 2-h wlew, zgodnie z zaleceniami producenta. Decyzję o podaniu kolejnego wlewu podejmował lekarz w zależności od stanu chorego. W czasie leczenia wszyscy chorzy byli hospitalizowani oraz monitorowano u nich wystąpienie zdarzeń niepożądanych	n/d	

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Lionetti 2003</i>		
Wspólne punkty końcowe, definicja	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	6/8	7/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

N=70

Źródło: opracowanie własne

Tabela 76.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Russell 2011* i *Sinitsky 2010*

Cecha	Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
	<i>Russell 2011</i>	<i>Sinitsky 2010</i>		
Liczba chorych	72	16	n/d	
Mężczyźni, n (%)	47 (65,3)	13 (81,3)	OR=1,46 (0,49; 4,39)	TAK
Wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu, mediana (zakres) [lata]	14,8 (6,1-17,8)*	13,0 (1,25-17,5)	n/d	TAK
Okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu, mediana (zakres) [lata]	mediana (zakres) 4,3 (0,1-10,5)	średnia (SD) 3,0 (2,9)	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		Russell 2011	Sinitsky 2010		
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	Kortykosteroidy	63 (90,0)*	10 (62;5)	OR=5,40 (1,50; 19,39)	NIE
	Tiopuryny	64 (91,4)*	16 (100;0)	OR=0,30 (0,02; 5,61)	TAK
	Metotreksat	34 (48,6)*	0 (0;0)	OR=7,45 (2,47; 22,48)	NIE
Lokalizacja choroby, n (%)	Okolice odbytu	29 (41,4)*	8 (50;0)	OR=0,71 (0,24; 2,10)	TAK
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania, mediana (zakres)		37,5 (7,5–65,0)	31,3 (17,5 -57,5)	n/d	TAK
Interwencja		adalimumab Terapia indukcyjna ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m ² u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania. Terapia podtrzymująca 68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m ² u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania.	Infliksymab 5 mg/kg, infuzja 2- godz. Liczba infuzji, mediana: 5 (zakres: 2-24). Terapia indukująca: INF w tygodniu 0., 2. i 6. Terapia podtrzymująca: INF co tydzień, czas leczenia uzależniony od odpowiedzi chorego na leczenie.	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Sinitsky 2010</i>		
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	6/8	4/8;	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*N=70

Źródło: opracowanie własne

Tabela 77.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) i *Sinitsky 2010*

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>RESEAT</i>	<i>Sinitsky 2010</i>		
Liczba chorych		115	16	n/d	
Mężczyźni, n (%)		53 (46,1)	13 (81,3)	OR=0,20 (0,05; 0,73)	NIE
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu, infliksymabu (SD) [lata]		4,7 (2,8)	3,0 (2,9)	OR=1,70 (0,19; 3,21)	TAK
Lokalizacja choroby, n (%)	Górny odcinek układu pokarmowego	2 (1,8)	14 (87,5)	OR=0,00 (0,00; 0,02)	NIE
	Okolice odbytu	26 (23,6)*	8 (50,0)	OR=0,31 (0,11; 0,91)	NIE

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		RESEAT	Sinitsky 2010		
Interwencja		adalimumab Terapia indukująca 160/80 mg u 22 chorych (19,1%); 80/40 mg u 51 chorych 44,3%, 40/40 mg u 17 chorych (14,8%). Terapia podtrzymująca 40 mg co dwa tygodnie u 101 chorych (87,8%). W czasie okresu obserwacji u 29 chorych (25,2%) zwiększono dawkę ADA, z czego u 27 chorych (93,1%) ADA podano co tydzień zamiast co 2 tyg., a u pozostałych 2 chorych (6,9%), którzy stosowali ADA co tydzień, zwiększono dawkę z 40 mg do 80 mg.	Infliksymab 5 mg/kg, infuzja 2-godz. Liczba infuzji, mediana: 5 (zakres: 2-24). Terapia indukująca: INF w tygodniu 0., 2. i 6. Terapia podtrzymująca: INF co tydzień, czas leczenia uzależniony od odpowiedzi chorego na leczenie.	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Remisja w skali PCDAI	Remisja w skali PCDAI	Remisja definiowana jako wynik w skali PCDAI <15	n/d	TAK
	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	5/8	4/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*N=110, chorzy, dla których uzyskano kompletne dane dot. aktywności choroby

Źródło: opracowanie własne

Tabela 78.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Malik 2011

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność	
		RESEAT	Malik 2011			
Liczba chorych		115	28	n/d		
Mężczyźni, n (%)		53 (46,1)	17 (60,7)	OR=0,55 (0,24; 1,28)	TAK	
Wiek w chwili rozpoznania ChLC [lata]		średnia (SD) 11,1 (3,1)	mediana (zakres) 10,8 (6,6; 13;4)	n/d	TAK	
Lokalizacja choroby, n (%)	Okolice odbytu	26 (23,6)*	1 (3,6)	OR=8,36 (1,08; 64,52)	NIE	
Interwencja		adalimumab Terapia indukująca 160/80 mg u 22 chorych (19,1%); 80/40 mg u 51 chorych 44,3%, 40/40 mg u 17 chorych (14,8%). Terapia podtrzymująca 40 mg co dwa tygodnie u 101 chorych (87,8%). W czasie okresu obserwacji u 29 chorych (25,2%) zwiększono dawkę ADA, z czego u 27 chorych (93,1%) ADA podano co tydzień zamiast co 2 tyg., a u pozostałych 2 chorych (6,9%), którzy stosowali ADA co tydzień, zwiększono dawkę z 40 mg do 80 mg.	Infliksymab 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. W czasie 6 miesięcy mediana infuzji wyniosła 2,6. 1 chory nie ukończył okresu indukcji, 1 chory otrzymywał dawkę 7 mg/kg.	n/d		
Wspólne punkty końcowe, definicja	Remisja w skali PGA	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna definiowana jako poprawa aktywności choroby z łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną – ocena w skali PGA; Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów*** definiowana jako poprawa aktywności choroby z łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną – ocena w skali PGA 		Remisja definiowana w skali PGA	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
		RESEAT	Malik 2011		
	Odpowiedź na leczenie w skali PGA	Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną w skali PGA	Odpowiedź na leczenie w skali PGA	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	5/8	5/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*N=110, chorzy, dla których uzyskano kompletne dane dot. aktywności choroby

Źródło: opracowanie własne

Tabela 79.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Chouliaras 2010

Cecha	Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homogeniczność
	RESEAT	Chouliaras 2010		
Liczba chorych	115	31	n/d	
Mężczyźni, n (%)	53 (46,1)	13 (41,9)*	OR=2,09 (0,89; 4,93)	TAK
Średni wiek w chwili rozpoznania ChLC, (SD) [lata]	11,1 (3,1)	8,7 (4,1)	MD=2,40 (0,31; 4,49)	NIE
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu (SD) [lata]	4,7 (2,8)	2,6 (2,7)	MD=2,10 (0,68; 3,52)	NIE

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homogeniczność
		RESEAT	Chouliaras 2010		
Średni wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu (SD) [lata]		15,8 (3,0)	11,0 (2,8)	MD=4,80 (3,32, 6,28)	NIE
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	44 (38,3)	23 (100,0)**	OR=0,01 (0,00; 0,22)	NIE
	Tiopuryny	47 (40,9)	23 (100,0)**	OR=0,01 (0,00; 0,25)	NIE
	Metotreksat	27 (23,5)	3 (13,0)**	OR=2,05 (0,56; 7,41)	TAK
Interwencja		adalimumab Terapia indukująca 160/80 mg u 22 chorych (19,1%); 80/40 mg u 51 chorych 44,3%, 40/40 mg u 17 chorych (14,8%). Terapia podtrzymująca 40 mg co dwa tygodnie u 101 chorych (87,8%). W czasie okresu obserwacji u 29 chorych (25,2%) zwiększono dawkę ADA, z czego u 27 chorych (93,1%) ADA podano co tydzień zamiast co 2 tyg., a u pozostałych 2 chorych (6,9%), którzy stosowali ADA co tydzień, zwiększono dawkę z 40 mg do 80 mg.	Infliksymab 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., a następnie co 8 tyg. (dawkowanie od 2003 r.). Przed 2003 r. podawano tylko 3 dawki. Wszystkim chorym podano łączenie 268 wlewy od 2000. Średnia (SD) liczba wlewów/chorego 8,8 (6,4), mediana (zakres): 7 (1-25).	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI	Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów	Odpowiedź początkowa na leczenie definiowana jako PCDAI \leq 10 u chorych z początkową wartością PCDAI między 10 a 30 punktów lub jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI \geq 15 punktów w okresie obserwacji, u chorych z początkową wartością PCDAI > 30 punktów	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homogeniczność
		RESEAT	Chouliaras 2010		
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	5/8	6/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*9 mężczyzn z ChLC; **dane dla 23 chorych

Źródło: opracowanie własne

Tabela 80.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Lionetti 2003

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homogeniczność
		RESEAT	Lionetti 2003		
Liczba chorych		115	22	n/d	
Mężczyźni, n (%)		53 (46,1)	10 (45,5)	OR=1,03 (0,41; 2,56)	TAK
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu (SD) [lata]		4,7 (2,8)	2,8 (2,2)	MD=1,90 (0,85; 2,95)	NIE
Średni wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu (SD) [lata]		15,8 (3,0)	13,0 (3,2)	MD=2,80 (1,35; 4,25)	NIE
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	44 (38,3)	11 (50;0)	OR=0,62 (0,25; 1,55)	TAK
	Tiopuryny	47 (40,9)	12 (54;5)	OR=0,58 (0,23; 1,44)	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homogeniczność
		RESEAT	Lionetti 2003		
	Metotreksat	27 (23,5)	2 (9;1)	OR=3,07 (0,67; 13,97)	TAK
Lokalizacja choroby, n (%)	Jedynie okrężnica	41 (37,3)*	5 (22;7)	OR=2,02 (0,69; 5,89)	TAK
Interwencja		adalimumab Terapia indukująca: 160/80 mg u 22 chorych (19,1%); 80/40 mg u 51 chorych 44,3%, 40/40 mg u 17 chorych (14,8%). Terapia podtrzymująca: 40 mg co dwa tygodnie u 101 chorych (87,8%). W czasie okresu obserwacji u 29 chorych (25,2%) zwiększono dawkę ADA, z czego u 27 chorych (93,1%) ADA podano co tydzień zamiast co 2 tyg., a u pozostałych 2 chorych (6,9%), którzy stosowali ADA co tydzień, zwiększono dawkę z 40 mg do 80 mg.	Infliksymab 5 mg/kg, co najmniej 2-h wlew, zgodnie z zaleceniami producenta. Decyzję o podaniu kolejnego wlewu podejmował lekarz w zależności od stanu chorego. W czasie leczenia wszyscy chorzy byli hospitalizowani oraz monitorowano u nich wystąpienie zdarzeń niepożądanych	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	5/8	7/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

* N=110, chorzy, dla których uzyskano kompletne dane dot. aktywności choroby;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 81.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Hyams 2000

Cecha	Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homoge- niczność	
	RESEAT	Hyams 2000			
Liczba chorych	115	19	n/d		
Mężczyźni, n (%)	53 (46,1)	10 (52,6)	OR=0,77 (0,29; 2,03)	TAK	
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu (SD) [lata]	4,7 (2,8)	3,5 (2,6)	MD=1,20 (-0,08; 2,48)	TAK	
Średni wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu (SD) [lata]	15,8 (3,0)	14,4 (3,0)	MD=1,40 (-0,06; 2,86)	TAK	
Lokalizacja choroby, n (%)	Jelito kręte	9 (8,2)*	3 (15;8)	OR=0,48 (0,12; 1,94)	TAK
	Jelito kręte i okrężnica	21 (19,1*)	13 (68;4)	OR=0,11 (0,04; 0,32)	NIE
	Jedynie okrężnica	41 (37,3)*	3 (15;8)	OR=3,17 (0,87; 11,54)	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR/MD (95% CI)	Homoge- niczność
		RESEAT	Hyams 2000		
Interwencja		adalimumab Terapia indukująca 160/80 mg u 22 chorych (19,1%); 80/40 mg u 51 chorych 44,3%, 40/40 mg u 17 chorych (14,8%). Terapia podtrzymująca 40 mg co dwa tygodnie u 101 chorych (87,8%). W czasie okresu obserwacji u 29 chorych (25,2%) zwiększono dawkę ADA, z czego u 27 chorych (93,1%) ADA podano co tydzień zamiast co 2 tyg., a u pozostałych 2 chorych (6,9%), którzy stosowali ADA co tydzień, zwiększono dawkę z 40 mg do 80 mg.	Infliksymab w dawce 5 mg/kg we wlewie i.v. trwającym 2 godziny; W okresie początkowym trwającym 12 tyg. Leczenia chorym podawano od 1 do 3 infuzji (łącznie 40 infuzji). 4 chorych otrzymało tylko 1 infuzję w chwili włączenia do badania, 9 chorych otrzymało 1 infuzję w chwili włączenia do badania oraz po 4 tyg., 4 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 8 tyg., 2 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 6 tyg.	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	Wynik w skali PCDAI	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	n/d	TAK
	Skala NICE	5/8	6/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

* N=110, chorzy, dla których uzyskano kompletne dane dot. aktywności choroby.

Tabela 82.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Russell 2011* i *Nobile 2014*

Cecha	Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność	
	<i>Russell 2011</i>	<i>Nobile 2014</i>			
Liczba chorych	72	29	n/d		
Mężczyźni, n (%)	47 (65,3)	17 (58,6)	1,33 (0,55; 3,21)	TAK	
Wiek w chwili rozpoznania ChLC, mediana (zakres) [lata]	10,5 (2,8-15,7)	15 (10-18)	b/d	TAK	
Wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu, mediana (zakres) [lata]	14,8 (6,1; 17,8)	16 (12-18)	b/d	TAK	
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	Kortykosteroidy	63 (90,0)*	21 (72,4)	3,43 (1,11; 10,59)	NIE
	Tiopuryny (azatiopryna i/lub merkaptopuryna)	64 (91,4)*	24 (82,8)	2,22 (0,62; 7,96)	TAK
	Metotreksat	34 (48,6)*	2 (6,9)	12,75 (2,81; 57,77)	NIE

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homogeniczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Nobile 2014</i>		
Interwencja		adalimumab <u>Terapia indukcyjna</u> ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m ² u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania. <u>Terapia podtrzymująca</u> 68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m ² u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania.	Infliksymab <u>Terapia indukcyjna</u> 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., <u>Terapia podtrzymująca</u> 5 mg/kg co 8 tyg.	n/d	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Remisja w skali PGA	Remisja definiowana przez PGA	Remisja (całkowita) definiowana przez PGA	n/d	TAK
	Odpowiedź na leczenie w skali PGA	Odpowiedź na leczenie bez remisji – w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną odpowiedź na leczenie definiowano wg skali PGA	Odpowiedź na leczenie w skali PGA, bez remisji	n/d	TAK
Metodyka badania	Skala NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **	n/d	TAK

Cecha		Porównywane badania		OR (95% CI)	Homoge- niczność
		<i>Russell 2011</i>	<i>Nobile 2014</i>		
	Skala NICE	6/8	4/8	n/d	TAK
	Klasyfikacja AOTM	IVC		n/d	TAK

*N=70

14.7. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

<i>Billioud 2011 [66]</i>				
METODYKA				
<p>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak; <p>Klasyfikacja AOTM: IB;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline (PubMed: 1966-2010), listy referencyjne potencjalnie włączanych badań, abstrakty z corocznych spotkań Digestive Disease Week, the American College of gastroenterology i Colitis Organization z lat 2007-2010, a także z United European Gastroenterology Week z lat 2006-2009.</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 39 (z czego 35 dotyczyło populacji dorosłych lub populacji mieszanej a uczestnikami 4 były wyłącznie dzieci);</p> <p>Sponsor: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
<p>Ocena utraty odpowiedzi na leczenie adalimumabem bądź konieczności zwiększenia dawki u dorosłych i dzieci z ChLC, a także ocena skuteczności zwiększenia dawki. Ponadto celem była ocena czynników prognostycznych decydujących o utracie odpowiedzi bądź zwiększeniu dawki.</p>				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane, otwarte lub retrospektywne; • aktywna luminalna bądź przetokowa postać ChLC; • minimalny okres obserwacji 12 mies.; • dostępne dane dla adalimumabu dot. Utraty odpowiedzi lub/i konieczności zwiększenia dawki leku. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 				
BADANIE*	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
<i>Wyneski 2008</i>	ADA terapia indukująca: 40/20 mg; 80/40 mg; 160/80 mg; 80/80 mg; 40/40 mg; terapia podtrzymująca: 40, 80, 20 mg – co 2 tyg.	n/d	ChLC	15
<i>Viola 2009</i>	ADA terapia indukująca: 80/40 mg; 160/80 mg; 120/80 mg; terapia podtrzymująca: 40, 80 mg – co 2 tyg.	n/d	ChLC	23
<i>Rosh 2009</i>	ADA	n/d	ChLC	115

Billioud 2011 [66]				
	terapia indukująca: 80/40 mg; 160/80 mg; 40/40 mg i inne; terapia podtrzymująca: 40, 80, 30, 20 mg i inne – co 2 tyg.			
Rosenbach 2010	ADA terapia indukująca: 160 mg /1,73 m ³ , następnie 80 mg /1,73 m ³ ; terapia podtrzymująca: 40 mg /1,73 m ³ .	n/d	ChLC	14
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności ADA 				

*uwzględniono jedynie badania dotyczące dzieci

14.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

14.8.1. Badanie jednoramienne, retrospektywne (ciężka postać ChLC)

<i>Rosenbach 2010 [78]</i>	
METODYKA	
<p>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne Przydział chorych do grup: n/d Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 5/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Izrael); Okres obserwacji: <i>follow-up</i>: mediana: 17,3 mies. (zakres: 7; 42 mies.); okres leczenia: mediana 16,4 mies. (zakres: 7; 42 mies.); chorzy leczeni od 2004 do 2007 r.; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież leczeni w Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Disease, Schneider Children's Medical Center of Israel w latach 2004-2007; oporna na leczenie ChLC (diagnoza choroby w oparciu o badanie endoskopowe, radiologiczne i kryteria histopatologiczne). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (ADA)
Liczba chorych	14
Mężczyźni, n (%)	9 (64,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	13,4 (1,9; 19,1)
Wiek w chwili rozpoznania, mediana (zakres) [lata]	<16 r.ż. 13 (92,9)
	>17 r.ż. 1 (7,1)
Okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu, mediana (zakres) [lata]	3,9 (1,2; 7,1)

Rosenbach 2010 [78]			
Przyczyna rozpoczęcia leczenia ADA, n (%)	Zdarzenia niepożądane spowodowane INF		4 (28,6)
	Utrata odpowiedzi na leczenie INF		6 (42,9)
	Brak odpowiedzi na leczenie		4 (28,6)
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	Kortykosteroidy		14 (100,0)
	Leki immunosupresyjne	Azatiopryna	12 (85,7)
		Metotreksat	6 (42,9)
		Cyklosporyna	1 (7,1)
	Talidomid		1 (7,1)
Infliksymab		10 (71,4)	
Przebyta operacja z powodu nieswoistego zapalenia jelit, n (%)	Resekcja kątniczo-krętnicza		1 (7,1)
	Usunięcie okrężnicy		1 (7,1)
Lokalizacja choroby, n (%)	Okrężnica (L2)		9 (64,3)
	Jelito kręte i okrężnica (L3)		5 (35,7)
Manifestacja choroby w chwili rozpoznania, n (%)**	Postać niezwiązująca, niepenetrująca (B1)*		7 (50,0)
	Postać niezwiązująca, niepenetrująca z zajęciem okolic odbytu (B1p)		6 (42,9)
	Postać penetrująca z zajęciem okolic odbytu (B3p)		1 (7,1)
Wynik w skali Harvey'a-Bradshawa, n (%)***	9		1 (7,1)
	10		4 (28,6)
	11		1 (7,1)
	12		3 (21,4)
	13		5 (35,7)
Objawy pozajelitowe, n (%)			7 (50,0)
Aktywna postać choroby z zajęciem okolic odbytu, n (%)			6 (42,9)

Rosenbach 2010 [78]
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana:</p> <p>Terapia indukująca: ADA s.c. co drugi tydzień w dawce 160 mg/1,73 m² pierwsza dawka; 80 mg/1,73 m² druga dawka.</p> <p>Terapia podtrzymująca: ADA 40 mg/1,73 m².</p> <p>Leczenie wspomagające: W czasie leczenia ADA 3 chorych (21,4%) stosowało MTX, 1 chory (7,1%) stosował budezonid, 5 chorych (35,7%) stosowało kortykosteroidy (z czego 3 chorych stopniowo odstawiła leki). Po rozpoczęciu leczenia adalimumabem 8 chorych (57,1%) przerwało leczenie kortykosteroidami, u 10 chorych (71,4%) zmniejszono dawkę przyjmowanego wcześniej leku. Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu (dawkę prednizonu zmniejszono o 2,5 mg/tydzień) rozpoczęło się po przyjęciu drugiej dawki indukcyjnej, aż do całkowitego odstawienia leku (zwykle odstawianie leku trwało od 2 do 4 mies.)</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none">• ogólny stan zdrowia chorego;• odpowiedź na leczenie w skali HB;• zmiana masy ciała i wzrostu;• stężenie białka C-reaktywnego;• stężenie hemoglobiny;• stężenie albumin;• profil bezpieczeństwa.

*w chwili rozpoznania choroby 13 chorych (92,9); **u 6 chorych przeprowadzono ponowną ocenę w chwili włączenia do badania, manifestacja choroby nie zmieniła się od rozpoznania; ***wynik <4 wskazuje na remisję, wynik 5-8 oznacza postać umiarkowaną, wynik >9 wskazuje na postać ciężką.

14.8.2. Badania randomizowane (umiarkowana-ciężka postać ChLC)

<i>IMAGINE 1 (publikacja Hyams 2012, publikacja NCT00409682) [71, 76]</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, faza otwarta (terapia indukcyjna) + faza podwójnie zaślepiena (terapia podtrzymująca) (w analizie oraz w niniejszej charakterystyce uwzględniono dane dla jednej grupy)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja centralna, kod randomizacji generowany przez sponsora badania;</p> <p>Zaślepienie: brak (terapia indukcyjna), podwójne (terapia podtrzymująca);</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak (podano jedynie informację, że zaślepieni byli: chorzy, personel, badacze oraz sponsor);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: badanie przedwcześnie zakończyło łącznie 27 (29,0%) chorych, w tym 12 (12,9%) z powodu działań niepożądanych, 11 (11,8%) z powodu braku skuteczności, 2 (2,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,1%) z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (1,1%) z innego powodu.</p> <p>Skala Jadad: 4/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki skuteczności (populację ITT definiowano jako wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w podwójnie zaślepieniu fazy badania); wyniki dotyczące bezpieczeństwa zbierano od wszystkich chorych, którzy przyjęli w czasie trwania badania co najmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Abbott Laboratories</p> <p>Liczba ośrodków: 45 (Kanada, Europa, Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: badanie trwało od kwietnia 2007 do maja 2010 roku; okres obserwacji wyniósł 4 tygodnie (terapia indukcyjna) + 48 tygodni (terapia podtrzymująca);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $\leq 0,05$</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Wiek od 6 do 17 lat;• Zdiagnozowana i potwierdzona badaniem endoskopowym lub radiologicznym ChLC co najmniej 12 tygodni przed skryningiem;• ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (wyjściowy PCDAI powyżej 30) pomimo stosowania leczenia kortykosteroidami p.o. (prednizon od 10 do 40 mg/dobę lub jego ekwiwalent, w tym budezonid) w stałej dawce przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu i/lub leku immunomodulującego (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat), którego przyjmowanie zostało rozpoczęte co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu w stałej dawce przez co najmniej 4 tygodnie;• Równoczesna terapia nie była wymagana u chorych, którzy w czasie ostatnich 2 lat nie odpowiedzieli lub nie tolerowali kortykosteroidów lub terapii immunomodulującej.• dozwolona terapia skojarzona z aminosalicylatami (jeśli dawka była stała przez co najmniej 4 tyg. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu), antybiotykami stosowanymi w leczeniu ChLC (jeśli dawka była stała przez co najmniej 4 tyg. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu), hormonami wzrostu (jeśli dawka była stała przez co najmniej 12 tyg. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu);• chorzy, którzy uprzednio stosowali INF byli włączani do badania jeśli odpowiedzieli na początkową dawkę INF ≥ 5 mg/kg, przyjęli co najmniej 2 kolejne dawki leku ≥ 5 mg/kg a następnie zakończyli terapię z powodu utraty odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych;• zakończenie terapii INF było wymagane powyżej 8 tyg. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Wcześniejsza terapia inhibitorem TNF-alfa innym niż infiksymbab lub jakiegokolwiek inny lek biologiczny będący przedmiotem badań klinicznych w okresie ostatnich 16 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed

IMAGINE 1 (publikacja Hyams 2012, publikacja NCT00409682) [71, 76]		
rozpoczęciem udziału w badaniu;		
<ul style="list-style-type: none"> Niedozwolona wcześniejsza ekspozycja na natalizumab 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (adalimumab 40 lub 20 mg)	
Liczba chorych	93	
Mężczyźni, n (%)	51 (54,8)	
Średnia masa ciała (SD) [kg]	46,3 (16,79)	
Średni wiek (SD) [lata]	13,7 (2,52)	
Liczba chorych w wieku ≥ 13 lat	62 (66,7)	
Średni wzrost (SD) [cm]	154,6 (14,20)	
Rasa biała, n (%)	81 (87,1)	
Średni czas trwania choroby (SD)	3,1 (2,25)	
Lokalizacja choroby, n (%)	Okreźnica	77 (82,8)
	Jelito kręte	70 (75,3)
	Żołądek i dwunastnica	32 (34,4)
	Odbytnica	29 (31,2)
	Odbyt	24 (25,8)
	Jelito czcze	3 (3,2)
	Inne*	12 (12,9)
Drożne przetoki, n (%)	15 (16,1)	
Średni wynik w skali PCDAI (SD)	41,34 (7,21)	
Średni wynik w skali CDAI (SD)	279,3 (99,4)**	
Stężenie CRP (zakres) [mg/dl]	1,16 (0; 16,8)	

IMAGINE 1 (publikacja Hyams 2012, publikacja NCT00409682) [71, 76]		
Stężenie CRP \geq 1,0 mg/dl, n (%)	50 (54,3)***	
Mediana wartości OB (zakres) [mm/godz.]	30,0 (1,0; 135,0)	
Wcześniejsza terapia infliksymabem, n (%)	42 (45,2)	
Średni czas trwania terapii infliksymabem (SD) [m-ce]	17,6 (16,9)****	
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	33 (35,5)
	Leki immunosupresyjne	60 (64,5)
	Kwas 5-aminosalicylowy	35 (37,6)
	Antybiotyki	4 (4,3)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: <u>Terapia indukująca (4 tygodnie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy o masie ciała \geq 40 kg: ADA s.c. w dawce 160 mg (tydzień 0) i 80 mg (tydzień 2.); • Chorzy o masie ciała $<$40 kg: ADA s.c. w dawce 80 mg (tydzień 0) i 40 mg (tydzień 2.). <p><u>Terapia podtrzymująca (48 tygodni):</u> Grupa chorych analizowana w niniejszym opracowaniu: wysoka dawka ADA (nie przedstawiano danych dla grupy chorych zrandomizowanych do leczenia niską dawką ADA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy o masie ciała \geq 40 kg: ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień; • Chorzy o masie ciała $<$40 kg: ADA w dawce 20 mg co drugi tydzień. <p>Chorzy, u których w 12 tygodniu stwierdzono zaostrzenie choroby lub brak odpowiedzi na leczenie zmieniali terapię z przyjmowanej co drugi tydzień na przyjmowaną raz w tygodniu (dawka pozostawała bez zmian).</p> <p>Po 2 mies. przyjmowania ADA raz w tygodniu w ramach fazy zaślepionej badania, chorzy, u których stwierdzono zaostrzenie choroby lub brak odpowiedzi na leczenie mogli zostać przeniesieni do terapii ratującej (faza otwarta badania), w której przyjmowali ADA w dawce 40 lub 20 mg (odpowiednio chorzy o masie ciała \geq 40 kg i $<$40 kg).</p> <p>Jeśli w trakcie kontynuacji leczenia w otwartej fazie badania stwierdzono zaostrzenie choroby lub kolejne zaostrzenie choroby lub też jednoznaczny brak odpowiedzi na leczenie, terapia była przerywana.</p> <p>Leczenie wspomagające: do 1 mies. terapii chorzy przyjmowali kortykosteroidy w stałej dawce a następnie dawka ta w zależności od stwierdzanej odpowiedzi na leczenie była dostosowywana. Dawka kortykosteroidów mogła zostać zwiększona do dawki początkowej jeśli u chorego stwierdzono zaostrzenie choroby lub brak odpowiedzi na leczenie. Leczenie immunosupresantami mogło zostać zakończone w lub po 6 mies. leczenia w przypadku stwierdzenia odpowiedzi na leczenie i nie mogło być wdrożone ponownie. Inne leki stosowane w leczeniu ChLC mogły być nadal przyjmowane przez chorych w stałej dawce. Rozpoczęcie leczenia kortykosteroidami, immunosupresantami lub innymi lekami nie było dozwolone w trakcie trwania badania. W sytuacji, w której w ocenie badacza chory wymagał zastosowania terapii ratującej niedozwolonej w protokole, chory kończył udział w badaniu.</p> <p>W 6 mies. terapię kortykosteroidami zakończyło 28 chorych (84,8%) a w 12 mies. terapię lekami immunomodulującymi zakończyło 18 chorych (30,0%).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III; • remisja kliniczna w skali PCDAI; • remisja kliniczna w skali CDAI; • odpowiedź (kliniczna) w skali PCDAI; • zmiana masy ciała i wzrostu; 		

IMAGINE 1 (publikacja Hyams 2012, publikacja NCT00409682) [71, 76]

- ocena drożnych przetok;
- stężenie białka C-reaktywnego;
- zgony;
- profil bezpieczeństwa.

* miejsca opisane przez badacza: antrum, jelito ślepe, przelyk, wrzody żołądka, wrzody jamy ustnej i gardła, jama ustna, esica, jelito cienkie, żołądek;

** n=62

***jedna wartość utracona

****n=42

REACH (publikacja Hyams 2007) [70]	
METODYKA	
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, niezaślepienie (w analizie oraz w niniejszej charakterystyce uwzględniono dane tylko dla jednej grupy)</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, przedstawiono jedynie informację o tym, że chorzy byli randomizowani do grup w stosunku 1:1;</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród wszystkich chorych (N=112) włączonych do badania 24 (21,4%) utracono z badania do 54 tygodnia jego trwania, 9 chorych (8,0%) zakończyło udział w badaniu przed lub w 10 tygodniu, 15 chorych (13,4%) utracono po randomizacji w 10 tygodniu, przy czym 6 z nich (5,5%) po fazie cross-over); spośród chorych poddanych terapii INF w schemacie co 8 tygodni z badania utracono z powodu zdarzeń niepożądanych 2 chorych (3,8%) oraz z powodu braku satysfakcjonującego efektu leczenia 2 chorych (3,8%);</p> <p>Skala Jadad: 2/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w publikacji przedstawiono informację, że wszystkie analizy zostały przeprowadzone dla populacji ITT (nie przedstawiono sposobu definiowania populacji ITT);</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Centocor, Inc.</p> <p>Liczba ośrodków: 34 (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, Izrael);</p> <p>Okres obserwacji: 54 tyg.</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $\leq 0,05$</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 6 do 17 lat; • Zdiagnozowana i potwierdzona badaniem endoskopowym i biopsją ChLC co najmniej 12 tygodni przed skryningiem; • ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (wyjściowy PCDAI powyżej 30); • rozpoczęta terapia immunomodulująca (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat) co najmniej 8 tygodni przed skryningiem oraz od co najmniej 2 tygodni stosowanie terapii w stałej dawce; • dozwolona terapia skojarzona z aminosalicylatami (jeśli dawka była stała przez co najmniej 2 tyg. Przed skryningiem), kortykosteroidami p.o. w dawce stanowiącej ekwiwalent prednizonu 60 mg/d lub niższej (stabilna dawka od tygodnia), żywienie jelitowe (stabilna dawka od 2 tyg.), antybiotykami (jeśli dawka była stała przez co najmniej 1 tydz. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia z zastosowaniem infliksymabu lub innego leku będącego w fazie badań ukierunkowanego na redukcję TNF. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (infliksymab w dawce 5 mg/d, co 8 tyg.)
Liczba chorych	52
Mężczyźni, n (%)	33 (63,5)

REACH (publikacja Hyams 2007) [70]			
Średni wiek (SD) [lata]		12,9 (2,5)	
Średnia masa ciała (SD) [kg]		45,0 (17,3)	
Średni wzrost (SD) [cm]		153,1 (15,2)	
Rasa biała, n (%)		43 (82,7)	
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]		2,3 (1,5)	
Lokalizacja choroby, n (%)	Okrężnica		48 (92,3)
	Jelito kręte		37 (71,2)
	Górny odcinek przewodu pokarmowego		20 (38,5)
Drożne przetoki, n (%)		b/d	
Średni wynik w skali PCDAI (SD)		42,1 (9,2)	
Średni wynik w skali CDAI (SD)		b/d	
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	≤ 1 mg/kg (ekwiwalent prednizonu)	23 (44,2)
		>1 mg/kg (ekwiwalent prednizonu)	1 (1,9)
	6-merkaptopuryna / azatiopryna		46 (88,5)
	Metotreksat		7 (13,5)
	Kwas 5-aminosalicylowy		31 (59,6)
INTERWENCJA			
Interwencja badana:			
<u>Terapia indukcyjna</u>			
INF w dawce 5 mg/kg w tyg. 0, 2. i 6., następnie 4 tygodnie później (w 10 tyg.) u chorych dokonano oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie (odpowiedź definiowana jako redukcja wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości początkowej, przy wyniku wynoszącym 30 lub mniej). Chorzy spełniający kryteria w ocenie badaczy zostali zrandomizowani do 2 grup:			
<ul style="list-style-type: none"> • INF w dawce 5 mg/kg co 8 tyg. (tydzień 14., 22., 30., 38. i 46.); • INF w dawce 5 mg/kg co 12 tyg. (tydzień 18., 30., 42.); 			
Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię indukcyjną w 10. tygodniu terapii zaprzestawali przyjmowania INF			

REACH (publikacja Hyams 2007) [70]

i kończyli udział w badaniu.

Leczenie wspomagające:

Kortykosteroidy podawane doodbytniczo lub dojelitowo nie były dozwolone i terapia nimi musiała zostać zakończona na co najmniej 2 tygodnie przed skryningiem.

Chorzy przyjmujący kortykosteroidy przyjmowali je w stałej dawce do 2. Tygodnia, po czym w przypadku poprawy stanu zdrowia stopniowo je wycofywano (chorzy, którzy w chwili włączenia do badania przyjmowali kortykosteroidy w dawce wynoszącej co najmniej 20 mg/d ekwiwalentu prednizonu, następnie przyjmowali maksymalnie 10 mg/d na tydzień; natomiast chorzy, którzy w chwili włączenia do badania przyjmowali ≥ 10 , ale < 20 , następnie przyjmowali maksymalnie 5 mg/d na tydzień. Dawka ekwiwalentu prednizonu wynosiła 2,5 mg/d na tydzień.

Aminosalicylaty i leki immunomodulujące przyjmowane były w stałej dawce przez cały okres trwania badania.

PUNKTY KOŃCOWE**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- remisja (kliniczna) w skali PCDAI;
- odpowiedź (kliniczna) w skali PCDAI.

Nie uwzględniono punktów końcowych niezgodnych z definicją bądź okresem obserwacji analogicznymi do tych, przyjętych w badaniach dla ADA.

14.8.3. Badania jednoramiennie, retrospektywne (umiarkowana – ciężka postać ChLC)

14.8.3.1. Adalimumab

RESEAT (Rosh 2009) [79]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe Przydział chorych do grup: n/d; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 5/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 12 chorych (10,4%); z czego 2 chorych (1,7%) ostatecznie utraciło odpowiedź na leczenie, 1 chory (0,9%) z powodu zapalenia zatok, 1 chory (0,9%) z powodu niechęci do iniekcji oraz 1 chory (0,9%) z niewyjaśnionych przyczyn. Nie podano informacji na temat pozostałych 8 chorych (7,0%), których utracono z badania.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: Abbott Laboratories; Liczba ośrodków: 12 (USA); Okres obserwacji: 12 mies.; dla 91 chorych okres obserwacji wynosił 10,0 mies. (8,6) od momentu rozpoczęcia leczenia ADA, dla 23 chorych uzyskano jedynie dane z początku badania; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek <18 r.ż. w chwili przyjęcia pierwszej dawki adalimumabu; • przyjęcie co najmniej jednej dawki adalimumabu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 		
Dane demograficzne*		
Parametr	Grupa badana (adalimumab)	
Liczba chorych	115	
Mężczyźni, n (%)	53 (46,1)	
Średni wiek w chwili rozpoznania ChLC (SD) [lata]	11,1 (3,1)	
Średni wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu (SD) [lata]	15,8 (3,0)	
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu (SD) [lata]	4,7 (2,8)	
Wcześniejsze stosowanie infliksymabu	n (%)	109 (94,8)
	średnia liczba wlewów (SD)	12 (10,0)**
Adalimumab jako pierwszy lek biologiczny, n (%)	6 (5,2)	

RESEAT (Rosh 2009) [79]		
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	44 (38,3)
	Tiopuryny	47 (40,9)
	Metotreksat	27 (23,5)
Lokalizacja choroby, n (%)***	Jedynie okrężnica	41 (37,3)
	Choroba rozsiana (żołądek i dwunastnica, jelito kręte, okrężnica)	37 (33,6)
	Jelito kręte i okrężnica	21 (19,1)
	Jedynie jelito kręte	9 (8,2)
	Okolice odbytu	26 (23,6)
	Górny odcinek układu pokarmowego	2 (1,8)
Przebyta operacja z powodu nieswoistego zapalenia jelit, n (%)		37 (32,2) ^{##}
Hospitalizacja z powodu nieswoistego zapalenia jelit, n (%)		86 (74,8)
Stopień aktywności choroby w chwili włączenia do badania w skali PGA, n (%)[#]	Nieaktywna	15 (14,6)
	Łagodna	21 (20,4)
	Umiarkowana	46 (44,7)
	Ciężka	20 (19,4)
Stopień aktywności choroby w chwili włączenia do badania w skali PCDAI, n (%)	≤30	61 (53,0)
	>30	31 (27,0)
	Nieznany	23 (20,0)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: adalimumab		
Terapia indukująca: 160/80 mg u 22 chorych (19,1%); 80/40 mg u 51 chorych 44,3%, 40/40 mg u 17 chorych (14,8%).		
Terapia podtrzymująca: 40 mg co dwa tygodnie u 101 chorych (87,8%). W czasie okresu obserwacji u 29 chorych (25,2%) zwiększono dawkę ADA, z czego u 27 chorych (93,1%) ADA podano co tydzień zamiast co 2 tyg., a u pozostałych 2 chorych (6,9%), którzy stosowali ADA co tydzień, zwiększono dawkę z 40 mg do 80 mg.		
Leczenie wspomagające: leki immunomodulujące stosowano przez cały czas trwania badania (Na początku badania leczenie stosowało 62% chorych, po 3 m-cach trwania badania 58%, po 6 m-cach 61%, po 12 m-cach 58%. W grupie stosującej ADA przez mniej niż 2 lata od diagnozy leczenie stosowało 58%, w grupie stosującej ADA przez co najmniej 2 lata od diagnozy leczenie stosowało 64%).		
PUNKTY KOŃCOWE		

RESEAT (Rosh 2009) [79]**Punkty końcowe uwzględniane w analizie:**

- remisja (kliniczna) w skali PCDAI;
- remisja (kliniczna) w skali PGA;
- wynik w skali PCDAI;
- odpowiedź w skali PCDAI;
- odpowiedź (kliniczna) wolna od kortykosteroidów;
- odpowiedź (kliniczna) w skali PGA;
- zgony;
- profil bezpieczeństwa.

*wykluczono brakujące dane; **zakres=1; 44; ***N=110, chorzy, dla których uzyskano kompletne dane dot. aktywności choroby; #N=103; ##z czego 26 (70,3%) przeszło zabieg usunięcia jelita

<i>Russell 2011, Malik 2012 [75, 80]</i>		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe Przydział chorych do grup: n/d; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 22 chorych (31,4%), z czego u 12 (17,1%) nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki leku, u 6 chorych (8,6%) utracono odpowiedź na leczenie, 2 chorych (2,6%) przez długi czas nie przyjmowało leku i u 2 chorych (2,6%) wystąpiły reakcje nadwrażliwości na lek.</p> <p>W wynikach badania podano dodatkowo informacje, że u 8 chorych (11,1%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia, z czego u 4 chorych (5,6%) leczenie przerwano trwale. Opisano następujące zdarzenia niepożądane: gorączka – 2 chorych (2,8%), posocznica – 4 chorych (5,6%), wysypka – 1 chory (1,4%), pogarszająca się biegunka – 1 chory (1,4%). Dane dotyczyły wszystkich 72 chorych uczestniczących w badaniu.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC Sponsor: brak danych Liczba ośrodków: 19 (Zjednoczone Królestwo, Irlandia); Okres obserwacji: mediana: 0,8 lat (zakres: 0,1-2,8), łącznie 72,5 pacjentolat Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieswoiste zapalenie jelit; • wiek <18 r.ż. • stosowanie adalimumabu; • co najmniej 4-tyg. Okres obserwacji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 		
Dane demograficzne z publikacji Russell 2011		
Parametr	Grupa badana (ADA)	
Liczba chorych	72	
ChLC, n (%)	70 (97,2)	
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, n (%)	1 (1,4)	
Niesklasyfikowane nieswoiste zapalenie jelit	1 (1,4)	
Mężczyźni, n (%)	47 (65,3)	
Wiek w chwili rozpoznania ChLC, mediana (zakres) [lata]	10,5 (2,8; 15,7)	
Wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu, mediana (zakres) [lata]*	14,8 (6,1; 17,8)	
Okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania adalimumabu, mediana (zakres) [lata]*	4,3 (0,1; 10,5)	
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)*	Wyłączne żywienie enteralne	60 (85,7)
	Kortykosteroidy***	63 (90,0)

<i>Russell 2011, Malik 2012 [75, 80]</i>			
	Tiopuryny (azatiopryna i/lub merkaptopuryna)		64 (91,4)
	Metotreksat		34 (48,6)
	Infliksymab		66 (94,3)
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)*	Kortykosteroidy		26 (37,1)
	Leki immunosupresyjne	Tiopuryny	27 (38,6)
		Metotreksat	19 (27,1)
Lokalizacja choroby, n (%)*	Jelito kręte i okrężnica oraz górny odcinek przewodu pokarmowego (L3+L4)		24 (34,3)
	Okolice odbytu		29 (41,4)
Manifestacja choroby, n (%)*	Postać niezwiązująca, niepenetrująca (B1)		37 (52,9)
Przebyta operacja przed włączeniem do badania lub w czasie badania, n (%)*			26 (37,1)**
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania, mediana (zakres)			37,5 (7,5–65,0)###
Dane demograficzne z publikacji <i>Malik 2012</i>			
Liczba chorych			36#
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	Infliksymab		34 (94,4)
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)*	Wyłączne żywienie enteralne		30 (83,3)
	Kortykosteroidy		32 (88,9)
	Tiopuryny (azatiopryna i/lub merkaptopuryna)		34 (94,4)
	Prednizolon		15 (41,7)
	Leki immunosupresyjne (tiopuryny lub metotreksat)		23 (63,9)
	Metotreksat		20 (55,6)
Faza dojrzewania, n (%)#	I		7 (25,0)
	II		5 (17,9)
	III		5 (17,9)
	IV		2 (7,1)
	V		9 (32,1)
Lokalizacja choroby, n (%)*	Jelito kręte i okrężnica oraz górny odcinek przewodu pokarmowego (L3+L4)		15 (41,7)
	Okolice odbytu		15 (41,7)

<i>Russell 2011, Malik 2012 [75, 80]</i>	
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania, mediana (zakres)	25,0 (7,5, 65,0)###
INTERWENCJA *	
Publikacja Malik 2012	
<u>Terapia indukcyjna</u>	
ADA 160 mg, następnie 80 mg u 2 chorych (5,6%), 80mg, a następnie 40 mg u 18 chorych (50,0%), 24 mg/m ² u 9 chorych (25,0%). 7 chorych (19,4) otrzymało inne schematy dawkowania.	
<u>Terapia podtrzymująca</u>	
Wszyscy chorzy rozpoczęli terapię podtrzymującą. 33 chorych (91,7%) chorych stosowało adalimumab 40 mg i 3 (8,3%) chorych stosowało adalimumab 24 mg/m ² . Początkowo wszyscy stosowali leczenie co 2 tygodnie.	
Publikacja Russell 2011	
Interwencja badana: adalimumab	
<u>Terapia indukcyjna</u>	
ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m ² u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania.	
<u>Terapia podtrzymująca</u>	
68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m ² u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania.	
U 24 chorych (35,3%) zwiększono dawkę, z czego 4 chorych (5,9%) przyjęło zwiększoną dawkę adalimumabu a u 17 chorych skrócono odstęp między dawkami z dwóch tygodni na jeden tydzień, natomiast u 3 chorych (4,4%) zarówno zwiększono dawkę, jak i skrócono odstęp między dawkami. Stosowanie leków immunosupresyjnych nie miało wpływu na potrzebę zwiększenia dawki (p=0,9). U 19 chorych (79,2%) zwiększono dawkę w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adalimumabem. U 5 chorych (20,8%) z 24, którym zwiększono dawkę, 4 chorych (5,9%) ponownie przyjmowało adalimumab co dwa tygodnie, a u 1 chorego (4,2%) zmniejszono dawkę leku.	
Mediana przyjętych dawek adalimumabu wyniosła 19 (zakres: 3-103). Całkowita liczba dawek wyniosła 1662.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:	
<ul style="list-style-type: none"> • remisja (kliniczna) w skali PCDAI; • remisja kliniczna w skali PGA; • wynik w skali PCDAI; • odpowiedź (kliniczna) w skali PCDAI; • odpowiedź w skali PGA; • zmiana masy ciała i wzrostu; • zgony; • profil bezpieczeństwa. 	

*dane dotyczą jedynie chorych z ChLC; **łącznie 47 operacji, z czego 18 chorych przeżyło operację przed rozpoczęciem stosowania adalimumabu 2,4 lata (mediana; zakres: 0,7-6,4) po rozpoznaniu choroby, 8 chorych przeżyło operację 0,6 lat (mediana, zakres: 0,3-1,9) po rozpoczęciu stosowania adalimumabu, 5 chorych przeżyło więcej niż 1 operację; ***co najmniej 1 kurs; #N=28; ##dane dla 48 chorych; 16 chorych z łagodną postacią, 31 z postacią umiarkowaną-ciężką; ###dane dla 19 chorych

14.8.3.2. Infliksymab

Chouliaras 2010 [67]	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne Przydział chorych do grup: n/d Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 4 chorych (12,9) z powodu reakcji anafilaktycznej o ciężkim nasileniu, związanej z podaniem leku. Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Grecja); Okres obserwacji: okres leczenia – średnia (SD): 1,3 (1,4) roku, mediana (zakres): 0,8 (0,1; 3,5) roku; okres obserwacji maks. 60 tygodni. Analiza statystyczna: b/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit potwierdzonym zgodnie z kryteriami ESPGHAN Porto; brak odpowiedzi na standardową terapię lekami immunosupresyjnymi, w tym steroidy, azatioprynę, merkaptopurynę, metotreksat, cyklosporynę w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (okres ten był krótszy w przypadku szczególnie ciężkich postaci choroby) – brak odpowiedzi definiowano w przypadku ChLC jako PCDAI >10; choroba steroidozależna definiowana jako wystąpienie nawrotu w czasie 30 dni od odstawienia steroidów lub w czasie próby zmniejszenia dawki bądź w przypadku, gdy w czasie roku steroidy były podawane łącznie przez 16 tygodni; brak tolerancji terapii lekami immunosupresyjnymi. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (infliksymab)
Liczba chorych	31
Mężczyźni, n (%)	13 (41,9)*
ChLC, n (%)	23 (74,2)
Średni wiek 31.01.2008 r. (SD) [lata]	13,5 (3,0)**
Średni wiek w chwili rozpoznania (SD) [lata]	8,7 (4,1)***
Średni okres trwania choroby 31.01.2008 r. (SD) [lata]	5,1 (3,5) [#]
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania infliksymabu (SD) [lata]	2,6 (2,7) ^{##}
Średni wiek w chwili rozpoczęcia stosowania infliksymabu (SD) [lata]	11,0 (2,8) ^{###}
Leki stosowane dodatkowo	Kortykosteroidy
	23 (100,0)

Chouliaras 2010 [67]		
na początku badania, n (%)[^]	Tiopuryny (azatiopryna i/lub merkaptopuryna)	23 (100,0)
	Metotreksat	3 (13,0)
	Cyklosporyna	6 (26,1)
Wskazania do stosowania infliksymabu, n (%)	Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	22 (71,0)
	Choroba steroidozależna	4 (12,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: infliksymab 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., a następnie co 8 tyg. (dawkowanie od 2003 r.). Przed 2003 r. podawano tylko 3 dawki. Wszystkim chorym podano łącznie 268 wlewy od 2000. Średnia (SD) liczba wlewów/chorego 8,8 (6,4), mediana (zakres): 7 (1-25).</p> <p>Leczenie wspomagające: od 2009 r. przerywano terapię lekami immunomodulującymi po 6 miesiącach stosowania wraz z infliksymabem. Przed 2009 r. leki immunomodulujące stosowano jednocześnie wraz z infliksymabem bez tego ograniczenia. Adalimumab stosowano tylko w przypadku niepowodzenia leczenia infliksymabem bądź wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź (kliniczna) w skali PCDAI; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby szacowana metodą Kaplana-Meiera; • drożność przetok; • profil bezpieczeństwa. 		

*9 mężczyzn z ChLC; **mediana (zakres): 13,7 (5,2-21,3); ***mediana (zakres): 8,8 (1,6; 14,1); #mediana (zakres): 5,1 (0,2-12,4); ##mediana (zakres): 1,2 (0,1-8,8) ###mediana (zakres): 10,8 (3,9; 14,9); ^dane tylko dla chorych z ChLC

<i>Hyams 2000 [72]</i>		
METODYKA		
<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne Przydział chorych do grup: n/d; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 3 (Connecticut Children's Medical Center, Cleveland Clinic, North Shore-Long Island Jewish Health System; USA); Okres obserwacji: okres leczenia 12 tygodni, okres obserwacji 5,5 mies. (zakres: 3-9 mies.); Analiza statystyczna: brak danych dotyczących poziomu istotności statystycznej</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieodpowiadająca lub słabo odpowiadająca na aktualne leczenie lub zależna od kortykosteroidów ChLC w ocenie lekarza pediatry gastroenterologa; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (INF)	
Liczba chorych	19	
Mężczyźni, n (%)	10 (52,6)	
Średni wiek w chwili rozpoczęcia stosowania infliksymabu (SD) [lata]	14,4 (3,0)*	
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania infliksymabu (SD) [lata]	3,5 (2,6)**	
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	6 (31,6)	
Zabieg chirurgiczny		
Lokalizacja choroby, n (%)	Jelito kręte (L1)	3 (15,8)
	Okrężnica (L2)	3 (15,8)
	Jelito kręte i okrężnica (L3)	13 (68,4)
	Jelito kręte i okrężnica oraz górny odcinek przewodu pokarmowego (L3+L4)	2 (10,5)
Średni wynik PCDAI w chwili włączenia do badania (SD)	42,1 (13,7)	
INTERWENCJA		

Hyams 2000 [72]

Interwencja badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg we wlewie i.v. trwającym 2 godziny;

W okresie początkowym trwającym 12 tyg. Leczenia chorym podawano od 1 do 3 infuzji (łącznie 40 infuzji). 4 chorych otrzymało tylko 1 infuzję w chwili włączenia do badania, 9 chorych otrzymało 1 infuzję w chwili włączenia do badania oraz po 4 tyg., 4 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 8 tyg., 2 chorych otrzymało infuzje w chwili włączenia do badania, po 4 oraz 6 tyg.

Jeśli stan chorego się pogarszał (PCDAI \geq 30) podawano kolejne dawki INF po 12-tyg. Okresie początkowym. Łącznie podano 10 dodatkowych infuzji.

Leczenie towarzyszące w postaci kortykosteroidów stosowane było u wszystkich 19 chorych (100,0%), u 16 chorych*** (84,2%) stosowano 6-merkaptopurynę/azatioprynę, u 14 chorych (73,7%) 5-aminosalicylat oraz u 7 chorych (36,8%) antybiotyki (u 5 metronidazol i u 2 ciprofloksacynę).

W okresie obserwacji nie podawano dodatkowego leczenia przeciwpalnego ani immunomodulującego.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- wynik w skali PCDAI.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- poprawa objawów choroby;
- poprawa kliniczna;
- profil bezpieczeństwa.

*zakres (9-19); **zakres: 0,1-9,5 ***w treści publikacji przedstawiono informację o 14 chorych

<i>Lionetti 2003 [73]</i>		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe Przydział chorych do grup: n/d; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono chorych. Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 8 (Włochy); Okres obserwacji: okres leczenia – 18 tygodni; okres obserwacji trwał od 18 tygodnia do 2,5 r. po ukończeniu leczenia; Analiza statystyczna: b/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spełnienie kryteriów włączenia zgodnie z oceną pediatry gastroenterologa, który przepisywał lek; • ChLC oporna na leczenie bądź z przetokami; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (infliksymab)	
Liczba chorych	22	
Mężczyźni, n (%)	10 (45,5)	
Średni wiek w chwili rozpoczęcia stosowania infliksymabu (SD) [lata]*	13,0 (3,2)	
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania infliksymabu (SD) [lata]	2,8 (2,2)**	
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	6 (27,3)***
	>1 rok	16 (72,7)
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Wyłączne żywienie pozajelitowe	1 (4,5)
	Kortykosteroidy	11 (50,0)
	Tiopuryny (azatiopryna i/lub merkaptopuryna)	12 (54,5)
	Kwas 5-aminosalicylowy	19 (86,4)
	Metotreksat	2 (9,1)
	Antybiotyki	13 (59,1)
Lokalizacja choroby, n (%)	Jedynie okrężnica	5 (22,7)
	Część końcowa jelita krętego	1 (4,5)

Lionetti 2003 [73]		
	Część końcowa jelita krętego i okrężnica	11 (50,0)
	Przełyk, żołądek, okrężnica	1 (4,5)
	Przełyk, żołądek, część końcowa jelita krętego, okrężnica	2 (9,1)
	Jelita	2 (9,1)
Zajęte okolice odbytu, n (%)		15 (68,2)
Przetoki, n (%)		13 (59,1)
Lokalizacja przetok, n (%)	Okołoodbytnicze	10 (45,5)
	Okołoodbytnicze, odbytniczo-pochwowe	1 (4,5)
	Odbytniczo-pochwowe	1 (4,5)
	Enterovesycial	1 (4,5)
Przebyta operacja, n (%)		1 (4,5)
Wskazania do stosowania infliksymabu, n (%)	ChLC oporna na leczenie	9 (40,9)
	ChLC z przetokami	7 (31,8)
	ChLC z przetokami oporna na leczenie	6 (27,3)
Średni wynik PCDAI w chwili włączenia do badania (SD)		41,2 (21)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: infliksymab 5 mg/kg, co najmniej 2-h wlew, zgodnie z zaleceniami producenta. Decyzję o podaniu kolejnego wlewu podejmował lekarz w zależności od stanu chorego. W czasie leczenia wszyscy chorzy byli hospitalizowani oraz monitorowano u nich wystąpienie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Chorzy przyjęli od 1 do 8 dawek (wszystkim chorym podano łącznie 73 wlewy); średnia liczba wlewów/chorego: 3,3. 4 chorych (18,2%) otrzymało 1 wlew, 4 chorych (18,2%) 2 wlewy, 8 chorych (36,4%) 3 wlewy, 3 chorych (13,6%) 5 wlewów, 1 chorych (4,5%) 6 wlewów, 2 chorych (9,1%) 8 wlewów. Odstępy między wlewami wynosiły od 2 do 12 tygodni.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik w skali PCDAI. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> OB; stężenie CRP; odpowiedź na leczenie; remisja kliniczna; drożność przetok; profil bezpieczeństwa. 		

*zakres: 3,2-17,9; **zakres: 0,1-8; ***wczesna ChLC; wszyscy chorzy z przetokami, wskazanie do leczenia u 4 chorych – przetoki, u 2 chorych – przetoki oraz nawrót choroby; #wieloletnia ChLC, wskazanie do leczenia u 9 chorych – nawrót choroby, u 3 chorych – przetoki; u 4 chorych przetoki oraz nawrót choroby

Malik 2011 [74]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne Przydział chorych do grup: n/d; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 5/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTM: IVC Sponsor: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych; Liczba ośrodków: 1 (Wielka Brytania); Okres obserwacji: 12 mies.; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia: kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci leczone z powodu IBD infliksymabem w Royal Hospital for Sick Children w okresie pomiędzy 2003 i 2008 rokiem; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (INF)	
Liczba chorych	28	
Mężczyźni, n (%)	17 (60,7)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	13,1 (9,9; 15,7)	
Wiek w chwili rozpoznania ChLC, mediana (zakres) [lata]	10,8 (6,6; 13;4)	
Lokalizacja choroby, n (%)	Jelito grube i jelito cienkie	13 (46,4)
	Jelito grube	11 (39,3)
	Jelito cienkie	3 (10,7)
	Okolice odbytu	1 (3,6)
Faza dojrzewania, n (%)*	I	17 (85,0)
	II	2 (10,0)
	III	1 (5,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: infliksymab 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. I 6. W czasie 6 miesięcy mediana infuzji wyniosła 2,6. 1 chory nie ukończył okresu indukcji, 1 chory otrzymywał dawkę 7 mg/kg.</p> <p>Leczenie towarzyszące: 17 (60,7%) chorych otrzymywało kwas 5-aminosalicylowy, 13 (46,4%) chorych otrzymywało azatioprynę, 13 (46,4%) chorych otrzymywało metotreksat, 12 (42,9%) chorych otrzymywało prednizolon.</p>		

<i>Malik 2011 [74]</i>
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none">• remisja kliniczna w skali PGA;• odpowiedź w skali PGA;• zmiana masy ciała i wzrostu. Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none">• zmiana masy ciała i wzrostu w innych podgrupach niż analizowane dla badań z ADA.

*N=20

Sinitsky 2009 [81]			
METODYKA			
<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne Przydział chorych do grup: n/d; Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 4/8; Opis utraty chorych z badania: b/d Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Australia); Okres obserwacji: średnia 2,3 roku (zakres: 4 tyg.; 5,4 roku) Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni infliksymabem z Sydney Children's Hospital (SCH) w okresie od stycznia 2000 do lipca 2007 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (INF)		
Liczba chorych	16		
Mężczyźni, n (%)	13 (81,3)		
Wiek w chwili rozpoczęcia stosowania infliksymabu, mediana (zakres) [lata]	13,0 (1,25-17,5)*		
Średni okres od rozpoznania choroby do rozpoczęcia stosowania infliksymabu, średnia (SD) [lata]	3,0 (2,9)		
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	Kortykosteroidy doustne**		10 (62,5)
	Tiopuryny	Azatiopryna	15 (93,8)
		Merkaptopuryna	1 (6,3)
	Kwas 5-aminosalicylowy		8 (50,0)
	Takrolimus		1 (6,3)
	Leki immunosupresyjne	Metotreksat	0 (0,0)
Lokalizacja choroby, n (%)***	Górny odcinek przewodu pokarmowego (L4)		14 (87,5)
	Końcowy odcinek jelita krętego (L1)		5 (31,3)
	Zagięcie wątrobowe (bez końcowego odcinka jelita krętego)		3 (18,8)
	Zmiany ogniskowe		12 (75,0)

Sinitsky 2009 [81]		
	Okolice odbytu	8 (50,0)
Postać choroby, n (%)	Luminalna	16 (100,0)
	Przetokowa	6 (37,5)
Wynik w skali PCDAI w chwili włączenia do badania, mediana (zakres)		31,3 (17,5 -57,5)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: infliksymab 5 mg/kg, infuzja 2-godz. Liczba infuzji, mediana: 5 (zakres: 2-24).</p> <p>Terapia indukująca: INF w tygodniu 0., 2. i 6.</p> <p>Terapia podtrzymująca: INF co tydzień, czas leczenia uzależniony od odpowiedzi chorego na leczenie.</p> <p>Leczenie towarzyszące: Wszyscy chorzy, przed podaniem infliksymabu, otrzymali hydrokortyzon i.v., prometazynę i.v., paracetamol doustnie.</p> <p>Leczenie wspomagające: 7 chorych (43,8%) stosowało kortykosteroidy doustnie, 14 (87,5%) chorych azatioprynę, 9 chorych (56,3%) kwas 5-aminosalicylowy, 1 chory (6,3%) takrolimus, 1 chory (6,3%) merkaptopurynę i 2 chorych (12,5%) metotreksat. 1 chory (6,3%) nie stosował leczenia wspomagającego.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja (kliniczna) w skali PCDAI; • wynik w skali PCDAI. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • drożność przetok; • zmiana masy wzrostu; • OB; • stężenie CRP; • stężenie hemoglobiny; • stężenie albuminy; • profil bezpieczeństwa. 		

*SD=4,2; **8 prednizon, 2 budezonid; ***dla każdego chorego liczby odzwierciedlają zaangażowanie w chorobę różnych części jelita

<i>Nobile 2014 [77]</i>		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne (w badaniu analizowano oddzielnie wyniki dla chorych leczonych ADA, jednak w grupie tej uczestniczyli głównie dorośli chorzy średnia wieku 18,6 lat, w związku z czym nie zostały one uwzględnione w analizie)</p> <p>Przydział chorych do grup: n/d</p> <p>Skala NOS:</p> <p>Dobór próby: **</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: **</p> <p>Skala NICE: 4/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu trwania terapii 10,6 miesiąca (zakres 1-29), mediana okresu obserwacji 38,5 miesiąca (zakres 1-116) – pomimo iż okres obserwacji był długi co wskazuje, że część chorych w momencie oceny była dorosła uwzględniono wyniki dla pierwszych 12 m-cy dla których możliwe było zestawienie z danymi dla ADA</p> <p>Analiza statystyczna: b/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież chore na chorobę Leśniowskiego-Crohna leczone infliksymabem; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (infliksymab)	
Liczba chorych	29	
Mężczyźni, n (%)	17 (58,6)	
Wiek w chwili rozpoznania ChLC, mediana (zakres) [lata]	15 (10-18)	
Wiek w chwili rozpoczęcia stosowania adalimumabu/infliksymabu, mediana (zakres) [lata]	16 (12-18)	
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	Kortykosteroidy	21 (72,4)
	Tiopuryny (azatiopryna i/lub merkaptopuryna)	24 (82,8)
	Metotreksat	2 (6,9)
Leki stosowane dodatkowo na początku badania, n (%)	Tiopuryny	10 (34,5)
	Kortykosteroidy	4 (13,8)
Wskazania do stosowania infliksymabu, n (%)	Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	19 (65,5)
	Choroba steroidozależna	10 (34,5)
Postać choroby, n (%)	Zapalna	13 (44,8)
	Zwężająca	4 (13,8)

Nobile 2014 [77]		
	Przetokowa	12 (41,4)
Lokalizacja choroby, n (%)	L1, krętnica	3 (10,3)
	L2, okrężnica	5 (17,2)
	L3, krętnica/okrężnica	19 (65,5)
	L4, górna część przewodu pokarmowego	0 (0,0)
	L3+L4	2 (6,9)
Uwagi	W badaniu nie określono nasilenia choroby za pomocą skali PCDAI, jednak z opisu wyników w badaniu wynika, że uczestniczyli też chorzy na ciężką postać choroby	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Infliksymab 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., a następnie 5 mg/kg co 8 tyg.</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy stosowali dodatkowo chlorfeniraminę (0,2 mg/kg/dobę, maksymalnie 10mg) i hydrokortyzon (10 mg/kg/dobę, maksymalnie 300 mg), przed podaniem INF w celu redukcji ryzyka powstawania przeciwciał przeciwko INF a następnie reakcji w miejscu podania leku i utraty odpowiedzi na leczenie.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja oceniana w skali PGA; • odpowiedź na leczenie bez remisji w skali PGA; <p>Punkt końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź oceniana w badaniu endoskopowym; • wyniki w skali PGA dla okresu obserwacji dłuższego niż 12 m-cy; • zmiany stężeń CPR • profil bezpieczeństwa. 		

14.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 83.
Kryteria Cooka

Kryteria Cooka	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 84.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 85.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia chorych są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy chorych (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk chorych, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 86.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta *
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- ustrukturyzowany wywiad *
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak *
- nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela 87.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 88.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy chorych;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

14.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 89.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Akobeng 2008</i> [87]	Niewłaściwa populacja	Do przeglądu włączono badania jedynie w populacji dorosłych chorych na ChLC
<i>Askling 2010</i> [90]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza dotycząca częstości występowania nowotworów dla porównania ADA, INF, ETN u dorosłych chorych
<i>Behm 2009</i> [92]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, do którego nie włączano badań dotyczących dzieci
<i>Blonski 2011</i> [96]	Niewłaściwa populacja	Przegląd niesystematyczny dotyczący sposobów leczenia chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit. Nie analizowano badań przeprowadzonych w grupie dzieci
<i>Braun 2007</i> [97]	Niewłaściwa populacja	Wtórne opracowania wyników badań dotyczące częstości występowania UC i ChLC u chorych na zeszywniające zapalenie stawów leczonych lekami biologicznymi
<i>Brunasso 2011</i> [98]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania leków anti-TNF u chorych z WZW C: większość analizowanych chorych z RZS (tylko 6 chorych z ChLC)
<i>Bultman 2010</i> [99]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym oceniano ADA i INF, jednak nie włączono do niego badań, w których brały udział dzieci chore na ChLC
<i>Caroll 2010</i> [102]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym oceniano bezpieczeństwo inhibitorów TNF u dorosłych chorych na ChLC
<i>Cassinotti 2008</i> []	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, do którego włączono m.in. badania oceniające ADA u dorosłych chorych na ChLC
<i>Collamer 2010</i> [106]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący częstości występowania łuszczycowych zmian skórnych związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF. Nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
<i>Colombel 2009b</i> [108]	Niewłaściwa populacja	Wtórne opracowanie wyników 6 badań dotyczących zastosowania ADA u dorosłych chorych na ChLC
<i>Czuber-Dochan 2013</i> [113]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący występowania zmęczenia u chorych z IBD. Dla ADA włączono 1 badanie (CHARM) dotyczące dorosłych i porównujące ADA względem PLC
<i>Deepak 2012</i> [114]	Niewłaściwa populacja	Przegląd danych z systemu raportowania działań niepożądanych oraz dodatkowego przeglądu bazy MEDLINE, którego celem była ocena częstości występowania T-komórkowego chłoniaka nieziarniczego u chorych stosujących inhibitory-TNF. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla ADA w populacji docelowej.
<i>Diaz-Lagares 2010</i> [116]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności ADA w chorobach autoimmunizacyjnych, włączono tylko jeden przypadek chorego na ChLC
<i>Dretzke 2011</i> [117]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania ADA i INF. Nie włączono badań dla ADA w populacji docelowej

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Fiorino 2009 [120]	Niewłaściwa populacja	Przegląd dotyczący występowania łuszczycy u chorych stosujących INF i ADA. W badaniach włączanych do przeglądu wzięli udział jedynie dorośli chorzy na ChLC
Florino 2011 [121]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania ADA u chorych na ChLC
Huang 2011 [133]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący leczenia adalimumabem. Do przeglądu włączano jedynie badania, w których udział wzięli dorośli chorzy na ChLC
Joyau 2012 [136]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia łuszczycy u dorosłych chorych leczonych inhibitorami TNF
Katsanos 2012 [138]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący występowania tocznia rumieniowatego u chorych z nieswoistymi chorobami jelit
Ko 2009 [141]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny przypadków chorych z IBD (w tym chorych z ChLC), u których wystąpiła łuszczycy. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Kotlyar 2011 [142]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny przypadków chorych z IBD oraz chłoniakiem T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym. W przeglądzie porównano wyniki chorych stosujących tiopuryny oraz inhibitory TNF i tiopuryny. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Lees 2009 [145]	Niewłaściwa populacja	Przegląd danych dotyczący bezpieczeństwa inhibitorów TNF u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit leczonych w Edynburgu w latach 1999 do 2007. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Loftus 2011 [148]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczące korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem ADA w porównaniu z tradycyjnymi terapiami niebiologicznymi u chorych na ChLC
Lopez 2013 [149]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena adherencji, do przeglądu nie włączano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ADA lub INF w populacji dzieci.
Ma 2009 [150]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący długotrwałej i krótkotrwałej skuteczności ADA po przerwaniu leczenia INF. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Manz 2012 [152]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący sposobów leczenia nieswoistego zapalenia jelit opornego na leczenie steroidami
Marchioni 2013 [153]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania ADA, INF i certolizumabu pegol u kobiet w ciąży
Marshall 2008 [155]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie na podstawie publikacji <i>Akobeng 2008</i> dotyczącej m.in. skuteczności ADA i INF w utrzymywaniu remisji w ChLC
Melmed 2010 [156]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący stosowania leków immunomodulujących wraz z inhibitorami TNF w ChLC
Ochenrider 2010 [166]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny przypadków wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego, z czego jedynie 3 przypadki dotyczą populacji docelowej
Oussalah 2010 [168]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania inhibitorów TNF w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit. W przeglądzie nie uwzględniono badań dla ADA, w których udział brały dzieci

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Parakkal 2011 [172]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny przypadków wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego, z czego jedynie 3 przypadki dotyczą populacji docelowej
Peyrin-Biroulet 2008 [175]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF u chorych na ChLC. W przeglądzie wykluczano badania na dzieciach.
Peyrin-Biroulet 2011 [176]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący występowania remisji u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Pierard 2011 [177]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący potencjału terapeutycznego inhibitorów TNF w leczeniu schorzeń współistniejących u chorych z łuszczycą
Plosker 2007 [178]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania adalimumabu u chorych na ChLC
Scheinfeld 2004 [189]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF
Serghini 2012 [192]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych z ChLC.
Shale 2009 [193]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena występowania przewlekłych infekcji wirusowych u chorych stosujących inhibitory TNF-alfa. W przeglądzie nie uwzględniono badań dla ADA w populacji docelowej
Shale 2010 [194]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena wpływu inhibitorów TNF-alfa, na występowanie infekcji wirusowych. W przeglądzie nie uwzględniono badań dla ADA w populacji docelowej
Singh Jasvinder 2012 [196]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową dotyczący występowania działań niepożądanych po zastosowaniu leków biologicznych (w tym ADA) niezależnie od wskazania, włączono również badania dla ADA, w populacji docelowej jednak wyniki przedstawiono łącznie dla różnych wskazań.
Thai 2010 [197]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny opisujący przypadki występowania wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego, z czego jedynie 4 przypadki dotyczą populacji docelowej
Thaler 2012 [198]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny oceniający m.in. zastosowanie ADA i INF u dorosłych chorych na ChLC. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Theophile 2011 [199]	Niewłaściwa populacja	Przegląd niesystematyczny, którego celem była charakterystyka przypadków chorych na chłoniaka u chorych leczonych lekami biologicznymi. Porównywano przypadki opisywane w literaturze oraz te z French Pharmacovigilance System. Nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Veerappan 2011 [204]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący wpływu inhibitorów TNF na metabolizm kości u chorych z IBD, nie odnaleziono badań dla ADA w populacji docelowej
Vogelaar 2009 [207]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dot. jakości życia u chorych z IBD. W przeglądzie uwzględniono jedynie badania na dorosłych.
Zhang 2013 [216]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza oceniająca występowanie zdarzeń niepożądanych u dorosłych chorych z ChLC leczonych inhibitorami TNF.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 90.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abreu 2013</i> [83]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające występowanie gruźlicy u dorosłych chorych leczonych inhibitorami TNF
<i>Absah 2012</i> [84]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano wpływ dodania MTX do terapii ADA lub INF, w przypadku gdy chorzy nie odpowiadają na leczenie ADA lub INF. Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych leczonych ADA+MTX i INF+MTX .
<i>Adamiak 2010</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Opis 3 przypadków obrzęku naczynioruchowego u dzieci chorych na ChLC leczonych ADA
<i>af Björkesten 2013</i> [86]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące dorosłych chorych na ChLC, leczonych INF lub ADA (brak wyników w podziale ze względu na stosowaną interwencję)
<i>Alkhoury 2009</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Allez 2009</i> [89]	Niewłaściwa populacja	Badanie nierandomizowane porównujące adalimumab z certolizumabem u dorosłych chorych na ChLC
<i>Assa 2012</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym stosowano ADA lub INF, jednak wyniki dla leków przedstawiono łącznie
<i>Beigel 2011</i> [93]	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym uczestniczyli chorzy na ChLC i UC, jednak wyniki przedstawiono łącznie dla obu populacji
<i>Bermejo 2013</i> [94]	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym oceniano różne inhibitory TNF. Większość chorych stanowili dorośli, brak wyników dla podgrupy dzieci i dla poszczególnych terapii
<i>Bhalme 2013</i> [95]	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono jedynie wyniki dla ADA w populacji dorosłych chorych, brak wyników dla podgrupy dzieci.
<i>Burmester 2009</i> [100]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające bezpieczeństwo ADA m.in. w ChLC, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Wśród chorych na ChLC nie było dzieci.
<i>Burmester 2012</i> [101]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające bezpieczeństwo ADA m.in. w ChLC, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Wśród chorych na ChLC nie było dzieci.
<i>Casellas 2012</i> [103]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano jakość życia po stosowaniu inhibitorów TNF u dorosłych chorych na ChLC
<i>Chaparro 2012</i> [105]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające stosowanie INF po zaprzestaniu ADA u dorosłych chorych na ChLC. Istnieje prawdopodobieństwo, że do badania włączano także dzieci, jednak nie wyodrębniono wyników dla tej grupy
<i>Colombel 2007</i> [107]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
<i>Colombel 2009</i> [108]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Colombel 2009a [109]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Condino 2013 [111]	Niewłaściwa populacja	Badanie nierandomizowane porównujące ADA z INF u dorosłych chorych na ChLC
Cottone 2011 [112]	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym dorośli chorzy stosowali ADA lub INF, jednak wyniki przedstawiono łącznie. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Dewint 2013 [115]	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT dotyczące porównania ADA/ADA+ciprofloksacyna vs PLC u dorosłych chorych na ChLC
Eshuis 2012 [118]	Niewłaściwa populacja	Badanie kliniczno-kontrolne dotyczące częstości występowania perforacji u chorych na ChLC stosujących i nie stosujących inhibitory TNF. W badaniu włączano jedynie dorosłych chorych na ChLC
Feagan 2008 [119]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Gelinck 2008 [122]	Niewłaściwa interwencja	Badanie prospektywne, w którym oceniano wpływ inhibitorów TNF na odpowiedź przeciwciał na szczepienia przeciwko grypie. W badaniu nie przedstawiono wyników osobno dla ADA
Grijalva 2011 [123]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, w którym oceniano ryzyko hospitalizacji z powodu zakażeń u chorych stosujących inhibitory TNF. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Guerra 2012 [124]	Niewłaściwa populacja	Retrospektywna analiza przypadków chorych z IBD (w tym chorych na ChLC) leczonych INF lub ADA, u których wystąpiła łuszczyca. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Gupta 2005 [125]	Niewłaściwa interwencja	Retrospektywne badanie kohortowe. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Habal 2012 [126]	Niewłaściwa populacja	Algorytm podejmowania decyzji opartych na EBM dotyczących leczenia kobiet w ciąży chorych na IBD
Hadziselimovic 2008 [127]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku remisji wywołanej ADA u dziecka chorego na ChLC
Hanauer 2006 [128]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Hemmati 2013 [129]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku zespół u antyfosfolipidowego wywołanego ADA wraz z niesystematycznym przeglądem literatury dot. podobnych przypadków
Herrinton 2012 [130]	Niewłaściwa metodyka	Badanie kohortowe dotyczące stosowania inhibitorów TNF. W badaniu nie przedstawiono osobno wyników dla ADA w populacji docelowej
Ho 2009 [131]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA w ChLC. W badaniu wzięli udział dorośli oraz dzieci, jednak nie przedstawiono osobno wyników w populacji docelowej
Horneff 2010 [132]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego związanego z leczeniem inhibitorami TNF. Tylko 2 chorych w badaniu leczono ADA
Jałocha 2009 [134]	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne oceniające gojenie się śluzówki u chorych leczonych inhibitorami TNF. W badaniu udział wzięli jedynie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		dorośli chorzy na ChLC
<i>Jilani 2008</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania randomizowanego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo ADA w leczeniu dorosłych chorych na ChLC
<i>Kamm 2011</i> [137]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
<i>Kestens 2013</i> [139]	Niewłaściwa populacja	Badanie porównujące skuteczność adalimumabu i infliksymabu u dorosłych chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF
<i>Kip 2013</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja analizująca częstość występowania łuszczycy u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, brak informacji dotyczącej wieku chorych.
<i>Kouklakis 2013</i> [143]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku wystąpienia czerniaka w czasie leczenia inhibitorami TNF u chorego na ChLC wraz z niesystematycznym przeglądem literatury dot. podobnych przypadków
<i>Lawrance 2010</i> [144]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne oceniające zastosowania ADA i INF u chorych na ChLC. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
<i>Loftus 2008</i> [146]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
<i>Loftus 2009</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania <i>Loftus 2008</i>
<i>Mahadevan 2013</i> [151]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające stosowanie inhibitorów TNF u kobiet w ciąży chorych na nieswoiste zapalenia jelit
<i>Marehbian 2010</i> [154]	Niewłaściwa interwencja	Badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF u chorych na ChLC. W badaniu nie przedstawiono wyników osobno dla ADA
<i>Molander 2012</i> [157]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne oceniające zastosowanie INF i ADA u dzieci i dorosłych. W badaniu nie przedstawiono wyników osobno dla ADA
<i>Molander 2012a</i> [158]	Niewłaściwa interwencja	Badanie, którego celem była ocena wpływu stężenia kalprotektyny w kale na wyniki terapii przy zastosowaniu inhibitorów TNF. W badaniu nie przedstawiono wyników osobno dla ADA
<i>Molnár 2012</i> [160]	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne porównujące ADA z INF u dorosłych chorych na ChLC
<i>Molnár 2012a</i> [159]	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne porównujące ADA z INF u dorosłych chorych na ChLC
<i>Nasir 2010</i> [161]	Niewłaściwa interwencja	Badanie, którego celem była ocena wpływu inhibitorów TNF na występowania komplikacji pooperacyjnych. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
<i>Ng 2009</i> [162]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym oceniano skuteczność inhibitorów TNF. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
<i>Ng 2011</i> [163]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym oceniano skuteczność inhibitorów TNF. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
<i>Noe 2008</i> [164]	Niewłaściwa	Badanie oceniające odpowiedź na ADA u dzieci z nieswoistymi

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
	metodyka	zapaleniami jelit. W badaniu wzięło udział jedynie 7 chorych na ChLC.
Nørgård 2010 [165]	Niewłaściwa interwencja	Badanie, którego celem była ocena wpływu inhibitorów TNF na występowania komplikacji pooperacyjnych. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Ong 2011 [167]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego na reumatoidalne zapalenie stawów
Oussalah 2009 [169]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy we Francji dotyczącego przepisywania inhibitorów TNF chorym z nieswoistymi zapaleniami jelit
Panaccione 2010 [170]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC oraz wyniki kontynuacji badania
Papamichael 2011 [171]	Niewłaściwa populacja	Porównanie skuteczności adalimumabu zastosowanego u dorosłych chorych na ChLC 14 dni po operacji lub po 6 miesiącach po potwierdzeniu nawrotu endoskopowego
Patil 2013 [173]	Niewłaściwa populacja	W badaniu dorośli chorzy na ChLC stosowali INF, ADA lub certolizumab pegol. Wyniki przedstawiono łącznie dla ADA i certolizumabu pegol.
Petitpain peyr 2009 [174]	Niewłaściwa interwencja	Dane z francuskiego systemu raportowania zdarzeń niepożądanych. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Rahier 2010 [179]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, w którym oceniano skutki wystąpienia zmian skórnych u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit stosujących inhibitory TNF. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej.
Ramos-Casals 2007 [180]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające występowanie chorób autoimmunizacyjnych wywołanych leczeniem inhibitorami TNF. W badaniu wzięło udział jedynie 7 chorych na ChLC
Riis 2012 [181]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli i dzieci leczeni ADA i INF. W badaniu nie przedstawiono wyników osobno dla dzieci i dorosłych
Rozpondek 2011 [182]	Niewłaściwa populacja	Badanie nierandomizowane porównujące skuteczność ADA z INF. W badaniu wzięli udział dorośli chorzy na ChLC
Rubin 2012 [183]	Niewłaściwa populacja	Analiza post-hoc randomizowanego badania porównującego ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Rutgeerts 2012 [184]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Sandborn 2007 [187]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Sandborn 2007a [188]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Sandborn 2011b [186]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające dopasowanie dawki u dorosłych chorych z ChLC leczonych adalimumabem
Sandborn 2013 [185]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Schreiber 2006 [191]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
Schreiber 2013 [190]	Niewłaściwa	Analiza post-hoc randomizowanego badania ADA z PLC u

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
	populacja	dorośli chorych na ChLC
Shmidt 2012 [195]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, w którym oceniano częstość występowania łuszczycy oraz zmian krostkowych dłoni i stóp u chorych stosujących inhibitory TNF-alfa. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej.
Tozer 2012 [200]	Niewłaściwa populacja	Prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe, w którym u dorosłych chorych z ChLC z przetokami stosowano INF, a w przypadku niepowodzenia terapii ADA lub talidomid
Tran 2009 [201]	Niewłaściwa interwencja	Postmarketingowe badanie obserwacyjne, w którym oceniano zastosowanie różnych leków biologicznych (w tym ADA) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, spondylortropatii, IBD i łuszczy. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Trinder 2009 [202]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność ADA u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit. Chorzy poniżej 16 r.ż. stanowi jedynie 18,4% wszystkich chorych. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ADA w populacji docelowej
Van Assche 2012 [203]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA po wcześniejszym leczeniu INF z kontynuacją leczenia INF u dorosłych chorych na ChLC
Verma 2013 [205]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego na ChLC z zapaleniem mięśni oczodołu oraz niesystematyczny przegląd literatury dot. podobnych przypadków
Viola 2009 [206]	Niewłaściwa interwencja	Badanie oceniające skuteczność ADA u dzieci chorych na ChLC, jednak stosowano niewłaściwy schemat dawkowania leku
Wasvary 2007 [208]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do publikacji <i>Colombel 2007</i>
Watanabe 2012 [209]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA z PLC u dorosłych chorych na ChLC
Wyneski 2008 [210]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ADA u chorych na ChLC (postać umiarkowana do ciężkiej). W badaniu wzięło udział jedynie 6 chorych w wieku od 6 do 17 r.ż.
Yang 2012 [211]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący stosowania leków biologicznych u dzieci chorych na nieswoiste zapalenie jelit
Zbaras 2013 [212]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku zakrzepowej plamicy małopłytkowej związanej z zastosowaniem ADA u chorego na ChLC
Zelinkova 2012 [214]	Niewłaściwa metodyka	Obserwacyjne, retrospektywne, porównanie częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy kobietami i mężczyznami stosującymi różne leki (w tym ADA i INF) w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. Spośród 843 chorych chorzy z ChLC stanowili 69%. W badaniu nie przedstawiono wyników w podziale na populację
Zelinkova 2013 [213]	Niewłaściwa populacja	Badanie porównujące ADA z INF u kobiet w ciąży z nieswoistym zapaleniem jelit (w tym ChLC)
Zella 2009 [215]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku tocznia związanego zastosowaniem INF i ADA u chorego na ChLC
Zorzi 2012 [217]	Niewłaściwa populacja	Badanie nierandomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo INF i ADA u dorosłych chorych na ChLC

Źródło: opracowanie własne

Tabela 91.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>af Björkesten 2011</i> [218]	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym większość chorych była dorosła, chorzy <17 r.ż. stanowili jedynie 17%. Brak wyników w podziale na dzieci i dorosłych
<i>Afif 2010</i> [219]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające stężenie INF u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
<i>Afzal 2007</i> [220]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
<i>Alessandroni 2011</i> [221]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie miejscowego stosowania ADAu u dorosłych chorych z ChLC z przetokami okołodbytowymi
<i>Alvarez 2011</i> [222]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające leczenie biologiczne i operacyjne u dorosłych chorych z ChLC
<i>Araki 2013</i> [223]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające zastosowanie INF po operacji u dorosłych chorych z ChLC
<i>Baldassano 2003</i> [224]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane dotyczące 3 grup poddanych terapii INF w różnych dawkach, w każdej z grup <10 chorych
<i>Baldin 2005</i> [225]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające występowanie gruźlicy u dorosłych chorych stosujących INF
<i>Bellizzi 2011</i> [226]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Bergamaschi 2010</i> [227]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające występowanie niedokrwistości u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
<i>Borrelli 2004</i> [228]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Bouguen 2009</i> [229]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF u dorosłych chorych z ChLC bez przetok
<i>Breynaert 2011</i> [230]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające tolerancję wlewów INF w krótszych odstępach czasu u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
<i>Candon 2006</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, retrospektywne dotyczące terapii INF; dotyczy populacji dzieci; w badaniu przedstawiono ograniczone dane dotyczące postaci ChLC, celem badania ocena przeciwciał ATI, dodatkowo oceniono odpowiedź i remisję choroby w skali HBI, ale nie podano dokładnie dla jakiego okresu obserwacji; łącznie w badaniu brało udział 28 chorych, czego terapię indukcyjną pojedynczą dawką INF zastosowano u 9 chorych a serię 3 infuzji u 19 chorych, wyniki w większości podane dla porównania 1 vs 3 dawki INF.
<i>Caspersen 2008</i> [232]	Niewłaściwa interwencja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Cezard 2003 [233]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
Chapparo 2012 [234]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo intensyfikacji leczenia INF u dorosłych chorych z ChLC
Clare 2009 [235]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Clare 2009 [236]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Colombel 2004 [237]	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym większość chorych stanowili dorośli, dla 6 chorych poniżej 18 r.ż. przedstawiono wyniki, ponadto w badaniu nie określono postaci choroby. W badaniu analizowano punkty końcowe inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADA
Colombel 2004a [238]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Condino 2005 [239]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące programu domowych infuzji INF u dzieci, INF w dawce 7,5 do 10 mg. Jedynie 9 dzieci włączonych do badania miało ChLC
Crandall 2003 [241]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne, retrospektywne dotycząceterapii INF u dzieci i dorosłych, w którym nie przedstawiono informacji o okresie obserwacji, dodatkowo ograniczone dane na temat dawkowania INF; 88% chorych z CD (brak informacji o ciężkości choroby), pozostali z UC, UIBD i JIA
Crandall 2009 [240]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REACH</i> (<i>Hyams 2007</i>); analiza post-hoc podgrupy 22 chorych z okołoodbytniczą lokalizacją choroby (nie uwzględniano dodatkowych publikacji dla podgrup chorych; w analizie przedstawiono z badania <i>REACH</i> jedynie wyniki z publikacji <i>Hyams 2007</i> dotyczące grupy chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną INF w 10 tyg. i wcześniej byli nieleczeni INF oraz innymi lekami anty-TNF)
Crombe 2011 [242]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu podano zbyt mało szczegółowych danych umożliwiających weryfikację prawidłowości schematu leczenia. Istniała możliwość zwiększania/zmniejszania dawki i modyfikacji pod względem odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami.
Cullen 2009 [243]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Curtis 2007 [244]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające występowanie niewydolności serca u dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz ChLC leczonych inhibitorami TNF
Czaja-Bulsa 2010 [245]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
de Bie 2011 [246]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
de Greef 2012 [247]	Niewłaściwa metodyka	Rejestr BELCRO (dane z badań prospektywnych i retrospektywnych podane łącznie). W przypadku danych dotyczących bezpieczeństwa nie podano okresu obserwacji.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
de Ridder 2004 [248]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
de Ridder 2008 [249]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
deBoer 2012 [250]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie podano informacji, ilu włączono chorych z ChLC, a ilu z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy. Ocena jakości życia i markerów zapalnych po zastosowaniu 1 dawki INF
Di Sabatino 2010 [251]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące związku pomiędzy odpowiedzią na leczenie INF a obecnością obwodowych komórek T-regulatorowych i transformującego czynnika wzrostu beta u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Domènech 2005 [253]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Domènech 2010 [252]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające wpływ ponownego zastosowania INF na występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Ducharme 2010 [254]	Niewłaściwa populacja	Zdecydowana większość chorych biorących udział badaniu to dorośli. Nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Duricova 2009 [255]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
Eaton 2009 [256]	Niewłaściwa populacja	Mykofenolan mofetylu w leczeniu ropnego zapalenia skóry związanego z nieswoistym zapaleniem skóry u dorosłych chorych
Esmailzadeh 2009 [257]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające czynniki predykcyjne wyprysków u dorosłych chorych z łuszczycą leczonych INF
Ferrante 2010 [258]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność INF u dorosłych chorych z nawrotowym zapaleniem zbiornika jelitowego i dorosłych chorych z ChLC
Friesen 2004 [259]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADA
González-Lama 2008 [260]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz czynniki predykcyjne odpowiedzi związane ze stosowaniem INF u dorosłych chorych z ChLC
Hamalainen 2011 [261]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
Hamzaoglu 2010 [262]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania INF u dorosłych chorych z ChLC
Hibi 2012 [263]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające poziom INF w surowicy oraz skuteczność INF u dorosłych chorych z ChLC
Higashi 2009 [264]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF u dorosłych chorych z ChLC z przetokami odbytowymi
Hlavaty 2005 [266]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Hlavaty 2006</i> [265]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
<i>Hvas 2010</i> [267]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające zmiany związane z obwodowymi komórkami T-regulatorowymi u dorosłych chorych z ChLC stosujących INF
<i>Hyams 2009</i> [269]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Hyams 2011</i> [268]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADA
<i>Iesalnieks 2009</i> [270]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
<i>Jacobstein 2005</i> [271]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące porównania między chorymi stosującymi i niestosującymi premedykacji przed terapią INF
<i>Jewell 2005</i> [272]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
<i>Juillerat 2010</i> [273]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
<i>Katz 2012</i> [274]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające zwiększanie dawki INF oraz skracanie przerw między dawkami u dorosłych chorych z ChLC
<i>Kelsen 2011</i> [275]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające związek między obwodowymi komórkami T-regulatorowymi a ryzykiem występowania chłoniaka u dorosłych chorych z ChLC stosujących INF
<i>Keshavarzian 2007</i> [276]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające reakcje związane z podaniem INF oraz skuteczność INF u dorosłych chorych stosujących INF
<i>Kierkus 2012</i> [277]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Kierkus 2012a</i> [278]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Kim 2011</i> [279]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dwuramienne, nierandomizowane, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Kolho 2007</i> [280]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADA
<i>Kopylov 2011</i> [281]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dwuramienne, nierandomizowane, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Kugathasan 2000</i> [283]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Kugathasan 2001</i> [282]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
<i>Laharie 2009</i> [284]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ponownego zastosowania INF u dorosłych chorych z ChLC
<i>Laharie 2011</i> [285]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Lamireau 2004 [286]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADA
Lees 2009 [287]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające bezpieczeństwo inhibitorów TNF u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Lönnkvist 2009 [288]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF u dorosłych chorych z ChLC
Marks 2009 [289]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające podobieństwo przewlekłej ziarnicy występującej u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit a ChLC. Badanie dotyczy dorosłych chorych
Matsumoto 2005 [290]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność INF u dorosłych chorych z aktywną postacią ChLC stosujących leczenie żywieniowe
Matsumoto 2008 [291]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność INF u dorosłych chorych z ChLC z krótkim okresem choroby
Miele 2004 [292]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADA
Moses 2012 [293]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
Noth 2012 [294]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające wpływ inhibitorów TNF na funkcję bariery jelitowej u dorosłych chorych z ChLC
O'Donnell 2011 [295]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania INF u dorosłych chorych w czasie 10 lat praktyki klinicznej
Ogawa 2012 [296]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Ono 2012 [297]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Oussalah 2010 [298]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Paganelli 2007 [299]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
Parashette 2010 [300]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące leczenia INF dzieci z ChLC
Parmentier-Decrucq 2009 [301]	Niewłaściwa populacja	Wpływ INF na tkankę tłuszczową na brzuchu oraz na metabolizm u dorosłych chorych z ChLC
Pearce 2007 [302]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Pedersen 2010 [304]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Pedersen 2012 [303]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność INF, którego dawki ustalane były przez specjalny portal służący do samooceny ChLC. Badanie dotyczy dorosłych chorych

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Pelletier 2008 [305]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Pelletier 2009 [306]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Pfefferkorn 2009 [307]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
Regueiro 2003 [308]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Ricart 2001 [309]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Rudolph 2008 [310]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Ruemmele 2009 [311]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
Rutella 2011 [312]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniający wpływ INF na angiogenezę w śluzówce dorosłych chorych z ChLC
Sánchez 2005 [313]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Sazuka 2012 [314]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu dorosłych chorych na ChLC
Schneeweiss 2009 [315]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit leczonych INF lub innymi lekami immunomodulującymi
Schnitzler 2009 [316]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające związek między gojeniem się śluzówki a efektami terapii podtrzymującej przy zastosowaniu INF u dorosłych chorych z ChLC
Schwartz 2005 [317]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Seiderer 2004 [318]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające bezpieczeństwo INF u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Seminario 2013 [319]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych.
Serghini 2009 [320]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych
Serrano 2001 [321]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło 18 chorych, przy czym jedynie 9 chorych z ChLC do 17 r.ż.
Sokol 2010 [322]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające jednoczesne stosowanie INF i leków immunomodulujących u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Sprakes 2011 [323]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność, tolerancję oraz czynniki predykcyjne związane ze stosowaniem INF u dorosłych chorych z ChLC

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Steenholdt 2011 [325]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające reakcje związane z wlewem INF u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Steenholdt 2012 [324]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające efekty po przerwaniu leczenia INF u dorosłych chorych z remisją nieswoistego zapalenia jelit
Steiner 2007 [327]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
Steiner 2008 [326]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
Stephens 2003 [328]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych.
Takahashi 2010 [329]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające wpływ leczenia planowanego z zastosowaniem INF u dorosłych chorych z ChLC
Taxonera 2009 [330]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu dorosłych chorych na ChLC
Thakkar 2009 [331]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym wszystkie wyniki przedstawiono wspólnie dla chorych z CD i UC, z wyjątkiem jednego, tj. odsetka chorych, u których po badaniu endoskopowym dokonano zmian w leczeniu (punkt końcowy nie był analizowany w badaniach dla ADA)
Thayu 2008 [332]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADAu
Tiemi 2010 [333]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, metodyka badania niezgodna z metodyką badań oceniających ADA
Tursi 2010 [334]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo INF u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Uchino 2011 [335]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające skuteczność długotrwałego zastosowania INF jako terapii podtrzymującej u dorosłych chorych z ChLC z przetokami okołoodbytowymi
Uslu 2010 [336]	Niewłaściwa metodyka	Opis dwóch przypadków dotyczących braku skuteczności leczenia INF noworodków z ChLC
Vadan 2011 [337]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające wpływ INF na występowanie niedożywienia oraz stan odżywiania u dorosłych chorych z umiarkowaną-ciężką postacią ChLC
Van Assche 2010 [338]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające stosowanie INF w krótszych okresach u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Van Balkom 2002 [339]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające wpływ inhibitorów TNF na jakość życia u dorosłych chorych z ChLC
Veereman-Wauters 2012 [340]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące ryzyka zakażeń i zapobiegania wystąpienia tych zakażeń u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit
Vermeire 2002 [341]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające czynniki kliniczne i demograficzne wpływające na efekt leczenia inhibitorami TNF u dorosłych chorych z ChLC

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Walters 2007</i> [342]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, w którym 32 chorych, spośród których 22 dostało tylko 1 dawkę INF, a 10 standardowo 3 dawki leku
<i>Wanty 2011</i> [343]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne, w którym brało udział 15 chorych leczonych INF i 5 chorych leczonych ADA. Wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych
<i>Waugh 2010</i> [344]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające utrzymanie korzyści klinicznych po przerwaniu leczenia INF u dorosłych chorych z ChLC
<i>Wewer 2006</i> [345]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADA
<i>Wu 2008</i> [346]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające utratę odpowiedzi na leczenie podtrzymujące INF u dorosłych chorych z ChLC
<i>Wynands 2008</i> [347]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych z ChLC, w którym analizowano punkty końcowe w innym okresie inne niż te analizowane w badaniach włączonych dla ADA
<i>Yeckes 2009</i> [348]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, którego celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infuzji INF trwającej 1 godz.
<i>Yi 2012</i> [349]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające występowanie objawów pozajelitowych u dorosłych chorych z ChLC
<i>Yoshida 2012</i> [350]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające wpływ planowanej terapii INF na nawrót choroby u dorosłych chorych z ChLC
<i>Zabana 2010</i> [351]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające bezpieczeństwo INF u dorosłych chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
<i>Zheng 2011</i> [352]	Niewłaściwa populacja	Badanie oceniające działanie INF w leczeniu chorych na ChLC, jednak nie podano wyników w podziale na dzieci i dorosłych

Źródło: opracowanie własne

Tabela 92.

Badania wykluczone na etapie uzupełniania analizy w zakresie zgodności z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Navas-Lopez 2013</i> [353]	Niewłaściwa populacja	Zgodnie z oceną w skali PCDAI w badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy z umiarkowaną postacią choroby. W związku z tym badanie nie kwalifikuje się do włączenia do analizy na podstawie poszerzonego kryterium włączenia dla chorych z postacią choroby umiarkowaną do ciężkiej. Badanie nie dotyczyło wyłącznie populacji chorych z przetokami dla której nasilenie choroby nie jest kryterium wykluczenia.
<i>Szabo 2014</i> [354]	Niewłaściwa populacja	Pomimo wskazania w opisie, że badanie dotyczy ciężkiej postaci choroby, na podstawie oceny w skali PCDAI można wnioskować, że dotyczy ono chorych łącznie z umiarkowanym nasileniem choroby. W związku z tym badanie nie kwalifikuje się do włączenia do analizy na podstawie poszerzonego kryterium włączenia dla chorych z postacią choroby umiarkowaną do ciężkiej. Badanie nie dotyczyło wyłącznie populacji chorych z

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		przetokami dla której nasilenie choroby nie jest kryterium wykluczenia.
Grover 2014 [355]	Niewłaściwa populacja	Pomimo wskazania w opisie, że badanie dotyczy głównie umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby, na podstawie oceny w skali PCDAI można wnioskować, że dotyczy ono chorych wyłącznie z umiarkowanym nasileniem choroby. W związku z tym badanie nie kwalifikuje się do włączenia do analizy na podstawie poszerzonego kryterium włączenia dla chorych z postacią choroby umiarkowaną do ciężkiej. Badanie nie dotyczyło wyłącznie populacji chorych z przetokami dla której nasilenie choroby nie jest kryterium wykluczenia.

Źródło: opracowanie własne

15. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika CDAI	22
Tabela 2. Indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci w modyfikacji Ryżki i Woynarowskiego	23
Tabela 3. Wiedeńska, montrealaska i paryska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna	25
Tabela 4. Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB	26
Tabela 5. Liczba hospitalizacji spowodowanych chorobą Leśniowskiego-Crohna na podstawie statystyki JGP za 2012 rok	29
Tabela 6. Farmakologiczne i nefarmakologiczne metody leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna	36
Tabela 7. Opis zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna	40
Tabela 8. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna	61
Tabela 9. Wytyczne polskie dotyczące postępowania z chorymi na chorobę Leśniowskiego-Crohna	66
Tabela 10. Ceny refundowanego preparatu adalimumabu na podstawie <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.</i>	87
Tabela 11. Ceny refundowanego preparatu infliksymabu na podstawie <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie</i>	

<i>wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.</i>	88
Tabela 12. Wyniki i wnioski autorów odnalezionego przeglądu systematycznego .	109
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy	113
Tabela 14. Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych do analizy	121
Tabela 15. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych do analizy	125
Tabela 16. Punkty końcowe w badaniach zestawionych do oceny homogeniczności.....	128
Tabela 17. Znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawa ogólnego samopoczucia, znaczny przyrost masy ciała na podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i> ...	133
Tabela 18. Słabe samopoczucie podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	133
Tabela 19. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	134
Tabela 20. Niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczna utrata masy ciała (>10%) na podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	134
Tabela 21. Wskaźnik z-score dla wagi na podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	135
Tabela 22. Wskaźnik z-score dla wzrostu na podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	135
Tabela 23. Stężenie białka C-reaktywnego na podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	136
Tabela 24. Stężenie hemoglobiny na podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	137
Tabela 25. Stężenie albumin na podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	137

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane podstawie badania <i>Rosenbach 2010</i>	138
Tabela 27. Zmiana wyniku kwestionariusza IMPACT III względem wartości początkowych na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>NCT00409682</i>).....	141
Tabela 28. Remisja kliniczna definiowano jako PCDAI ≤ 10 punktów – analiza ogółem oraz w podgrupach w zależności od wcześniej stosowanego lub niestosowanego leczenia na podstawie badań <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>) i <i>REACH</i> (publikacja <i>Hyams 2007</i>)	143
Tabela 29. Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali CDAI < 150 punktów na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>) – chorzy w wieku co najmniej 13 lat.....	144
Tabela 30. Remisja kliniczna definiowano jako PCDAI ≤ 10, wolna od terapii korynkosteroidami i lekami immunomodulującymi na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>)	144
Tabela 31. Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej# - analiza ogółem oraz w podgrupach w zależności od wcześniej stosowanego lub niestosowanego leczenia na podstawie badań <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>) i <i>REACH</i> (publikacja <i>Hyams 2007</i>)	146
Tabela 32. Odpowiedź kliniczna, definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej – analiza w podgrupach na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>)	147
Tabela 33. Ocena drożnych przetok na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>)	148

Tabela 34. Zmiana dynamiki wzrostu z uwzględnieniem płci i wieku względem wartości początkowych na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>)	149
Tabela 35. Zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) względem wartości początkowych na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>) (populacja LOCF)	150
Tabela 36. Zgony na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>).....	152
Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa stosowania adalimumabu na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i>)	152
Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa stosowania adalimumabu na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>Hyams 2012</i> i <i>NCT00409682</i>) – ciężkie zdarzenia niepożądane.....	154
Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa stosowania adalimumabu na podstawie badania <i>IMAGINE 1</i> (publikacja <i>NCT00409682</i>) – inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane (zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych).....	155
Tabela 40. Remisja w skali PCDAI na podstawie badań <i>Russell 2011</i> (publikacja <i>Malik 2012</i>), <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Sinitsky 2010</i>	158
Tabela 41. Remisja w skali PGA na podstawie badań <i>Russell 2011</i> i <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) oraz <i>Malik 2011</i> i <i>Nobile 2014</i>	159
Tabela 42. Remisja w skali PGA w podziale na grupy w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania adalimumabu od rozpoznania choroby na podstawie badań <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Russell 2011</i>	161
Tabela 43. Remisja w podziale na grupy w zależności od stosowania leczenia towarzyszącego (leków immunosupresyjnych) na podstawie badania <i>Russell 2011</i>	162

Tabela 44. Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI na podstawie badania <i>Chouliaras 2010, RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Russell 2011</i>	163
Tabela 45. Wynik w skali PCDAI na podstawie badań <i>Russell 2011</i> (publikacja <i>Malik 2012</i>), <i>Russell 2011</i> , <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>), <i>Hyams 2000</i> , <i>Lionetti 2003</i> i <i>Sinitsky 2010</i>	165
Tabela 46. Odpowiedź na leczenie w skali PGA na podstawie badań <i>Russell 2011</i> , <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>), <i>Malik 2011</i> i <i>Nobile 2014</i>	166
Tabela 47. Odpowiedź kliniczna na leczenie w skali PGA w podziale na grupy w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania adalimumabu od rozpoznania choroby na podstawie badania <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>)	168
Tabela 48. Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (HtSDS, ang. <i>height-standard deviation score</i>) na podstawie badania <i>Russell 2011</i> (publikacja <i>Malik 2012</i>) i <i>Malik 2011</i>	169
Tabela 49. Prędkość wzrostu na podstawie badania <i>Russell 2011</i> (publikacja <i>Malik 2012</i>) i <i>Malik 2011</i>	171
Tabela 50. Zgony na podstawie badań <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Russell 2011</i>	174
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane na podstawie badania <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>).....	175
Tabela 52. Zdarzenia niepożądane podstawie badania <i>Russell 2011</i>	176
Tabela 53. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®	178
Tabela 54. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania adalimumabu	181

Tabela 55. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Remicade®	185
Tabela 56. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania infliksymabu	189
Tabela 57. Opis <i>Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego – Crohna (ChLC)</i> (ICD-10 K 50).....	214
Tabela 58. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej	222
Tabela 59. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	223
Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	225
Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	225
Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	226
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	226
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	226
Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	227
Tabela 66. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	227
Tabela 67. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>IMAGINE 1</i> i <i>REACH</i>	229

Tabela 68. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> (publikacja <i>Malik 2012</i>) i <i>Sinitsky 2010</i>	231
Tabela 69. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> (publikacja <i>Malik 2012</i>) i <i>Hyams 2010</i>	233
Tabela 70. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> (publikacja <i>Malik 2012</i>) i <i>Lionetti 2003</i>	235
Tabela 71. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> (publikacja <i>Malik 2012</i>) i <i>Malik 2011</i>	236
Tabela 72. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> i <i>Malik</i> <i>2011</i>	238
Tabela 73. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> i <i>Chouliaras 2010</i>	239
Tabela 74. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> i <i>Hyams</i> <i>2000</i>	242
Tabela 75. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> i <i>Lionetti 2003</i>	244
Tabela 76. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> i <i>Sinitsky 2010</i>	246
Tabela 77. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Sinitsky 2010</i>	248
Tabela 78. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Malik 2011</i>	250
Tabela 79. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Chouliaras 2010</i>	251

Tabela 80. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Lionetti 2003</i>	253
Tabela 81. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>RESEAT</i> (publikacja <i>Rosh 2009</i>) i <i>Hyams 2000</i>	255
Tabela 82. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Russell 2011</i> i <i>Nobile 2014</i>	257
Tabela 83. Kryteria Cooka	290
Tabela 84. Ocena jakości danych wg skali Jadad	290
Tabela 85. Ocena jakości danych wg skali NICE	291
Tabela 86. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych.....	291
Tabela 87. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	292
Tabela 88. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	293
Tabela 89. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	294
Tabela 90. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	297
Tabela 91. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap	302
Tabela 92. Badania wykluczone na etapie uzupełniania analizy w zakresie zgodności z minimalnymi wymaganiami określonymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	309

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....	94
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....	101
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap.....	106

17. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2012), *Rekomendacja nr 85/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (c108hLC) (ICD-10 K 50)”*, http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/REK/RP_85_2012_Ramicade_Crohn.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.);
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2012a), *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”*, http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/SRP/U_28_322_121029_stanowisko_95_Remicade_ChLC.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.);
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2013), *Rekomendacja nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)”*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/103/REK/RP_2_2013_Humira.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.);
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2013a), *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50)”*, http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/103/SRP/U_1_2_130107_stanowisko_2_Humira_adalimumab.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.);
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009

6. Bartnik W. *Choroby jelita grubego, Choroba Leśniowskiego i Crohna*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 934 - 940
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CEDAC 2007), *CEDAC FINAL RECOMMENDATION and REASONS for RECOMMENDATION, ADALIMUMAB RESUBMISSION #3 (Humira® - Abbott Laboratories Ltd.)*; http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Resubmission-Crohns_Dec-19-2007.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®*
10. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
11. Czkwianianc E., Kolasa-Kicińska M., Trojanowska-Lipczyk J., i in., *Analiza częstości występowania, przebiegu klinicznego oraz terapii choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci w materiale własnym*, Pol. Merk. Lek., 2009, XXVI, 155, 446
12. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O., i.in., *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management*, Journal of Crohn's and Colitis (2010) 4, 28–62
13. Drug Benefit Council (DBC 2009), British Columbia Ministry of Health: *Adalimumab (Humira®) for difficult to treat Crohn's disease*, <http://www.health.gov.bc.ca/pharmacare/pdf/DDS-0010.pdf> (data dostępu: 26.05.2013r.)
14. Ghazi I.J., *Crohn Disease*, Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview> (data dostępu: 26.05.2013r.)
15. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490

16. Harvey R.F., Bradshaw J.M., *A simple index of Crohn's-disease activity*, Lancet. 1980 Mar 8;1(8167):514.
17. Haute Autorité de Santé (HAS 2007), Transparency Committee Opinion *HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled syringe Pack of 2 x 0.8 ml pre-filled glass syringes with two alcohol wipes (CIP: 362 230-5) HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled pen Pack of 2 x 0.8 ml pre-filled pens with two alcohol wipes (CIP: 378 014-5);* http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/humira_ct_4863.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
18. Haute Autorité de Santé (HAS 2009), *Transparency Committee Opinion, REMICADE 100 mg, powder for concentrate for solution for infusion Pack of 1 vial (CIP: 562 070-1) (Infliximab);* http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/remicade_ct_6220.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
19. Haute Autorité de Santé (HAS 2010), Transparency Committee Opinion ; *HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled syringe Box of 2 x 0.8 ml pre-filled glass syringes with 2 alcohol wipes (CIP: 362 230-5); HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled pen Box of 2 x 0.8 ml pens with 2 alcohol wipes (CIP: 378 014-5);* http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_ct_7304.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
20. Haute Autorité de Santé (HAS 2011), Transparency Committee Opinion, *HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled syringe B/2x 0.8 ml pre-filled glass syringes with 2 alcohol wipes (CIP code: 362 230-5); HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled pen B/2x 0.8 ml pens with 2 alcohol wipes (CIP code: 378 014-5);* http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/humira_ct_10819_9855.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
21. Haute Autorité de Santé (HAS 2012), Transparency Committee Opinion, *REMICADE 100 mg, powder for concentrate for solution for infusion B/1 vial (CIP code: 562 070-1);* http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/remicade_ct_10819_9855.pdf

- sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/remicade_ct_12225.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
22. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
23. Iwańczak B., Iwańczak F., *Klasyfikacje dotyczące lokalizacji i aktywności klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci*, *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2011, 13, 4, 246-251.
24. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
25. Jankowski M., Zegarski W., *Choroba Leśniowskiego-Crohna a rak jelita grubego*, *Współczesna Onkologia* (2006) vol. 10; 4 (160–163)
26. Knutson D., Greenberg G., Cronau H., *Management of Crohn's Disease - A Practical Approach*, *Am Fam Physician* 2003 Aug 15;68(4):707-14.
27. Kukielka A., Iwaszczyszyn J.: *Anemia w terminalnym okresie choroby nowotworowej*. Ból i cierpienie, *Acta Academiae Modrevianae*, Kraków 2004:62-71.
28. Lichtenstein G. R., Hanauer S. B., Sandborn W.J. and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, *Management of Crohn's Disease in Adults*, *Am J Gastroenterol* advance online publication, 6 January 2009
29. Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, *Prz Gastroenterol* 2012; 7 (6): 317–338
30. Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., *Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne*, *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (1): 22–26

31. Mowat C., Cole A., Windsor A., i.in, On behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology, *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*, Gut 2011;60:571-607
32. National Institute for Health and Care Excellence, *Crohn's disease, Management in adults, children and young people*, Clinical Guideline 152, 10 October 2012, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13936/61002/61002.pdf> (data dostępu: 26.05.2013r.)
33. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010) technology appraisal guidance 187: *Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease Includes a review of NICE technology appraisal guidance 40*; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12985/48552/48552.pdf> (data dostępu: 26.05.2013r.)
34. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014r.*
35. *Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*
36. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC 2007); *PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Infliximab, powder for I.V. infusion, 100 mg, Remicade®*; Lipiec 2007;
37. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC 2007a); *PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: ADALIMUMAB, 40 mg in 0.8 mL pre-filled syringe, packs of 2 and 6, Humira®, ADALIMUMAB PEN, 40 mg solution in 0.8 mL pre-filled pen, packs of 2 and 6, Humira Pen®*; [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EB78D545E1F56E30CA2573F50019536D/\\$File/Adalimumab%20for%20Crohns%20HUMIRA%20Ab bott%20Australasia%20PSD%206.1%20Nov%202007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EB78D545E1F56E30CA2573F50019536D/$File/Adalimumab%20for%20Crohns%20HUMIRA%20Ab bott%20Australasia%20PSD%206.1%20Nov%202007%20FINAL.pdf) (data dostępu: 26.05.2013r.)

38. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC 2007b); PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: *Product: Infliximab, powder for I.V. infusion, 100 mg, Remicade®*; [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/358325FDB0D8150FCA2572FA000B98EA/\\$File/Infliximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/358325FDB0D8150FCA2572FA000B98EA/$File/Infliximab.pdf) (data dostępu: 26.05.2013r.)
39. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC 2010); PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: *Adalimumab, injection, 40 mg in 0.8 mL, pre-filled syringe, pre-filled pen, Humira®*; [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4564E52400FFE00CA25774C0009EC12/\\$File/Adalimumab%20V2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4564E52400FFE00CA25774C0009EC12/$File/Adalimumab%20V2.pdf) (data dostępu: 26.05.2013r.)
40. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC 2010a); PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: *INFLIXIMAB, powder for IV infusion, 100 mg, Remicade®*; [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/9A3A9BC2F8316792CA25774D000397B2/\\$File/Infliximab%20V2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/9A3A9BC2F8316792CA25774D000397B2/$File/Infliximab%20V2.pdf) (data dostępu: 26.05.2013r.)
41. Pharmindex, *Adalimumab, kod ATC*, <http://pharmindex.pl/index.php/page,News.NewsList> (data dostępu: 26.05.2013r.)
42. Pharmindex, *Infksymab, kod ATC*, <http://pharmindex.pl/index.php/page,News.NewsList> (data dostępu: 26.05.2013r.)
43. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.10.2011)
44. Projekt Programu lekowego „*Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)*” dostarczony przez Zamawiającego.
45. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_pr eop.pdf (data dostępu 28.06.2013r.)
46. Rejestr choroby Crohn’a; <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (data dostępu: 28.06.2013r.)

47. *Rekomendacje grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące badania ginekologicznego i leczenia osoby nieletniej*, Ginekol Pol. 2009, 80, 218-219.
48. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
49. Rubin D.T., Cruz-Correa Marcia R., Gasche C. i in., *Colorectal Cancer Prevention in Inflammatory Bowel Disease and the Role of 5-Aminosalicylic Acid: a Clinical Review and Update*, Inflamm Bowel Dis 2008;14:265–274
50. Sadowski D.C., Bernstein C.N., Bitton C.N., Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: *The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease*, Can J Gastroenterol. 2009 March; 23(3): 185–202.
51. Scottish Medicines Consortium (SMC 2007), *Adalimumab 40mg injection in pre-filled pen and syringe (Humira®) No. (417/07)*; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/41707_adalimumab_Humira_Nov07.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
52. Scottish Medicines Consortium (SMC 2007a), *Infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade®) No. (363/07)*; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab__Remicade__Severe_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
53. Scottish Medicines Consortium (SMC 2007b), *Infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade®) No. (364/07)*; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab__Remicade__Fistulating_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)

-
54. Scottish Medicines Consortium (SMC 2008), *Infliximab 100mg powder for concentrate for solution for Infusion, (Remicade®) No. (448/08)*; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab__Remicade__FINAL_Feb_20_08.doc_for_website.pdf (data dostępu 26.05.2012r.)
55. Scottish Medicines Consortium (SMC 2011), *Infliximab (Remicade®) 100 mg powder for concentrate for solution for infusion (No: 739/11)*; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_Non-Submission_FINAL_September_2011_for_website.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
56. Scottish Medicines Consortium (SMC 2012), *Statement of Advice: adalimumab (Humira®) (No: 824/12)*; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_Non_Submission_FINAL_October_2012_Amended171012_for_website.pdf (data dostępu 26.05.2012r.)
57. Skala PGA, https://improvecarenow.org/sites/bmidrupalpimprovecarenow.chmcres.cchmc.org/files/media/documents/Care_Providers/PGA%20Clinical%20Guidelines.pdf (data dostępu 25.08.2013 r.).
58. Statystyka JGP NFZ, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>
59. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dziennik Ustaw Nr 122, Poz. 696.
60. Van Assche G, Dignass A., Reinisch W., i.in., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations*, *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 63–101
61. Van Assche G., Dignass A., Panes J., i in., *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*, *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 7–27
62. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*,

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 28.06.2013r.)

63. Western Australian Therapeutic Advisory Group (WATAG 2008); WATAG Advisory Note: *Positive recommendation for the formulary listing of adalimumab (Humira®)*;

http://www.watag.org.au/watag/docs/Adalimumab_Crohns_Advisory_Note_Jan08.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)

64. Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku, część dotycząca opisu problemu medycznego, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (data dostępu: 26.05.2013r.).

65. *Zasady prawidłowego żywienia chorych w szpitalach*, pod redakcją prof. dr. hab. n. med. Mirosława Jarosza, Instytut Żywności i Żywienia, 2011.

Badania włączone do analizy:

66. Billioud V., Sandborn W.J., Peyrin-Biroulet L. *Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review*. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):674-84.

67. Chouliaras G., Panayiotou J., Dimakou C., i in., *Biological agents in paediatric inflammatory bowel disease: A clinical observation study from Greece*. Acta Gastro-Enterologica Belgica. 73 (3) (pp 342-348), 2010.

68. Food and Drug Administration, *Humira® full prescribing information*, 2013

69. Food and Drug Administration, *Remicade® full prescribing information*, 2009

70. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S., i in., *Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children*. Gastroenterology. 132 (3) (pp 863-873), 2007.

71. Hyams J.S., Griffiths A., Markowitz J., i in., *Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children*. Gastroenterology. 2012 Aug;143(2):365-74.e2.

-
72. Hyams J.S., Markowitz J., Wyllie R., *Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents*. J Pediatr. 2000 Aug;137(2):192-6.
73. Lionetti P., Bronzini F., Salvestrini C., i in., *Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 18 (4) (pp 425-431), 2003.
74. Malik S., Wong S., Bishop J., i in., *Improvement in growth of children with crohn disease following anti-TNF-alpha therapy can be independent of pubertal progress and glucocorticoid reduction*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 52 (1) (pp 31-37), 2011.
75. Malik S., Ahmed S.F., Wilson M.L., i in., *The effects of anti-TNF-alpha treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD)*. Journal of Crohn's and Colitis. 6 (3) (pp 337-344), 2012.
76. NCT00409682 – badanie IMAGINE 1; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00409682>
77. Nobile S., Gionchetti P., Rizzello F., i in., *Mucosal healing in pediatric Crohn's disease after anti-TNF therapy: a long-term experience at a single center*, Eur J Gastroenterol Hepatol 26:458–465
78. Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R., i in., *Adalimumab treatment in children with refractory crohn's disease*. Digestive Diseases and Sciences. 55 (3) (pp 747-753), 2010.
79. Rosh J.R., Lerer T., Markowitz J., i in., *Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease*. Am J Gastroenterol. 2009 Dec;104(12):3042-9.
80. Russell R.K., Wilson M.L., Loganathan S., i in., *A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Apr;33(8):946-53.
81. Sinitzky D.M., Lemberg D.A., Leach S.T., i in., *Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn's disease*. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 25 (4) (pp 810-816), 2010.

82. URPLWMIPB 2008: *Doniesienia o chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-sledzionowym u chorych leczonych produktem Humira® (adalimumab)*, Warszawa, 2008.

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

Etap I i II

83. Abreu C., Magro F., Santos-Antunes J., i in., *Tuberculosis in anti-TNF-alpha treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: Analysis of 25 patients matched with a control population*. J Crohns Colitis. 2013 Apr 10. pii: S1873-9946(13)00108-6.
84. Absah I., Faubion W.A., *Concomitant Therapy with Methotrexate and Anti-TNF-a in Pediatric Patients with Refractory Crohn's Colitis: A Case Series*, Inflamm Bowel Dis 2012;18:1488–1492)
85. Adamiak T., Stephens M., Werlin S.L., *Angioedema occurring in pediatric patients with Crohn disease treated with adalimumab*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Aug;51(2):223-5.
86. af Björkesten C.G., Nieminen U., Sipponen T., i in., *Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol. 2013 May;48(5):543-51.
87. Akobeng A.K., *Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jan 1;27(1):11-8. Epub 2007 Oct 5.
88. Alkhouri N., Hupertz V., Mahajan L., *Adalimumab treatment for peristomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 2009 Jun;15(6):803-6.
89. Allez M., Vermeire S., Mozziconacci N., i in., *The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 31 (1) (pp 92-101), 2010.

90. Askling J., Fahrbach K., Nordstrom B., i in., *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: Meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data.* (Schmid) Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center, Boston, MA, United States
91. Assa A., Hartman C., Weiss B., i in., *Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease.* Journal of Crohn's and Colitis. 7 (5) (pp 369-376), 2013.
92. Behm B.W., Bickston S.J., *Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease.* Cochrane database of systematic reviews (Online). (1) (pp CD006893), 2008.
93. Beigel F., Schnitzler F., Paul Laubender R., i in., *Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-alpha antibody-treated patients with inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17(1):91-8.
94. Bermejo F., Algaba A., Chaparro M., i in., *How frequently do tuberculosis screening tests convert in inflammatory bowel disease patients on anti-tumour necrosis factor-alpha? A pilot study.* Dig Liver Dis. 2013 Apr 12. pii: S1590-8658(13)00103-5.
95. Bhalme M., Sharma A., Keld R., Willert R., i in., *Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 May;25(5):543-9.
96. Blonski W., Buchner A.M., Lichtenstein G.R., *Inflammatory bowel disease therapy: current state-of-the-art.* Curr Opin Gastroenterol. 2011 Jul;27(4):346-57.
97. Braun J., Baraliakos X., Listing J., i in., *Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents.* Arthritis Rheum. 2007 May 15;57(4):639-47.

98. Brunasso A.M., Puntoni M., Gulia A., i in., *Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review*. Rheumatology (Oxford). 2011 Sep;50(9):1700-11.
99. Bultman E., Kuipers E.J., van der Woude C.J., *Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Aug;32(3):313-23.
100. Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A.C., i in., *Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases*. Annals of the Rheumatic Diseases. 68 (12) (pp 1863-1869), 2009.
101. Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B., i in., *Adalimumab: Long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease*. Annals of the Rheumatic Diseases. 72 (4) (pp 517-524), 2013.
102. Carroll M.B., Forgiione M.A., *Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: A literature review and potential mechanisms of action*. Clinical Rheumatology. 29 (9) (pp 1021-1029), 2010.
103. Casellas F., Robles V., Borrueal N., i in., *Restoration of quality of life of patients with inflammatory bowel disease after one year with antiTNF α treatment*. J Crohns Colitis. 2012 Oct;6(9):881-6. 14.
104. Cassinotti A., Ardizzone S., Porro G.B., *Adalimumab for the treatment of Crohn's disease*. Biologics. 2008 Dec;2(4):763-77.
105. Chaparro M., Andreu M., Barreiro-de Acosta M., i in., *Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease* World J Gastroenterol. 2012 Oct 7;18(37):5219-24.
106. Collamer A.N., Battafarano D.F., *Psoriatic Skin Lesions Induced by Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy: Clinical Features and Possible Immunopathogenesis*. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 40 (3) (pp 233-240), 2010.

107. Colombel J., Sandborn W.J., Rutgeerts P., i in., *Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial*. *Gastroenterology*. 132 (1) (pp 52-65), 2007.
108. Colombel J.F., Sandborn W.J., Panaccione R., i in., *Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease*. *Inflammatory bowel diseases*. 15 (9) (pp 1308-1319), 2009.
109. Colombel J.-F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., i in., *Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: Results from the CHARM trial*. *American Journal of Gastroenterology*. 104 (5) (pp 1170-1179), 2009.
110. Colombel J.-F., Schwartz D.A., Sandborn W.J., i in., *Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*. *Gut*. 58 (7) (pp 940-948), 2009.
111. Condino G., Calabrese E., Zorzi F., i in., *Anti-TNF-alpha treatments and obstructive symptoms in Crohn's Disease: A prospective study*. *Digestive and Liver Disease*. 45 (3) (pp 258-262), 2013.
112. Cottone M., Kohn A., Daperno M., i in., *Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 9 (1) (pp 30-35), 2011.
113. Czuber-Dochan W., Ream E., Norton C., *Review article: Description and management of fatigue in inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(5):505-16.
114. Deepak P., Sifuentes H., Sherid M., i in., *T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: Results of the REFURBISH study*. *American Journal of Gastroenterology*. 108 (1) (pp 99-105), 2013.
115. Dewint P., Hansen B.E., Verhey E., i in., *Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in*

- Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI).* Gut. 2013 Mar 23. [Epub ahead of print]
116. Diaz-Lagares C., Belenguer R., Ramos-Casals M., *Systematic review on the use of adalimumab in autoimmune. Efficacy and safety in 54 patients.* Reumatologia Clinica. 6 (3) (pp 121-127), 2010.
117. Dretzke J., Edlin R., Round J., i in., *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 Technology Assessment. 15 (6) (pp 1-250), 2011.
118. Eshuis E.J., Griffioen G.H.M.J., Stokkers P.C.F., i in., *Anti tumour necrosis factor as risk factor for free perforations in Crohn's disease? A case-control study.* Colorectal Disease. 14 (5) (pp 578-584), 2012.
119. Feagan B.G., Panaccione R., Sandborn W.J., i in., *Effects of Adalimumab Therapy on Incidence of Hospitalization and Surgery in Crohn's Disease: Results From the CHARM Study.* Gastroenterology. 135 (5) (pp 1493-1499), 2008.
120. Fiorino G., Allez M., Malesci A., i in., *Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease.* Aliment Pharmacol Ther. 2009 May 1;29(9):921-7.
121. Fiorino G., Szabò H., Fries W., i in., *Adalimumab in Crohn's disease: tips and tricks after 5 years of clinical experience.* Curr Med Chem. 2011;18(8):1230-8.
122. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, i in., *The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination.* Ann Rheum Dis. 2008 May;67(5):713-6. Epub 2007 Oct 26.
123. Grijalva C.G., Chen L., Delzell E., i in., *Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases.* JAMA. 2011 Dec 7;306(21):2331-9.
124. Guerra I., Algaba A., Perez-Calle J.L., i in., *Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: A report of 21 cases.* Journal of Crohn's and Colitis. 6 (5) (pp 518-523), 2012.

125. Gupta G., Gelfand J.M., Lewis J.D., *Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease.* Gastroenterology. 2005 Sep;129(3):819-26.
126. Habal F.M., Huang V.W., *Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient.* Aliment Pharmacol Ther. 2012 Mar;35(5):501-15.
127. Hadziselimovic F., *Adalimumab induces and maintains remission in severe, resistant paediatric Crohn disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Feb;46(2):208-11.
128. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., i in., *Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial.* Gastroenterology. 130 (2) (pp 323-332), 2006.
129. Hemmati I., Kur J., *Adalimumab-associated antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature.* Clin Rheumatol. 2013 Apr 5. [Epub ahead of print]
130. Herrinton L.J., Liu L., Chen L., i in., *Association between anti-TNF-alpha therapy and all-cause mortality.* Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 21 (12) (pp 1311-1320), 2012.
131. Ho G.T., Mowat A., Potts L., Cahill A., i in., *Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004-2008).* Aliment Pharmacol Ther. 2009 Mar 1;29(5):527-34.
132. Horneff G., Hospach T., Dannecker G., i in., *TNFa-inhibitor therapy. Assessment of cancer risk.* Monatsschrift fur Kinderheilkunde. 158 (4) (pp 372-377), 2010.
133. Huang M.L. Ran Z.H. Shen J. i in., *Efficacy and safety of adalimumab in crohn's disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials.* Journal of Digestive Diseases. 12 (3) (pp 165-172), 2011.

134. Jalocho L., Wojtun S., Gil J., i in., *Efficacy of anti-TNF-alpha agents in mucosal healing in Crohn disease*. Przegląd Gastroenterologiczny. 4 (4) (pp 184-187), 2009.
135. Jilani N.Z., Akobeng A.K., *Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial*. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Gastroenterology 2007;132:52-65. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Feb;46(2):226-7.
136. Joyau C., Veyrac G., Dixneuf V., i in., *Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect?* . Clin Exp Rheumatol. 2012 Sep-Oct;30(5):700-6. Epub 2012 Oct 17.
137. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, i in., *Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for CROHN's disease. PT: Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't* YR: 2011
138. Katsanos K.H., Voulgari P.V., Tsianos E.V., *Inflammatory bowel disease and lupus: a systematic review of the literature* J Crohns Colitis. 2012 Aug;6(7):735-42.
139. Kestens C., van Oijen M.G., Mulder C.L., i in., *Adalimumab and Infliximab Are Equally Effective for Crohn's Disease in Patients Not Previously Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agents*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan 29. pii: S1542-3565(13)00120-1.
140. Kip K.E., Swoger J.M., Grandinetti L.M., i in., *Tumor necrosis factor α antagonist-associated psoriasis in inflammatory diseases: an analysis of the FDA adverse event reporting system*. Inflamm Bowel Dis. 2013 May;19(6):1164-72.
141. Ko J.M., Gottlieb A.B., Kerbleski J.F., *Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases* J Dermatolog Treat. 2009;20(2):100-8.
142. Kotlyar D.S., Osterman M.T., Diamond R.H., i in., *A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease* Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jan;9(1):36-41.e1.

143. Kouklakis G., Efremidou E.I., Pitiakoudis M., i in., *Development of primary malignant melanoma during treatment with a TNF- α antagonist for severe Crohn's disease: a case report and review of the hypothetical association between TNF- α blockers and cancer*. Drug Des Devel Ther. 2013;7:195-9.
144. Lawrance I.C., Radford-Smith G.L., Bampton P.A., i in., *Serious infections in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor-necrosis-factor-alpha therapy: an Australian and New Zealand experience*. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Nov;25(11):1732-8.
145. Lees C.W. Ali A.I. Thompson A.I. i in., *The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: Analysis of 620 patient-years follow-up*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 29 (3) (pp 286-297), 2009.
146. Loftus E.V. Feagan B.G. Colombel J.F. i in., *Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial*. The American journal of gastroenterology. 103 (12) (pp 3132-3141), 2008.
147. Loftus E.V. Feagan B.G. Colombel J.-F. i in., *Erratum: Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with crohn's disease: Patient-reported outcomes of the CHARM trial* (American Journal of Gastroenterology (2008) 103 (3132-3141) American Journal of Gastroenterology. 104 (7) (pp 1894), 2009.
148. Loftus E.V. Jr, Johnson S.J., Wang S.T., i in., *Risk-benefit analysis of adalimumab versus traditional non-biologic therapies for patients with Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17(1):127-40.
149. Lopez A., Billioud V., Peyrin-Biroulet C., i in., *Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review*. Inflamm Bowel Dis. 2013 Jun;19(7):1528-33.
150. Ma C., Panaccione R., Heitman S.J., i in., *Systematic review: The short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 30 (10) (pp 977-986), 2009.

151. Mahadevan U., Wolf D.C., Dubinsky M., i in., *Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Mar;11(3):286-92; quiz e24.
152. Manz M., Vavricka S.R., Wanner R., i in., *Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease*. Digestion. 2012;86 Suppl 1:11-5.
153. Marchioni R.M., Lichtenstein G.R., *Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: A systematic literature review*. World Journal of Gastroenterology. 19 (17) (pp 2591-2602), 2013.
154. Marehbian J., Arrighi H.M., Hass S., i in., *Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease*. Am J Gastroenterol. 2009 Oct;104(10):2524-33.
155. Marshall J.K., *Review: azathioprine, infliximab, certolizumab, and adalimumab are effective for maintaining remission in Crohn's disease*. Evid Based Med. 2008 Aug;13(4):115.
156. Melmed G.Y., Spiegel B.M., Bressler B., i in., *The appropriateness of concomitant immunomodulators with anti-tumor necrosis factor agents for Crohn's disease: one size does not fit all*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Aug;8(8):655-9.
157. Molander P., af Björkesten C.G., Mustonen H., i in., *Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents*. Inflamm Bowel Dis. 2012 Nov;18(11):2011-7.
158. Molander P., Sipponen T., Kemppainen H., i in., *Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD*. J Crohns Colitis. 2012 Nov 21. pii: S1873-9946(12)00455-2.
159. Molnar T., Farkas K., Nyari T., i in., *Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period-A single center experience*. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 21 (3) (pp 265-269), 2012.

-
160. Molnár T., Lakatos P.L., Farkas K., i in., *Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jan;37(2):225-33.
161. Nasir B.S., Dozois E.J., Cima R.R., i in., *Perioperative anti-tumor necrosis factor therapy does not increase the rate of early postoperative complications in Crohn's disease*. *J Gastrointest Surg.* 2010 Dec;14(12):1859-65; discussion 1865-6.
162. Ng S.C., Plamondon S., Gupta A., i in., *Prospective assessment of the effect on quality of life of anti-tumour necrosis factor therapy for perineal Crohn's fistulas*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 30 (7) (pp 757-766), 2009.
163. Ng S.C., Plamondon S., Gupta A., i in., *Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for Crohn's perineal fistulas*. *Am J Gastroenterol.* 2009 Dec;104(12):2973-86.
164. Noe J.D., Pfefferkorn M., *Short-term response to Adalimumab in childhood inflammatory bowel disease*. *Inflammatory Bowel Diseases.* 14 (12) (pp 1683-1687), 2008.
165. Nørgård B.M., Nielsen J., Qvist N., i in., *Pre-operative use of anti-TNF-alpha agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease--a nationwide cohort study*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jan;37(2):214-24.
166. Ochenrider M.G., Patterson D.J., Aboulaflia D.M., *Hepatosplenic T-cell lymphoma in a young man with Crohn's disease: case report and literature review*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010 Apr;10(2):144-8.
167. Ong A., Quach H., Leech M., *Reversal of transfusion dependence by tumor necrosis factor inhibitor treatment in a patient with concurrent rheumatoid arthritis and primary myelofibrosis*. *J Clin Rheumatol.* 2011 Jun;17(4):211-3.
168. Oussalah A., Danese S., Peyrin-Biroulet L., *Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review*. *Current Drug Targets.* 11 (2) (pp 156-175), 2010.

-
169. Oussalah A., Roblin X., Laharie D., i in., *Tumour necrosis factor antagonists and inflammatory bowel diseases: a national practice survey*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Oct 15;30(8):854-63.
170. Panaccione R., Colombel J.-F., Sandborn W.J., i in., *Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 31 (12) (pp 1296-1309), 2010.
171. Papamichael K., Archavlis E., Lariou C., i in., *Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of CROHN's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study*. PT: Journal Article; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't
172. Parakkal D. Sifuentes H. Semer R. i in., *Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF-alpha inhibitor therapy: Expanding the groups at risk*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 23 (12) (pp 1150-1156), 2011.
173. Patil S.A., Rustgi A., Langenberg P., i in., *Comparative effectiveness of anti-TNF agents for Crohn's disease in a tertiary referral IBD practice*. *Dig Dis Sci.* 2013 Jan;58(1):209-15.
174. Petitpain N., Gambier N., Wahl D., i in., *Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006*. *Bio-medical materials and engineering.* 19 (4-5) (pp 355-364), 2009.
175. Peyrin-Biroulet L., Deltenre P., de Suray N., i in., *Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn's Disease: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 6 (6) (pp 644-653), 2008.
176. Peyrin-Biroulet L., Lémann M., *Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr;33(8):870-9.

-
177. Piérard G.E., Piérard-Franchimont C., Szepetiuk G., i in., *The therapeutic potential of TNF-alpha antagonists for skin psoriasis comorbidities*. Expert Opin Biol Ther. 2010 Aug;10(8):1197-208.
178. Plosker G.L., Lyseng-Williamson K.A., *Adalimumab: in Crohn's disease*. BioDrugs. 2007;21(2):125-32; discussion 133-4.
179. Rahier J., Buche S., Peyrin-Biroulet L., i in., *Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 8 (12) (pp 1048-1055), 2010.
180. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Munoz S., i in., *Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: Analysis of 233 cases*. Medicine. 86 (4) (pp 242-251), 2007.
181. Riis A., Martinsen T.C., Waldum H.L., i in., *Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease*. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 47 (6) (pp 649-657), 2012.
182. Rozpondek P., Zwolińska-Wcisło M., Przybylska M., i in., *[Effectiveness of anti-TNF alpha antibodies in treatment of fistulizing Crohn's disease]*. Przegl Lek. 2011;68(9):602-5.
183. Rubin D.T., Mulani P., Chao J., i in., *Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: Results from the CHARM trial*. Inflammatory Bowel Diseases. 18 (5) (pp 818-825), 2012.
184. Rutgeerts P., Van Assche G., Sandborn W.J., i in., *Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's Disease: Data from the EXTEND trial*. Gastroenterology. 142 (5) (pp 1102-1111.e2), 2012.
185. Sandborn W.J., Colombel J.F., D'Haens G., i in., *Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease*. Curr Med Res Opin. 2013 May;29(5):483-93.

186. Sandborn W.J., Colombel J.F., Schreiber S., i in., *Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics* Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17(1):141-51.
187. Sandborn W.J., Hanauer S.B., Rutgeerts P., i in., *Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial*. Gut. 56 (9) (pp 1232-1239), 2007.
188. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., i in., *Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial*. Annals of internal medicine. 146 (12) (pp 829-838), 2007.
189. Scheinfeld N., *A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab*. Dermatolog Treat. 2004 Sep;15(5):280-94.
190. Schreiber S., Reinisch W., Colombel J.F., i in., *Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: Increased remission rates through 3years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease*. Journal of Crohn's and Colitis. 7 (3) (pp 213-221), 2013.
191. Schreiber S., Sandborn W.J., *CLASSIC-I study the efficacy of adalimumab*. Gastroenterology. 2006 May;130(6):1929-30
192. Serghini M., Haddad W., Jeddi H., i in., *[Efficacy and safety of Adalimumab in Crohn's disease]*. Tunis Med. 2012 Feb;90(2):101-7.
193. Shale M.J., Seow C.H., Coffin C.S., i in., *Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan;31(1):20-34.
194. Shale M.J., *The implications of anti-tumour necrosis factor therapy for viral infection in patients with inflammatory bowel disease*. Br Med Bull. 2009;92:61-77.
195. Schmidt E., Wetter D.A., Ferguson S.B., i in., *Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010*. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov;67(5):e179-85.

-
196. Singh J.A., Wells G.A, Christensen R., i in., *Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview* PT: Comparative Study; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't
197. Thai A., Prindiville T., *Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis. 2010 Nov;4(5):511-22.
198. Thaler K.J., Gartlehner G., Kien C., i in., *Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report 2012 Mar*. Drug Class Reviews.
199. Theophile H., Schaeverbeke T., Miremont-Salame G., i in., *Sources of information on lymphoma associated with anti-tumour necrosis factor agents: Comparison of published case reports and cases reported to the french pharmacovigilance system*. Drug Saf. 2011 Jul 1;34(7):577-85
200. Tozer P., Ng S.C., Siddiqui M.R., i in., *Long-term MRI-guided combined anti-TNF-alpha and thiopurine therapy for crohn's perianal fistulas*. Inflammatory Bowel Diseases. 18 (10) (pp 1825-1834), 2012.
201. Tran S., Hooker R.S., Cipher D.J., i in., *Patterns of biologic agent use in older males with inflammatory diseases: an institution-focused, observational post-marketing study*. . Drugs Aging. 2009;26(7):607-15.
202. Trinder M.W., Lawrance I.C., *Efficacy of adalimumab for the management of inflammatory bowel disease in the clinical setting*. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Jul;24(7):1252-7.
203. Van Assche G., Vermeire S., Ballet V., i in., *Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: Prospective randomised SWITCH trial*. Gut. 61 (2) (pp 229-234), 2012.
204. Veerappan S.G., O'Morain C.A., Daly J.S., i in., *Review article: The effects of antitumour necrosis factor-alpha on bone metabolism in inflammatory bowel disease*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 33 (12) (pp 1261-1272), 2011.

205. Verma S, Kroeker KI, Fedorak RN. *Adalimumab for orbital myositis in a patient with Crohn's disease who discontinued infliximab: a case report and review of the literature*. BMC Gastroenterol. 2013 Apr 4;13:59.
206. Viola F., Civitelli F., Di Nardo G., i in., *Efficacy of adalimumab in moderate-to-severe pediatric crohn's disease*. American Journal of Gastroenterology. 104 (10) (pp 2566-2571), 2009.
207. Vogelaar L., Spijker A.V., van der Woude C.J., *The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease*. Clin Exp Gastroenterol. 2009;2:101-9. Epub 2009 Sep 25.
208. Wasvary H.J., *Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial*. Diseases of the Colon and Rectum. 50 (8) (pp 1291), 2007.
209. Watanabe M., Hibi T., Lomax K.G., i in., *Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease*. Journal of Crohn's and Colitis. 6 (2) (pp 160-173), 2012.
210. Wyneski M.J., Green A., Kay M., i in., *Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 47 (1) (pp 19-25), 2008.
211. Yang L.S., Alex G., Catto-Smith A.G., *The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease*. Current Opinion in Pediatrics. 24 (5) (pp 609-614), 2012.
212. Zbaras B., Sam L.N., Grimm M.C., *Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with adalimumab (Humira) treatment in Crohn disease*. Intern Med J. 2013 Feb;43(2):216-7.
213. Zelinkova Z., van der Ent C., Bruin KF., i in., *Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Mar;11(3):318-21.

214. Zelinkova Z., Bultman E., Vogelaar L., i in., *Sex-dimorphic adverse drug reactions to immune suppressive agents in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol. 2012 Dec 21;18(47):6967-73.
215. Zella G.C., Weinblatt M.E., Winter H.S., *Drug-induced lupus associated with infliximab and adalimumab in an adolescent with Crohn disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Sep;49(3):355-8.
216. Zhang D., Xiong B., Li X., i in., *Meta-analysis: Serious Adverse Events in Crohn's Disease Patients Treated with TNF-alpha Inhibitors*. Hepatogastroenterology. 2013 Jan 23;60(126).
217. Zorzi F., Zuzzi S., Onali S., i in., *Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: A single centre study*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 35 (12) (pp 1397-1407), 2012.

Etap III

218. af Björkesten CG, Nieminen U, Turunen U, i in., *Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 2011 Apr;17(4):947-53.
219. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, i in. *Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol. 2010 May;105(5):1133-9.
220. Afzal N.A. Ozzard A. Keady S. i in. *Infliximab delays but does not avoid the need for surgery in treatment-resistant pediatric crohn' disease*. Digestive Diseases and Sciences. 52 (12) (pp 3329-3333), 2007.
221. Alessandrini L, Kohn A, Cosentino R, i in. *Local injection of infliximab in severe fistulating perianal Crohn's disease: an open uncontrolled study*. Tech Coloproctol. 2011 Dec;15(4):407-12.
222. Alvarez JA, Bermejo F, Algaba A, i in. *Surgical repair and biological therapy for fecal incontinence in Crohn's disease involving both sphincter defects and complex fistulas*. J Crohns Colitis. 2011 Dec;5(6):598-607.
223. Araki T., Uchida K., Okita Y., i in., *The impact of postoperative infliximab maintenance therapy on preventing the surgical recurrence of Crohn's disease: a*

- single-center paired case-control study*. Surg Today. 2013 Mar 6. [Epub ahead of print]
224. Baldassano R, Braegger C.P, Escher J.C. i in. *Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease*. American Journal of Gastroenterology. 98 (4) (pp 833-838), 2003.
225. Baldin B, Dozol A, Spreux A, i in. [Tuberculosis and infliximab treatment. National surveillance from January 1, 2000, through June 30, 2003]. Presse Med. 2005 Mar 12;34(5):353-7.
226. Bellizzi A, Anzivino E, Ferrari F. i in. *Polyomavirus JC reactivation and noncoding control region sequence analysis in pediatric Crohn's disease patients treated with infliximab*. Journal of NeuroVirology. 17 (4) (pp 303-313), 2011.
227. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, i in. *Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment*. Haematologica. 2010 Feb;95(2):199-205.
228. Borrelli O, Bascietto C, Viola F. i in. *Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease*. Digestive and Liver Disease. 36 (5) (pp 342-347), 2004.
229. Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L, i in., *Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab*. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Oct;30(7):749-56.
230. Breynaert C, Ferrante M, Fidler H, i in. *Tolerability of shortened infliximab infusion times in patients with inflammatory bowel diseases: a single-center cohort study*. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):778-85.
231. Candon S, Mosca A, Ruemmele F. i in. *Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease*. Clinical Immunology. 118 (1) (pp 11-19), 2006.
232. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, i in; *Danish Crohn Colitis Database, Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Nov;6(11):1212-7; quiz 1176.
233. Cezard J.-P, Nouaili N, Talbotec C. i in., *A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe*

- pediatric Crohn disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 36 (5) (pp 632-636), 2003.
234. Chaparro M., Martínez-Montiel P, Van Domselaar M, i in. *Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: efficacy and safety*. J Crohns Colitis. 2012 Feb;6(1):62-7.
235. Clare D.F. Alexander F.C. Mike S. i in. *Accelerated infliximab infusions are safe and well tolerated in patients with inflammatory bowel disease*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 21 (1) (pp 71-75), 2009.
236. Clare DF, Alexander FC, Mike S, i in. *Accelerated infliximab infusions are safe and well tolerated in patients with inflammatory bowel disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 Jan; 21(1):71-5.
237. Colombel J.-F. Loftus Jr. E.V. Tremaine W.J. i in. *The Safety Profile of Infliximab in Patients with Crohn's Disease: The Mayo Clinic Experience in 500 Patients*. Gastroenterology. 126 (1 SUPPL. 1) (pp 19-31), 2004.
238. Colombel J.F., Loftus E.V. Jr, Tremaine W.J., i in. *The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients*. Gastroenterology. 2004 Jan;126(1):19-31.
239. Condino A.A., Fidanza S., Hoffenberg .EJ. *A home infliximab infusion program*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Jan;40(1):67-9.
240. Crandall W., Hyams J., Kugathasan S., i in. *Infliximab therapy in children with concurrent perianal crohn disease: Observations from REACH*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 49 (2) (pp 183-190), 2009.
241. Crandall W.V. Mackner L.M. *Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: Frequency, outcome and a predictive model*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 17 (1) (pp 75-84), 2003.
242. Crombe V. Salleron J. Savoye G. i in. *Long-term outcome of treatment with infliximab in pediatric-onset Crohn's disease: A population-based study*. Inflammatory Bowel Diseases. 17 (10) (pp 2144-2152), 2011.
243. Cullen G, Keegan D, Mulcahy HE, i in. *A 5-year prospective observational study of the outcomes of international treatment guidelines for Crohn's disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Mar;7(3):323-8; quiz 252.

244. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, i in. *Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists*. Rheumatology (Oxford). 2007 Nov;46(11):1688-93. Epub 2007 Oct 15.
245. Czaja-Bulsa G. Gebala A. Korlatowicz-Bilar A. *The impact of infliximab treatment on mucosal healing and clinical remission in pediatric patients with severe crohn's disease in the own observation*. *Pediatrica Wspolczesna*. 12 (2) (pp 104-107), 2010.
246. De Bie C.I. Hummel T.Z. Kindermann i in. *The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 33 (2) (pp 243-250), 2011.
247. De Greef E. Hoffman I. D'Haens G. i in. *Safety and cost of infliximab for the treatment of Belgian pediatric patients with Crohn's disease*. *Acta gastroenterologica Belgica*. 75 (4) (pp 425-431), 2012.
248. de Ridder L. Escher J.C. Bouquet J. i in. *Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric crohn disease with and without fistulas in The Netherlands*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 39 (1) (pp 46-52), 2004.
249. De Ridder L. Rings E.H.H.M. Damen G.M. i in. *Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: Long-term follow-up of an unselected cohort*. *Inflammatory Bowel Diseases*. 14 (3) (pp 353-358), 2008.
250. DeBoer M.D. Barnes B.H. Stygles N.A. i in. *Changes in inflammation and QoL after a single dose of infliximab during ongoing IBD treatment*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 54 (4) (pp 486-490), 2012.
251. Di Sabatino A, Biancheri P, Piconese S, i in. *Peripheral regulatory T cells and serum transforming growth factor- β : relationship with clinical response to infliximab in Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Nov;16(11).
252. Domènech E, Hinojosa J, Nos P, i in; *Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated?;* *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Dec;22(11-12):1107-13.
253. Domènech E, Zabana Y, Mañosa M, i in. *Infliximab reintroduction is not associated to a higher rate of immune-related adverse effects in patients with inflammatory bowel disease initially treated with a three-infusion induction regimen*. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Jan;44(1):34-7.

254. Ducharme J, Pelletier C, Zacharias R. *The safety of infliximab infusions in the community setting. Can J Gastroenterol.* 2010 May;24(5):307-11.
255. Duricova D, Pedersen N, Lenicek M, i in., *Infliximab dependency in children with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Apr 1;29(7):792-9.
256. Eaton PA, Callen JP. *Mycophenolate mofetil as therapy for pyoderma gangrenosum. Arch Dermatol.* 2009 Jul;145(7):781-5.
257. Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D, i in. *Predictive factors of eczema-like eruptions among patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. Dermatology.* 2009;219(3):263-7.
258. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, i in. *Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. Inflamm Bowel Dis.* 2010 Feb;16(2):243-9.
259. Friesen C.A. Calabro C. Christenson K. i in. *Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 39 (3) (pp 265-269), 2004.
260. González-Lama Y, López-San Román A, Marín-Jiménez I, i in. *Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. Gastroenterol Hepatol.* 2008 Aug-Sep;31(7):421-6.
261. Hamalainen A. Sipponen T. Kolho K.-L. *Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. World Journal of Gastroenterology.* 17 (47) (pp 5166-5171), 2011.
262. Hamzaoglu H, Cooper J, Alsahli M, i in., *Safety of infliximab in Crohn's disease: a large single-center experience. Inflamm Bowel Dis.* 2010 Dec;16(12):2109-16.
263. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, i in. *Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis.* 2012 Aug;18(8):1480-7.
264. Higashi D, Futami K, Egawa Y, i in. *Infliximab treatment for anal fistula in patients with Crohn's disease. Anticancer Res.* 2009 Mar;29(3):927-33.
265. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, i in. *Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Oct 1;22(7):613-26.

266. Hlavaty T. Persoons P. Vermeire S. i in. *Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease*. Inflammatory Bowel Diseases. 12 (3) (pp 199-204), 2006.
267. Hvas CL, Kelsen J, Agnholt J, i in. *Discrete changes in circulating regulatory T cells during infliximab treatment of Crohn's disease*. Autoimmunity. 2010 Jun;43(4):325-33.
268. Hyams J. Walters T.D. Crandall W. i in. *Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension*. Current Medical Research and Opinion. 27 (3) (pp 651-662), 2011.
269. Hyams J.S. Lerer T. Griffiths A. i in. *Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease*. Inflammatory Bowel Diseases. 15 (6) (pp 816-822), 2009.
270. Iesalnieks I, Glass H, Kilger A, i in. "[*Perianal fistulas in Crohn's disease: treatment results at an interdisciplinary unit*]. [Article in German]" Chirurg. 2009 Jun;80(6):549-58.
271. Jacobstein D.A. Markowitz J.E. Kirschner B.S. i in. *Premedication and infusion reactions with infliximab: Results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium*. Inflammatory Bowel Diseases. 11 (5) (pp 442-446), 2005.
272. Jewell DP, Satsangi J, Lobo A, i in. *Infliximab use in Crohn's disease: impact on health care resources in the UK*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Oct;17(10):1047-52.
273. Juillerat P, Pittet V, Vader JP, i in. *Infliximab for Crohn's disease in the Swiss IBD Cohort Study: clinical management and appropriateness*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Nov;22(11):1352-7.
274. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, i in. *Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response*. Inflamm Bowel Dis. 2012 Nov;18(11):2026-33.
275. Kelsen J. Dige A. Schwindt H. i in. *Infliximab induces clonal expansion of -T cells in Crohn's disease: a predictor of lymphoma risk?*. PloS one. 6 (3) (pp e17890), 2011.

276. Keshavarzian A. Mayer L. Salzberg B. i in. *A multicenter retrospective experience of infliximab in Crohn's disease patients: Infusion reaction rates and treatment persistency*. Gastroenterology and Hepatology. 3 (5) (pp 381-390), 2007.
277. Kierkus J. Dadalski M. Szymanska E. i in. *The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 24 (5) (pp 495-500), 2012.
278. Kierkus J. Dadalski M. Szymanska. i in. *Maintenance therapy with infliximab for paediatric Crohn's disease: Impact on clinical remission and mucosal healing in Polish paediatric patients with severe Crohn's disease*. Przegląd Gastroenterologiczny. 7 (1) (pp 26-30), 2012.
279. Kim M.J. Lee J.S. Lee J.H. i in. *Infliximab therapy in children with Crohn's disease: A one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies*. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 100 (3) (pp 451-455), 2011.
280. Kolho KL, Ruuska T, Savilahti E. *Severe adverse reactions to Infliximab therapy are common in young children with inflammatory bowel disease*. Acta Paediatr. 2007 Jan;96(1):128-30.
281. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, i in. *The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab*. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Feb;33(3):349-57.
282. Kugathasan S. *Prolonged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn's disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001 Sep;33 Suppl 1:S40-3.
283. Kugathasan S. Werlin S.L. Martinez A. i in. *Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease*. American Journal of Gastroenterology. 95 (11) (pp 3189-3194), 2000.
284. Laharie D, Chanteloup E, Chabrun i in. *The tolerance and efficacy of a postponed retreatment with infliximab in Crohn's disease primary responders*. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Jun 15;29(12):1240-8.

285. Laharie D, Mesli S, El Hajbi F, i in. *Prediction of Crohn's disease relapse with faecal calprotectin in infliximab responders: a prospective study*. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Aug;34(4):462-9.
286. Lamireau T, Cezard J.-P, Dabadie A, i in. *Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease*. Inflammatory Bowel Diseases. 10 (6) (pp 745-750), 2004.
287. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, i in. *The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up*. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Feb 1;29(3):286-97.
288. Lönnkvist MH, Befrits R, Lundberg JO, i in. *Infliximab in clinical routine: experience with Crohn's disease and biomarkers of inflammation over 5 years*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 Oct;21(10):1168-76.
289. Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, i in. *Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease*. Am J Gastroenterol. 2009 Jan;104(1):117-24.
290. Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y, i in. *Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy*. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 40 (12) (pp 1423-1430), 2005.
291. Matsumoto T, Iida M, Motoya S, i in. *Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: A Japanese multicenter survey*. Diseases of the Colon and Rectum. 51 (6) (pp 916-923), 2008.
292. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, i in. *Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 May;38(5):502-8.
293. Moses J, Alkhouri N, Shannon A, i in. *Hepatitis B immunity and response to booster vaccination in children with inflammatory bowel disease treated with infliximab*. American Journal of Gastroenterology. 107 (1) (pp 133-138), 2012.
294. Noth R, Stüber E, Häsler R, i in. *Anti-TNF-alpha antibodies improve intestinal barrier function in Crohn's disease*. J Crohns Colitis. 2012 May;6(4):464-9.
295. O'Donnell S, Murphy S, Anwar M.M, i in. *Safety of infliximab in 10 years of clinical practice*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 23 (7) (pp 603-606), 2011.

296. Ogawa K, Matsumoto T, Esaki M, i in. *Profiles of circulating cytokines in patients with Crohn's disease under maintenance therapy with infliximab*. J Crohns Colitis. 2012 Jun;6(5):529-35.
297. Ono Y, Hirai F, Matsui T, i in. *Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease*. Dig Endosc. 2012 Nov;24(6):432-8
298. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, i in. *Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy*. Am J Gastroenterol. 2010 May;105(5):1142-9.
299. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, C i in. *Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis. 2007 Apr;13(4):416-23.
300. Parashette KR, Makam RC, Cuffari C. *Infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: a review*. Clin Exp Gastroenterol. 2010;3:57-63.
301. Parmentier-Decrucq E, Duhamel A, Ernst O, i in. *Effects of infliximab therapy on abdominal fat and metabolic profile in patients with Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 2009 Oct;15(10):1476-84.
302. Pearce C.B. Lawrance I.C. *Careful patient selection may improve response rates to infliximab in inflammatory bowel disease*. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 22 (10) (pp 1671-1677), 2007.
303. Pedersen N, Duricova D, Lenicek M, i in. *Infliximab dependency is related to decreased surgical rates in adult Crohn's disease patients*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;22(10):1196-203.
304. Pedersen N, Elkjaer M, Duricova D, i in . *eHealth: individualisation of infliximab treatment and disease course via a self-managed web-based solution in Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Nov;36(9):840-9.
305. Pelletier A.-L. Kalisazan B. Wienckiewicz J. i in. *Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease strictures*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 29 (3) (pp 279-285), 2009.
306. Pelletier AL, Kalisazan B, Wienckiewicz J i in. *Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease strictures*. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Feb 1;29(3):279-85.

307. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, i in. *Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current treatment paradigms*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Feb;48(2):168-74.
308. Regueiro M, Mardini H. *Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement*. Inflamm Bowel Dis. 2003 Mar;9(2):98-103.
309. Ricart E, Panaccione R, Loftus E.V. i in. *Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: The first 100 patients*. American Journal of Gastroenterology. 96 (3) (pp 722-729), 2001.
310. Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. *Long-term durability of Crohn's disease treatment with infliximab*. Dig Dis Sci. 2008 Apr;53(4):1033-41.
311. Ruemmele F.M, Lachaux A, Cezard J.-P. i in. *Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: A randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy*. Inflammatory Bowel Diseases. 15 (3) (pp 388-394), 2009.
312. Rutella S, Fiorino G, Vetrano S, i in. *Infliximab therapy inhibits inflammation-induced angiogenesis in the mucosa of patients with Crohn's disease*. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):762-70.
313. Sánchez JM, Maldonado JC, Torres EA, i in. *Infliximab in Hispanics: characterization of response to infliximab in an ethnic minority with Crohn's disease*. P R Health Sci J. 2005 Mar;24(1):11-7.
314. Sazuka S, Katsuno T, Nakagawa T, i in. *Concomitant use of enteral nutrition therapy is associated with sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease*. Eur J Clin Nutr. 2012 Nov;66(11):1219-23.
315. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, i in. *Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections*. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug;30(3):253-64.
316. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, i in. *Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 2009 Sep;15(9):1295-301.

317. Schwartz DA, White CM, Wise PE, i in.; *Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas*. Inflamm Bowel Dis. 2005 Aug;11(8):727-32.
318. Seiderer J. Goke B. Ochsenuhn T. *Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients: A retrospective cohort study in 100 patients of a German University Hospital*. Digestion. 70 (1) (pp 3-9), 2004.
319. Seminerio JL, Loftus EV Jr, Colombel JF, i in. *Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009*. Dig Dis Sci. 2013 Mar;58(3):797-806.
320. Serghini M. Karoui S. Meknini M. i in. *Treatment of Crohn's disease by infliximab. About 20 cases*. Tunisie Medicale. 87 (9) (pp 579-582), 2009.
321. Serrano M.-S. Schmidt-Sommerfeld E. Kilbaugh T.J. i in. *Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease*. Annals of Pharmacotherapy. 35 (7-8) (pp 823-828), 2001.
322. Sokol H, Seksik P, Carrat F, i in. *Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy*. Gut. 2010 Oct;59(10):1363-8.
323. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, i in. *Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience*. J Crohns Colitis. 2012 Mar;6(2):143-53.
324. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA, i in. *Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study*. Scand J Gastroenterol. 2012 May;47(5):518-27.
325. Steenholdt C. Svenson M. Bendtzen K. i in. *Severe infusion reactions to infliximab: Aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 34 (1) (pp 51-58), 2011.
326. Steiner S.J. Pfefferkorn M.D. Fitzgerald J.F i in. *Protein and energy metabolism response to the initial dose of infliximab in children with Crohn's disease*. Inflammatory Bowel Diseases. 13 (6) (pp 737-744), 2007.
327. Steiner S.J. Pfefferkorn M.D. Fitzgerald J.F. i in. *Effects of infliximab and parenteral nutrition on albumin and fibrinogen synthesis rates in pediatric crohn*

- disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 47 (5) (pp 579-584), 2008.
328. Stephens M.C. Shepanski M.A. Mamula P. i in. *Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center*. *American Journal of Gastroenterology*. 98 (1) (pp 104-111), 2003.
329. Takahashi S, Takagi S, Shiga H, i in. *Scheduled maintenance therapy with infliximab improves the prognosis of Crohn's disease: a single center prospective cohort study in Japan*. *Tohoku J Exp Med*. 2010 Mar;220(3):207-15.
330. Taxonera C, Rodrigo L, Casellas F, i in. *Infliximab maintenance therapy is associated with decreases in direct resource use in patients with luminal or fistulizing Crohn's disease*. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Nov-Dec;43(10):950-6.
331. Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD, i in. *Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):722-7.
332. Thayu M. Leonard M.B. Hyams J.S. i in. *Improvement in Biomarkers of Bone Formation During Infliximab Therapy in Pediatric Crohn's Disease: Results of the REACH Study*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 6 (12) (pp 1378-1384), 2008.
333. Tiemi J. Komati S. Sdepanian V.L. *Effectiveness of infliximab in Brazilian children and adolescents with crohn disease and ulcerative colitis according to clinical manifestations, activity indices of inflammatory bowel disease, and corticosteroid use*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 50 (6) (pp 628-633), 2010.
334. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, i in. *Safety and effectiveness of infliximab for inflammatory bowel diseases in clinical practice*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Jan;14(1):47-55.
335. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, i in. *Long-term efficacy of infliximab maintenance therapy for perianal Crohn's disease*. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 7;17(9):1174-9.
336. Uslu N, Usta Y, Saltik-Temizel IN, i in. *Ineffectiveness of infliximab therapy in severe infantile Crohn's disease*. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):106-9.

337. Vadan R, Gheorghe LS, Constantinescu A, i in. *The prevalence of malnutrition and the evolution of nutritional status in patients with moderate to severe forms of Crohn's disease treated with Infliximab*. Clin Nutr. 2011 Feb;30(1):86-91.
338. Van Assche G, Vermeire S, Noman M, i in. *Infliximab administered with shortened infusion times in a specialized IBD infusion unit: a prospective cohort study*. J Crohns Colitis. 2010 Sep;4(3):329-33.
339. Van Balkom B.P.J. Schoon E.J. Stockbrugger R.W. i in. *Effects of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy on the quality of life in Crohn's disease*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 16 (6) (pp 1101-1107), 2002.
340. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, i in. *Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jun;54(6):830-7.
341. Vermeire S. Louis E. Carbonez A. i in. *Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease*. American Journal of Gastroenterology. 97 (9) (pp 2357-2363), 2002.
342. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. *Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 2007 Apr;13(4):424-30.
343. Wanty C. Stephenne X. Sokal E. i in. *Long-term outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn disease*. Archives de Pediatrie. 18 (8) (pp 863-869), 2011.
344. Waugh AW, Garg S, Matic K, i in. *Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort*. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Nov;32(9):1129-34.
345. Wewer V. Riis L. Vind I. i in. *Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 42 (1) (pp 40-45), 2006.
346. Wu EQ, Mulani PM, Yu AP, i in. *Loss of treatment response to infliximab maintenance therapy in Crohn's disease: a payor perspective*. Value Health. 2008 Sep-Oct;11(5):820-9.

347. Wynands J, Belbouab R, Candon S, i in. *12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 46 (3) (pp 293-298), 2008.
348. Yeckes AR, Hoffenberg EJ. *Rapid infliximab infusions in pediatric inflammatory bowel disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Jul;49(1):151-4.
349. Yi F, Chen M, Huang M, i in. *The trend in newly diagnosed Crohn's disease and extraintestinal manifestations of Crohn's disease in central China: a retrospective study of a single center*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Dec;24(12):1424-9.
350. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, i in. *Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial*. Inflammatory bowel diseases YR: 2012 VL: 18 NO: 9 PG: 1617-23
351. Zabana Y, Domènech E, Mañosa M, i in. *Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice*. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Mar;31(5):553-60.
352. Zheng JJ, Zhi P, Wang YM, i in. *Short-term study of infliximab treatment for Crohn's disease in China*. J Dig Dis. 2011 Apr;12(2):105-9.

Badania wykluczone na etapie aktualizacji analizy

353. Navas-López V.M., Blasco-Alonso J., Girón-Fernández-Crehuet F., i in., *Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of Crohn's disease in children*, Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2013 Vol. 105, N.º 10, pp. 579-584.
354. Szabó D., Kökönyei G., Arató A., i in., *Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease*, Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 747–755.
355. Grover Z., Biron R., Carman N., Lewindon P., *Predictors of response to infliximab in children with luminal Crohn's disease*, Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 739–746.