



**PRODUKT LECZNICZY REMSIMA® (INFLIKSYMAB,
PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO
INFUZJI) STOSOWANY W LECZENIU PACJENTÓW Z ŚREDNIO
CIĘŻKĄ CHOROBAŁ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, wrzesień 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

| | | | |
|--|--|------------|------------|
| Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe) | Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792 | | |
| Autorzy analizy klinicznej | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe) | EGIS Polska Sp. z o.o. ul. 17 Stycznia 45D 02-146 Warszawa | | |
| Konflikt interesów | Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. | | |

SPIS TREŚCI

| | |
|--|----|
| INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ..... | 5 |
| ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU | 8 |
| KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ | 9 |
| STRESZCZENIE | 11 |
| 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)..... | 19 |
| 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) | 19 |
| 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)..... | 19 |
| 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH | 20 |
| 2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH | 21 |
| 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO..... | 22 |
| 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA..... | 24 |
| 2.6. SELEKCJA INFORMACJI | 24 |
| 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH | 25 |
| 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ | 27 |
| 2.9. SYNTEZA DANYCH | 28 |
| 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO | 30 |
| 4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH | 31 |
| 4.1. WSTĘP | 31 |
| 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH..... | 32 |
| 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 34 |
| 5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO..... | 35 |
| 5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]..... | 40 |
| 5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]..... | 55 |
| 5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA..... | 58 |
| 5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 60 |
| 5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA..... | 64 |
| 5.3. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 66 |
| 5.3.1. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 66 |
| 5.3.2. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 69 |
| 6. BADANIE RCT NIE SPEŁNIAJĄCE KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ CZĘŚCI ANALIZY ORAZ BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI..... | 70 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 6.1. | WSTĘP DO OMÓWIENIA BADANIA RCT NIE SPEŁNIAJĄCEGO KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ CZĘŚCI ANALIZY ORAZ BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI | 70 |
| 6.2. | PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADANIA RCT NIE SPEŁNIAJĄCEGO KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ CZĘŚCI ANALIZY ORAZ BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI | 71 |
| 7. | DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU | 74 |
| 7.1. | DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH | 74 |
| 7.2. | INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA | 97 |
| 7.3. | PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA | 99 |
| 8. | OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE | 100 |
| 8.1. | WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH | 100 |
| 8.2. | PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH | 100 |
| 9. | DYSKUSJA | 102 |
| 10. | OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ | 111 |
| 11. | WNIOSKI KOŃCOWE | 116 |
| 12. | BIBLIOGRAFIA | 119 |
| 13. | SPIS TABEL, SCHEMATÓW | 139 |
| 14. | ANEKS | 142 |
| 14.1. | PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH | 142 |
| 14.2. | TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ | 149 |
| 14.3. | CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO | 151 |
| 14.4. | CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH | 152 |
| 14.5. | BADANIA NIEOPUBLIKOWANE | 198 |
| 14.6. | ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ RCT NIE ZAKWALIFIKOWANYCH DO GŁÓWNEJ CZĘŚCI ANALIZY I BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI | 199 |
| 14.7. | ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH | 218 |
| 14.8. | ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ DOTYCZĄCYCH DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA | 234 |
| 14.9. | OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK | 245 |
| 14.10. | OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE | 247 |
| 14.11. | OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR | 251 |
| 14.12. | OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ | 261 |
| 14.13. | TABELE POMOCNICZE | 262 |
| 14.14. | ANKIETY ZGODNOŚCI | 268 |

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|---------|--|
| 6-MP | 6-merkaptopuryna |
| ADA | ang. <i>Anti-Drug Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwciałkowe |
| AHRQ | ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza |
| AlAt | Aminotransferaza alaninowa |
| ANA | ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwjądrowe |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| AspAT | Aminotransferaza asparaginianowa |
| AZA | Azatiopryna |
| BMI | ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała |
| BSAP | ang. <i>bone-specific alkaline phosphatase</i> ; Kostna frakcja fosfatazy alkalicznej |
| CADTH | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| CD | ang. <i>Crohn's Disease</i> ; Choroba Leśniowskiego i Crohna |
| CDAI | ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego Crohna |
| CDEIS | ang. <i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i> ; Endoskopowa skala oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna |
| CDSR | ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych |
| CENTRAL | ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a |
| CHF | ang. <i>Congestive Heart Failure</i> ; Zastoinowa niewydolność krążenia |
| CHF | ang. <i>Chronic Heart Failure</i> ; Przewlekła niewydolność serca |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | ang. <i>confidence interval</i> ; Przedział ufności |
| CMV | Cytomegalowirus |
| CRD | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych |
| CrI | ang. <i>credible interval</i> ; Przedział wiarygodności |
| CRP | ang. <i>C Reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne |
| CU | ang. <i>ulcerative colitis</i> ; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego |
| dsDNA | ang. <i>double stranded DNA</i> ; Dwuniciowe DNA |
| EBM | ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków |
| EMBASE | ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych |

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|------------|--|
| EMTREE | ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych |
| EPAR | ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| HBI | ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i> ; Wskaźnik Harvey-Bradshaw, służący do oceny nasilenia choroby Leśniowskiego Crohna |
| HBV | ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B |
| HC | ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych |
| HCV | ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C |
| HPV | ang. <i>Human Papilloma Virus</i> ; Wirus brodawczaka ludzkiego |
| HR | ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny |
| HRQoL | ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> ; Jakość życia powiązana z ogólnym zdrowiem |
| HSTCL | ang. <i>Hepatosplenic T-cell Lymphoma</i> ; Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy |
| HTA | ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych |
| IBD | ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> ; Nieswoiste zapalenie jelit |
| IBDQ | ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire</i> ; Kwestionariusz dotyczący nieswoistego zapalenia jelit |
| IMPACT-III | Kwestionariusz oceny jakości życia w chorobie Leśniowskiego-Crohna |
| INAHTA | ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| IQR | zakres międzykwartylowy |
| IQWiG | niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ITT | ang. <i>intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem |
| LOCF | ang. <i>last observation carried forward</i> ; Technika analizy wykorzystująca ostatni dostępny punkt danych dla kolejnych punktów czasowych, w których tych danych brakuje |
| LOR | ang. <i>loss of response</i> ; Utrata reakcji na leczenie |
| MEDLINE | ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych |
| MESH | ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych |
| mITT | ang. <i>modified ITT</i> ; zmodyfikowana populacja ITT |
| N | Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym |
| n | Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych |
| NIHR HTA | ang. <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem Ocena Technologii Medycznych |
| NMSC | ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> ; Nieczeraniakowy rak skóry |

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|-----------|---|
| NNH | ang. <i>number needed to harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie |
| NNT | ang. <i>number needed to treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie |
| OB | Odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów |
| OR | ang. <i>odds ratio</i> ; Iloraz szans |
| P | Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa) |
| P1NP | ang. <i>N-terminal propeptide of type 1 collagen</i> ; N-terminalny propeptyd kolagenu typu I |
| PBAC | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| PCDAI | ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> ; Pediatriczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna |
| PCR | ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reakcja łańcuchowa polimerazy |
| Peto OR | ang. <i>peto odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto |
| PGA | ang. <i>Physician Global Assessment</i> ; Ogólna ocena lekarza |
| PICO | ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny |
| PICOS | ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotny, badanie |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytuczne przygotowania przeglądów systematycznych i metaanaliz |
| PUCAI | ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> ; Skala do oceny nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wśród dzieci. |
| RB | ang. <i>relative benefit</i> ; Korzyść względna |
| RCT | ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne |
| RR | ang. <i>relative risk</i> ; Ryzyko względne |
| RTG | Zdjęcie rentgenowskie |
| SBU | ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia |
| SD | ang. <i>standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe |
| SE | ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy |
| SF-36 | Kwestionariusz oceny jakości życia |
| SMC | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| TNF | ang. <i>Tumour Necrosis Factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu |
| URPLWMIpB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| USG | Ultrasonografia |

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|---------|---|
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia |
| WMD | ang. <i>weighted mean difference</i> ; Ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica" |
| WZW | Wirusowe zapalenie wątroby |

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

| Pojęcie | Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [391] |
|------------------------------------|---|
| Porównanie | Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby. |
| Refundowana technologia opcjonalna | Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy. |
| Technologia opcjonalna | Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (ACCENT I i Targan i wsp. 1997), w ramach których porównano bezpośrednio infliksymab względem placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz 1. randomizowane badanie kliniczne (REACH), w ramach którego porównano bezpośrednio infliksymab stosowany w terapii podtrzymującej co 8 i 12 tygodni, w leczeniu pacjentów pediatrycznych ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. Nie zidentyfikowano żadnych badań (również o niższej wiarygodności), które przeprowadzono tylko w populacji pacjentów ze średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna, jak również badań pozwalających na porównanie infliksymabu z placebo w populacji pediatrycznej.
- II. W populacji dorosłych pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik CDAI¹ w zakresie 220-400 punktów) wyniki badań RCT wskazują, że leczenie infliksymabem w porównaniu z placebo, prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia nasilenia objawów choroby raportowanych jako uzyskanie odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów) i remisji choroby (wartość wskaźnika CDAI < 150 punktów), istotnej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów oraz zmniejszenia ryzyka interwencji chirurgicznej i liczby hospitalizacji (przypadających na 100 pacjentów). Terapia indukcyjna i podtrzymująca infliksymabem pozwala również na zaprzestanie terapii kortykosteroidami u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w porównaniu do stosowania placebo, co jest szczególnie istotne w świetle wyników najnowszego badania obserwacyjnego które wskazują, że stosowanie terapii inhibitorami TNF (w tym infliksymabem), znacząco zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia chorych w porównaniu do stosowania kortykosteroidów w chorobie Leśniowskiego-Crohna [410].
- III. Randomizowane badanie przeprowadzone w populacji pediatrycznych pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik PCDAI² > 30 punktów) potwierdza wysoką skuteczność leczenia infliksymabem w terapii indukcyjnej i podtrzymującej u chorych w wieku 6-17 lat. Raportowany wskaźnik odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej, z uzyskaniem wartości PCDAI ≤ 30) i remisji (PCDAI ≤ 10 punktów) wynosił odpowiednio 73% i 60% w 30 tygodniu obserwacji i 64% i 56% w 54 tygodniu obserwacji.
- IV. Również w populacji pediatrycznej stosowanie infliksymabu prowadziło do możliwości zaprzestania terapii kortykosteroidami u dużego odsetka chorych - ponad 35% chorych mogło zaprzestać stosowania kortykosteroidów w trakcie leczenia infliksymabem, przy jednoczesnym utrzymaniu remisji w 54 tygodniu obserwacji.
- V. Utrzymanie korzystnych efektów terapii podtrzymującej infliksymabem trwającej do 3 lat w populacji pediatrycznych chorych wykazano podczas przedłużonej fazy badania randomizowanego REACH, w której raportowano również poprawę parametrów wzrostu u pacjentów pediatrycznych z chorobą Crohna oraz dobrą tolerancję długotrwałego leczenia infliksymabem.
- VI. Profil bezpieczeństwa terapii infliksymabem raportowany w randomizowanych badaniach klinicznych był korzystny i porównywalny z placebo w populacji dorosłych, a tolerancja stosowanego leczenia zbliżona u chorych dorosłych i pediatrycznych.
- VII. Zidentyfikowano liczne badania o niższej wiarygodności (badania non-RCT, bez grupy kontrolnej) dotyczące stosowania infliksymabu u pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna, z których wiele przeprowadzonych zostało w populacji pediatrycznej (również w warunkach polskiej praktyki klinicznej). Wyniki tych badań potwierdzają, że terapia infliksymabem jest skuteczna, a u pacjentów którzy odpowiedzieli na pierwsze podanie leku powinna być kontynuowana w postaci leczenia indukcyjnego i podtrzymującego. **Nie zidentyfikowano żadnych danych, sugerujących że skuteczność leczenia infliksymabem u chorych ze średnio ciężką chorobą Crohna miałaby różnić się od leczenia infliksymabem pacjentów z chorobą o ciężkim nasileniu. Wyniki dwóch badań**

¹ CDAI - ang. *Crohn's Disease Activity Index* - wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

² PCDAI - ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* - pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

opisowych, w których podano dane dla poszczególnych chorych wskazują, że infliksymab jest skuteczny w leczeniu poszczególnych pacjentów z początkową wartością wskaźnika CDAI w zakresie 220-300 punktów, a więc we wnioskowanej populacji dorosłych chorych ze średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna.

- VIII. Wnioski przedstawione w przeglądach systematycznych opartych na wynikach badań pierwotnych oraz meta-analizy wyników badań pierwotnych wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkim do ciężkiego nasilenia choroby, również w populacji pacjentów pediatrycznych. Wyniki innych meta-analiz potwierdzają istotną statystycznie przewagę infliksymabu nad placebo w utrzymaniu gojenia się śluzówki oraz redukcji ryzyka hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych. Leczenie infliksymabem prowadzi również do zwiększenia odsetka pacjentów, u których można zaprzestać terapii kortykosteroidami. Tolerancja leczenia infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna jest dobra, stosowane leczenie wiąże się głównie z ryzykiem występowania zmian skórnych i reakcji na wlew.
- IX. **Podsumowując, infliksymab stosowany w populacji pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna jest lekiem, który pozwala na zmniejszenie nasilenia objawów choroby lub jej remisję, poprawia jakość życia pacjentów, zmniejsza ryzyko zabiegów chirurgicznych i hospitalizacji oraz umożliwia zaprzestanie leczenia kortykosteroidami u dużego odsetka pacjentów, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Ponieważ lek stosowany jest u chorych, u których wcześniejsze leczenie się nie powiodło lub nie było tolerowane, terapia infliksymabem stanowi u tych pacjentów nową opcję terapeutyczną, która jest skuteczna zarówno w populacji pediatrycznej jak i u chorych dorosłych.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), dodanego do najlepszej standardowej opieki, w porównaniu do placebo (dodanego do najlepszej standardowej opieki), w leczeniu pacjentów ze średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. Efektywność leczenia infliksymabem w populacjach, o które rozszerzony został uzgodniony Program Lekowy [395] (kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz pacjenci dorośli z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego, została przedstawiona w Uzupelnieniu analizy klinicznej [425]).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), które zostały opublikowane na stronie internetowej AOTMiT w dniu 14 września 2016 roku [391] i zostały przyjęte Zarządzeniem Prezesa Agencji nr. 40/2016 oraz Rozporządzenia 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 [392],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: pakietu statystycznego StatsDirect®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 2 randomizowane badania kliniczne (opisane w 17 referencjach) w ramach których porównano bezpośrednio infliksymab względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna: badanie o akronimie ACCENT I [1]-[11], badanie Targan i wsp. 1997 [12]-[17],
- 1. randomizowane badanie kliniczne (opisane w 5 referencjach) w ramach którego porównano bezpośrednio infliksymab stosowany w terapii podtrzymującej co 8 i 12 tygodni w leczeniu pacjentów pediatrycznych ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna: badanie o akronimie REACH [18]-[22],
- 1. randomizowane badanie kliniczne (opisane w 6 referencjach) w ramach którego porównano bezpośrednio: infliksymab + placebo vs azatiopryna + placebo vs infliksymab + azatiopryna w leczeniu dorosłych pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna: badanie o akronimie SONIC [23]-[28] (badanie to umożliwiało porównanie infliksymabu względem placebo w populacji chorych stosujących azatioprynę),
- 38 badań o niższej wiarygodności (nierandomizowane, bez grupy kontrolnej) opisanych w 43 referencjach:
 - w których analizowano tylko pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość PCDAI ≥ 31 punktów lub wartość CDAI > 220 punktów) [29]-[54],

- o badania do których włączono również niewielki odsetek chorych z mniejszą aktywnością choroby (wartość PCDAI <31 punktów lub wartość CDAI <220 punktów) [55]-[71],
- 5 badań nieopublikowanych [72]-[76],
- 85 referencji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [77]-[161],
- 42 opracowania wtórne: 18 przeglądów systematycznych z meta-analizą [162]-[179], 20 przeglądów systematycznych [180]-[199], 4 raporty HTA [200]-[203].

Wyniki:

Inflixymab vs placebo – porównanie bezpośrednio w populacji pacjentów dorosłych

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych (RCT) badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo, w leczeniu pacjentów wyłącznie ze średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI 220-300, PCDAI 31-50). Zidentyfikowano natomiast badania randomizowane, pozwalające na porównanie infliksymabu (po jednokrotnym podaniu - badanie Targan i wsp. 1997 [12]-[17] i w terapii podtrzymującej - badanie o akronimie ACCENT I [1]-[11]) z placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla dawki infliksymabu 5 mg/kg, która jest zgodna z zaleceniami przedstawionymi w opisie programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50) [395] oraz w Charakterystyce Produktu Lecniczego Remsima® (infliksymab) [77]. Badanie o akronimie ACCENT I obejmowało fazę nierandomizowaną, w której wszyscy chorzy otrzymali jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg, a następnie po ocenie odpowiedzi na leczenie w 2. tygodniu, byli randomizowani do grup otrzymujących infliksymab lub placebo [1]-[11].

Jednokrotne podanie infliksymabu

W badaniu o akronimie ACCENT I [1]-[11], odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych; w badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17], odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów względem wartości początkowych, przy braku zmian w schemacie dawkowania dodatkowych leków. Remisję choroby w obydwu badaniach definiowano jako uzyskanie wartości wskaźnika CDAI <150 punktów.

Tabela 1. Odpowiedź na leczenie i remisja choroby przy jednokrotnym podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg.

| Punkt końcowy | Ref. | Faza badania | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana n/N (%) | Grupa kontrolna n/N (%) | RB [95% CI]* | Wartość p [^] | NNT [95% CI]* |
|-----------------------|------|--------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| Odpowiedź na leczenie | [1] | non-RCT | 2 | 335/573 (58) | | - | - | - |
| | [12] | RCT | 2 | bd N=26 | 4/24 (17) | - | <0,001 | - |
| | | | 4 | 22/27 (81) | 4/24 (17) | 4,89 [2,20; 12,37] | <0,001 | 2 [2; 3] |
| | | | 12 | 13/27 (48) | 3/25 (12) | 4,01 [1,45; 12,20] | <0,05* | 3 [2; 9] |
| Remisja choroby | [1] | non-RCT | 2 | 155/573 (27) | | - | - | - |
| | [12] | RCT | 2 | bd N=26 | 1*/24 (4) | - | >0,05 | - |
| | | | 4 | bd N=27 | 1*/24 (4) | - | <0,001 | - |
| | | | 12 | 8/27 (30) | 2/25 (8) | 3,70 [1,01; 14,61] | <0,05 | 5 [3; 4629] |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w okresie od 2. do 12.

tygodnia obserwacji oraz zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania remisji - obserwowany efekt uzyskał istotność statystyczną ($p < 0,05$) w 4. tygodniu i utrzymywał się do końca okresu obserwacji (12 tygodni) [12].

W badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17], uwzględniając spulowaną grupę chorych, którzy otrzymali infliksymab (w dawce 5-20 mg/kg), w 2. tygodniu badania, remisję uzyskało 27% chorych względem 4% w grupie placebo ($p=0,06$). W 4 tygodniu, w stanie remisji było 33% chorych, którzy otrzymali infliksymab w dowolnej dawce (5-20 mg/kg) w porównaniu do 4% pacjentów z grupy placebo ($p=0,005$).

Jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi również do istotnego statystycznie ($p < 0,05$):

- zmniejszenia nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI w 2. i 4. tygodniu, względem wartości początkowych [12],
- spadku stężenia białka C-reaktywnego w 2. i 4. tygodniu, względem wartości początkowych [12],
- poprawy jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w 4. tygodniu, względem wartości początkowych [12].

Profil bezpieczeństwa podania jednej dawki infliksymabu jest porównywalny do placebo. Jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5-20 mg w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu głowy, nudności, infekcji górnych dróg oddechowych, zmęczenia, bólu mięśni, kataru, bólu, świądu, bólu w klatce piersiowej, wymiotów i duszności, w okresie obserwacji wynoszącym 6,9 tygodnia w grupie kontrolnej i 10,4 tygodnia w grupie badanej [12].

Terapia indukcyjna i podtrzymująca

W populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I i którzy zostali następnie zrandomizowani do dalszego leczenia infliksymabem w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu badania a później co 8 tygodni do 46. tygodnia terapii wykazano, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$):

- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania/utrzymania odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [1],
- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania /utrzymania remisji, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie, jak również podczas każdej wizyty od 14. do 54. tygodnia trwania badania [1].

Tabela 2. Odpowiedź na leczenie i remisja choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana N=113 n (%) | Grupa kontrolna N=110 n (%) | RB [95% CI]* | Wartość p [^] | NNT [95% CI]* |
|-----------------------|------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|------------------------|---------------|
| Odpowiedź na leczenie | [1] | 30 | bd | bd | - | 0,0002 | - |
| | | 54 | bd | bd | - | 0,0001 | - |
| 30 | | 44 (39,0) | 23 (21,0) | 1,86 [1,22; 2,88] | 0,003 | 6 [4; 17] | |
| 54 | | bd | bd | bd | 0,007 | - | |
| 14-54 | | 28 (25,0) | 12 (11,0) | 2,27 [1,24; 4,22] | <0,05* | 8 [5; 26] | |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych.

Zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w ramach terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, prowadzi również do istotnego statystycznie ($p < 0,05$):

- wydłużenia czasu do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
- zmniejszenia nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI w okresie obserwacji od 6 do 54 tygodnia terapii [1],
- zwiększenia prawdopodobieństwa możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [3],
- zmniejszenia prawdopodobieństwa konieczności interwencji chirurgicznej, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3],
- zmniejszenia liczby hospitalizacji przypadających na 100 chorych, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3].

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) więcej pacjentów zrandomizowanych do badania jako odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu i przydzielonych następnie do terapii podtrzymującej infliksymabem w porównaniu do grupy placebo, uzyskało wygojenie się śluzówki w 54 tygodniu obserwacji [4].

W zakresie oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ wykazano, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie ($p < 0,05$), poprawą jakości życia w 22., 30., 38. i 54. tygodniu. W pozostałych analizowanych punktach czasowych nie raportowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego parametru [1]. Raportowano również istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ: w zakresie wyniku ogólnego, w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit oraz stanu ogólnoustrojowego, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie oraz w części dotyczącej stosunków społecznych w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni, podczas gdy brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami wykazano dla części dotyczącej stanu emocjonalnego, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie oraz w części dotyczącej stosunków społecznych w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania) [6].

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w ramach terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem:
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1], [3],
 - wystąpienia reakcji na wlew, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1], [3],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem:
 - rezygnacji z udziału w badaniu oraz ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
 - ryzyka wystąpienia: infekcji wymagających leczenia antybiotykowego, ciężkich infekcji, objawów przypominających chorobę posurowiczą, zwężenia jelit, nowotworu, niedrożności jelit, ciężkiej reakcji na wlew [1], [3].

U istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów z grupy kontrolnej przyjmującej placebo niż leczonej infliksymabem wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciw infliksymabowi [1], [2].

Infliksymab w populacji pacjentów pediatrycznych

Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo, stosowanych w leczeniu dzieci w wieku 6–18 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Zidentyfikowano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w terapii indukcyjnej i podtrzymującej w populacji pediatrycznej (w wieku od 6 do 17 lat) - badanie o akronimie REACH [18]-[22]. Ponieważ było to jedyne odszukane badanie RCT dotyczące oceny wnioskowanego schematu leczenia w populacji dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zdecydowano o jego włączeniu do głównej części analizy klinicznej, pomimo iż w badaniu komparatorem nie było placebo. W pierwszej, nierandomizowanej fazie badania, 112 pacjentów otrzymywało infliksymab w dawce 5 mg/kg w ramach leczenia indukcyjnego – w tygodniach: 0, 2 i 6. Chorzy, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie w 10. tygodniu byli randomizowani do dwóch grup przyjmujących infliksymab w dawce 5 mg/kg w ramach terapii podtrzymującej: jedna grupa przyjmowała lek co 8 tygodni (N=52), druga grupa co 12 tygodni (N=51).

Zastosowane w badaniu schematy leczenia były zasadniczo zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Remsima® (infliksymab) [77], jednak w ramach terapii podtrzymującej lek powinien być stosowany co 8 tygodni. W związku z powyższym, przedstawiono wyniki skuteczności raportowane w grupie pacjentów przyjmujących lek w ramach terapii podtrzymującej co 8 tygodni.

Terapia indukcyjna – faza nierandomizowana

W badaniu o akronimie REACH odpowiedź na leczenie definiowana była jako zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej, z uzyskaniem wartości PCDAI ≤ 30 , przy braku zmiany dawkowania dodatkowych leków, natomiast remisja definiowana była jako wartość PCDAI ≤ 10 punktów. Spośród 112 pacjentów, którzy otrzymali infliksymab w ramach indukcji, u 99 chorych (88,4%) raportowano odpowiedź na leczenie w 10. tygodniu. Remisję zanotowano u 66 z 112 chorych (58,9%) w 10. tygodniu terapii.

Terapia podtrzymująca – faza randomizowana

Tabela 3. Odpowiedź na leczenie i remisja choroby podczas leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej u dzieci.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Infliksymab w dawce 5 mg/kg podawany co 8 tygodni n (%); N=52 |
|-----------------------|------|-----------------------------|--|
| Odpowiedź na leczenie | [18] | 30 | 38* (73,1) |
| | | 54 | 33 (63,5) |
| 30 | | 31* (59,6) | |
| 54 | | 29 (55,8) | |
| Remisja choroby | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

W grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej infliksymabem stosowanym co 8 tygodni odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 30. i 54. tygodniu terapii wynosił odpowiednio 73,1% oraz 63,5% [18]. Wyniki te porównywalne są do odsetka chorych dorosłych, u których raportowano odpowiedź na jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg (58%-81%) w 2-4 tygodniu od podania leku [1], [12]. Odsetek chorych w stanie remisji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodni wynosił odpowiednio 59,6% oraz 55,8% [18] i był wyższy od odsetka pacjentów dorosłych będących w stanie remisji po jednokrotnym podaniu leku w okresie 2-4 tygodni (27%) [1], [12] oraz podczas terapii podtrzymującej infliksymabem [1].

W wyniku zastosowania terapii indukcyjnej i podtrzymującej infliksymabem stosowanym co 8 tygodni obserwowano również istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę względem wartości początkowej w zakresie:

- średniego spadku wartości PCDAI,
- poprawy jakości życia ocenianej według kwestionariusza IMPACT III,
- zmniejszenia średniej dobowej dawki stosowanych kortykosteroidów [18].

Spśród 36 chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku badania, 13 (36,1%) chorych zakończyło ich stosowanie w 30 tygodniu i uzyskało remisję w 54 tygodniu [18].

Dodatkowo, około 70% pacjentów pediatrycznych ze zmianami okołoodbytniczymi w przebiegu choroby Crohna, uzyskało odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania standardowej terapii indukcyjnej, z kontynuacją terapii w schemacie podawania leku co 8 tygodni przez następny rok [19].

Profil bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w populacji pediatrycznej był co najmniej tak samo dobry jak w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Spektrum występujących zdarzeń niepożądanych było podobne, a większość z nich występowała z mniejszą lub podobną częstością, jedynie ryzyko infekcji było wyższe u dzieci niż u chorych dorosłych [18].

Podczas badania o akronimie REACH nie raportowano: zgonów, nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych centralnego układu nerwowego, zapalenia nerwu wzrokowego, drgawek, możliwych opóźnionych reakcji nadwrażliwości, czy objawów przypominających chorobę posurowiczą. U 2 chorych wystąpiła prawdopodobna reakcja anafilaktyczna [18].

Długoterminowa ocena infliksymabu w populacji pacjentów pediatrycznych

Pacjenci, którzy ukończyli 46. tydzień leczenia w ramach badania o akronimie REACH [18]-[22] i którzy, w ocenie lekarza mogli odnieść dalsze korzyści z terapii infliksymabem, byli włączani do długoterminowej fazy badania, trwającej do 3 lat (N=60) [20]. Chorzy otrzymywali kontynuację leczenia otrzymywanego w 46. tygodniu fazy RCT – infliksymab w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg co 8 lub 12 tygodni.

Wyniki analizy głównej wskazują, że korzyści kliniczne z przedłużonego zastosowania infliksymabu utrzymywały się do 2 dodatkowych lat terapii. Około 80% pacjentów nie wykazywało objawów choroby lub były one łagodne w ocenie lekarza, a ogólny stan zdrowia był przez pacjentów i ich rodziców/opiekunów oceniany jako bardzo dobry lub dobry. Wyniki dotyczące 3. roku terapii są ograniczone ze względu na niewielką liczebność chorych – 5 pacjentów (większość chorych została wycofana z badania z powodu uzyskania rejestracji infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu w populacji pediatrycznej i możliwości jego stosowania bez udziału w badaniu klinicznym). Długotrwałe stosowanie infliksymabu w populacji pediatrycznej prowadziło również do poprawy wysokości ciała względem wartości z początku badania REACH, ocenianej w skali z-score [21].

Profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w średnim okresie obserwacji wynoszącym prawie 100 tygodni był korzystny. Do zdarzeń niepożądanych, występujących najczęściej podczas długoterminowego stosowania infliksymabu w populacji pediatrycznej należały infekcje górnych dróg oddechowych. U 10% chorych raportowano ciężkie infekcje [21].

Badanie RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do głównej części analizy oraz badania o niższej wiarygodności:

Odszukano 1. randomizowane badanie o akronimie SONIC, które nie spełniło kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej (głównie ze względu na schemat konstrukcji badania oraz analizowaną populację – szczegółowy opis przyczyn znajduje się w rozdziale 5). W badaniu tym dorosłych pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość wskaźnika CDAI w zakresie 220-450 punktów), którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, ale u których nie stosowano dotychczas leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu), przydzielono losowo do trzech grup otrzymujących: infuzje infliksymabu + doustnie placebo; doustnie azatioprynę + infuzje placebo lub terapię skojarzoną infliksymabem i azatiopryną, podawanymi do 50 tygodni.

Wyniki tego badania wskazują, że u chorych stosujących azatioprynę w leczeniu choroby Crohna, stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania:

- remisji choroby bez stosowania kortykosteroidów (remisja choroby u pacjentów, którzy nie otrzymywali budezonidu w dawce dobowej większej niż 6 mg lub systemowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 tygodnie),
 - remisji choroby (wartość wskaźnika CDAI < 150 punktów),
 - 70-punktowej odpowiedzi na leczenie (redukcja początkowej wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów),
 - 100-punktowej odpowiedzi na leczenie (redukcja początkowej wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów),
- zarówno po 26. tygodniach leczenia, jak również po 50. tygodniach leczenia (istotności statystycznej nie wykazano tylko w odniesieniu do 70-punktowej odpowiedzi na leczenie w 50. tygodniu).

Zarówno w 26. jak i 50. tygodniu raportowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IBDQ, w grupie leczonej infliksymabem względem placebo. Raportowano również istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa zagojenia się śluzówki jelita w grupie leczonej infliksymabem względem placebo, w 26. tygodniu badania.

Badania w których analizowano tylko pacjentów ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość PCDAI \geq 31 punktów lub wartość CDAI >220 punktów) [29]-[54] wykazały, że już pojedyncza infuzja infliksymabu prowadzi do znacznego spadku wartości wskaźnika CDAI lub PCDAI u większości pacjentów oraz do uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji u wysokiego odsetka chorych. Wyniki badań przeprowadzonych w polskiej populacji pediatrycznej z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu średnio ciężkim do ciężkiego, potwierdzają efektywność kliniczną infliksymabu - u 72% - 86% chorych raportowano odpowiedź na leczenie, a u 33% - 67% remisję choroby w wyniku zastosowania terapii indukcyjnej [29], [30]. Wykazano również korzystny wpływ terapii indukcyjnej infliksymabem na gojenie się śluzówki jelita [50] oraz poprawę wskaźnika BMI w populacji pediatrycznej [29].

Jednokrotne podanie infliksymabu w analizowanej populacji chorych pediatrycznych i dorosłych skutkowało wystąpieniem remisji u wysokiego odsetka pacjentów [31], [32]-[33], [35]-[36], jednak bez dalszych dawek infliksymabu, obserwowany efekt był krótkotrwały u części chorych [31], [32]-[33], [51]. Zastosowanie kolejnych dawek infliksymabu, a w szczególności terapii podtrzymującej, prowadzi do utrzymania korzyści klinicznych uzyskanych po jednokrotnym podaniu leku [37], [38]. Leczenie podtrzymujące w populacji pediatrycznej pozwala utrzymać remisję choroby i odwrócić zaburzenia wzrostu obserwowane u dzieci w chorobie Crohna [37], [53].

Wyniki dwóch badań opisowych, w których podano dane dla poszczególnych chorych wskazują, że infliksymab jest skuteczny w leczeniu poszczególnych pacjentów z początkową wartością wskaźnika CDAI w zakresie 220-300 punktów, a więc we wnioskowanej populacji dorosłych chorych ze średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna [48], [49].

Stosowanie infliksymabu pozwala na zaprzestanie terapii kortykosteroidami u dużego odsetka chorych, szczególnie pacjentów pediatrycznych [32]-[33], [37], [51], [53]. Wyższa skuteczność leczenia infliksymabem obserwowana jest u pacjentów z tzw. wczesną chorobą trwającą poniżej 2 lat od diagnozy do rozpoczęcia leczenia [32]-[33]. Terapia infliksymabem wpływa korzystnie na poprawę jakości życia chorych ocenianą według kwestionariusza IBDQ [34], [52]. U pacjentów leczonych infliksymabem raportowano również spadek markerów stanu zapalnego [29], [30], [37], [39], gojenie śluzówki jelit [29], [37] oraz poprawę w zakresie zmniejszenia bólu/zapalenia stawów u pacjentów z chorobą Crohna [35]-[36]. Profil bezpieczeństwa zastosowanego leczenia był korzystny w populacji pediatrycznej [29], [30], [37], [51], [53] i u chorych dorosłych [39], [46], [52], [54].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazują, że podczas leczenia infliksymabem najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych [77]. Często raportowano również zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zapalenie zatok, nudności, ból brzucha, a także reakcje i ból związane z infuzją [78]. Autorzy opracowań wtórnych dotyczących oceny bezpieczeństwa wskazują, że terapia infliksymabem jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a występujące zdarzenia niepożądane o charakterze ciężkim pojawiają się raczej rzadko. Jednak w wielu przypadkach określenie czy dane zdarzenie niepożądane było wynikiem stosowania infliksymabu jest utrudnione ze względu na równoczesne przyjmowanie przez pacjentów innych leków [92]-[161].

Opracowania (badania) wtórne:

Autorzy opracowań wtórnych podkreślają, że infliksymab stanowi obecnie wiodący lek stosowany w leczeniu choroby Crohna, stosowany po braku skuteczności leczenia konwencjonalnego [180]. Wnioski przedstawione w przeglądach systematycznych opartych na wynikach badań pierwotnych oraz meta-analizy wyników badań pierwotnych wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkim do ciężkiego nasileniu choroby [168], [171], [173], [174], [176], [177], [178], [186], [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [197], [202], [203], również w populacji pacjentów pediatrycznych [196] oraz u chorych, u których występują przetoki jelitowe [189], [190], [192]. Infliksymab jest również istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo w zapobieganiu nawrotowi klinicznemu oraz nawrotowi ocenianemu w badaniach endoskopowych, po zabiegu chirurgicznym związanym z chorobą Crohna [167], [169], [175], [178]. Jedną z meta-analiz wykazała, że infliksymab jest najskuteczniejszym z inhibitorów TNF w indukcji remisji choroby Crohna [172]. Wyniki innych meta-analiz potwierdzają również istotną statystycznie przewagę infliksymabu nad placebo w utrzymaniu gojenia się śluzówki [162], [197] oraz redukcji ryzyka hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych [163], [194]. Leczenie infliksymabem prowadzi również do zwiększenia odsetka pacjentów, u których można zaprzestać terapii kortykosteroidami [197], [200], co może skutkować zmniejszeniem śmiertelności pacjentów z chorobą Crohna [410].

Tolerancja leczenia infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna jest dobra [193], stosowane leczenie wiąże się głównie z ryzykiem występowania zmian skórnych i reakcji na wlew [180].

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, infliksymab stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazuje wyższą skuteczność niż placebo w zakresie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi i remisji klinicznej. Dodatkowo analizowana interwencja znacząco zwiększa prawdopodobieństwo przerwania stosowania kortykosteroidów i poprawia jakość życia chorych oraz zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych. Efektywność stosowania infliksymabu w populacji pediatrycznej była porównywalna do tej wykazanej w populacji dorosłych chorych. Profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w terapii indukcyjnej i podtrzymującej oraz podczas długoterminowego leczenia (do 3 lat) jest korzystny, jednak chorzy powinni być regularnie monitorowani podczas terapii.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), dodanego do najlepszej standardowej opieki, w porównaniu do placebo (dodanego do najlepszej standardowej opieki), w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. Efektywność leczenia infliksymabem w populacjach, o które rozszerzony został uzgodniony Program Lekowy [395] (kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz pacjenci dorośli z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego, została przedstawiona w Uzupełnieniu analizy klinicznej [425]).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [391], jak również w oparciu o rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [392]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [394].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów

i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [391] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted] strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],

- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 09.01.-15.01.2018 roku oraz w dniu 01.09.2018 roku, data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2018. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. ang. *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), ang. *European Society for Medical Oncology* (ESMO), ang. *American Society of Hematology* (ASH), w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 09.01.-15.01.2018 roku oraz w dniu 01.09.2018 roku, data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2018. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią dorośli (≥ 18 lat) i pediatryczni pacjenci (w wieku 6-18 lat) z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość wskaźnika CDAI > 220 punktów lub wskaźnika PDAI ≥ 31 punktów), którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa lub u których występują przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia,

- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), dodanego do najlepszej standardowej opieki, w schemacie dawkowania zgodnym z zalecanymi w ChPL [77] i Programem Lekowym [395],
- komparator/ technologię opcjonalną (ang. *comparison*) – stanowi stosowanie placebo (dodane do najlepszej standardowej opieki),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie, odsetkiem pacjentów z remisją choroby, utratą odpowiedzi na leczenie, czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, nasileniem choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI lub PCDAI, nasileniem choroby ocenianym na podstawie badania endoskopowego, jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ, SF-36 lub IMPACT-III, zagojeniem śluzówki jelita, przerwaniem stosowania kortykosteroidów, koniecznością przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, koniecznością hospitalizacji, stężeniem białka C-reaktywnego, oceną parametrów wzrostu w populacji pediatrycznej) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu, rezygnacji z udziału w badaniu powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, określonych działań/zdarzeń niepożądanych), zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: pacjenci w wieku ≥ 6 lat z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość wskaźnika CDAI >220 punktów lub wskaźnika PCDAI ≥ 31 punktów), którzy nie odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa lub u których występują przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia,
- badania oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa infliksymabu (dodanego do najlepszej standardowej opieki) - produkt leczniczy Remsima®, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [77] i Programem Lekowym [395],
- randomizowane badania kliniczne, a także badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EMA (ang. *European Medicines Agency*), na stronach której poszukiwano EPAR (ang. *European public assessment report*) oraz Karty Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia

do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., M.P.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej - P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [391].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [391]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [413].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [391]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [414].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [415], [416]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej wartości [417].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 14.13. Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., M.P.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,

- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*), badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*) czy badanie równoważności (ang. *equivalence*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [421].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego [leczenie pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna], pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego, opisu aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [394].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli (≥ 18 lat) i pediatryczni pacjenci (w wieku 6-18 lat) z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość wskaźnika CDAI > 220 punktów lub wskaźnika PCDAI ≥ 31 punktów), którzy nie odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa lub u których występują przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [77] i Programem Lekowym [395].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®), dodanego do najlepszej standardowej opieki, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [77] i Programem Lekowym [395].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi placebo (dodane do najlepszej standardowej opieki). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [394].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie,
 - odsetek pacjentów z remisją choroby,
 - utrata odpowiedzi na leczenie,
 - czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie,
 - nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI lub PCDAI,
 - nasilenie choroby oceniane na podstawie badania endoskopowego,
 - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ, SF-36 lub IMPACT-III,

- zagojenie śluzówki jelita,
- przerwanie stosowania kortykosteroidów,
- konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego,
- konieczność hospitalizacji,
- stężenie białka C-reaktywnego,
- ocena parametrów wzrostu w populacji pediatrycznej,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - rezygnacji z udziału w badaniu,
 - rezygnacji z udziału w badaniu powodu zdarzeń niepożądanych,
 - jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych,
 - określonych działań/zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

| Populacja | Porównanie | Rodzaj porównania | Referencja |
|--|--|-------------------|--|
| Randomizowane badania kliniczne | | | |
| Dorośli pacjenci z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik CDAI 220-400 punktów) | infliksymab vs placebo (terapia podtrzymująca) | bezpośrednie | badanie o akronimie ACCENT [1]-[11] |
| | infliksymab vs placebo (jednokrotne podanie) | bezpośrednie | Targan i wsp. 1997 [12]-[17] |
| Pediatryczni pacjenci z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik PCDAI >30 punktów) | infliksymab stosowany w terapii podtrzymującej co 8 i 12 tygodni | bezpośrednie | badanie o akronimie REACH [18]-[22] |
| Randomizowane badanie kliniczne, które nie spełniło kryteriów włączenia do głównej analizy klinicznej | | | |
| Dorośli pacjenci z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik CDAI 220-440 punktów) | infliksymab + placebo vs azatiopryna + placebo vs infliksymab + azatiopryna (badanie to umożliwiło porównanie infliksymabu względem placebo w populacji chorych stosujących azatioprynę) | bezpośrednie | badanie o akronimie SONIC [23]-[28] |
| Populacja | Rodzaj badania/ publikacji | Porównanie | Referencja |
| Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane, bez grupy kontrolnej) | | | |
| Pediatryczni i dorośli pacjenci z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość PCDAI \geq 31 punktów lub wartość CDAI >220 punktów) | badania prospektywne eksperymentalne | infliksymab | [29], [30], [31], [32]-[33], [34], [35]-[36], [37], [38], [39], [40], [41], [42]-[43], [44]-[45], [46], [47] |
| | badania prospektywne opisowe | | [48], [49] |
| | badania retrospektywne | | [50], [51], [52], [53], [54] |

| | | | |
|---|---|-------------|---|
| Pediatriczni i dorośli pacjenci z średnio ciężką i ciężką chorobą oraz niewielki odsetek pacjentów z mniejszym nasileniem choroby (wartość PCDAI <31 punktów lub wartość CDAI <220 punktów) | badania prospektywne eksperymentalne | | [55], [56], [57], [58], [59], [60]-[61], [62], [63], [64], [65] |
| | badania prospektywne opisowe | | [66], [67] |
| | badania retrospektywne | | [68], [69], [70], [71] |
| Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych) | | | |
| Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna | badania randomizowane i obserwacyjne | infliksymab | [72]-[76] |
| Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa | | | |
| Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna | EMA (ChPL, EPAR) | infliksymab | [77]-[78] |
| | Raporty FDA | | [79]-[82] |
| | Raporty <i>Health Canada</i> | | [83] |
| | Raporty <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> | | [84]-[89] |
| | Raporty <i>Uppsala Monitoring Centre</i> | | [90]-[91] |
| | Inne dowody naukowe (opracowania wtórne) | | [92]-[161] |
| | Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , URPLWMIpB | | - |
| Opracowania (badania) wtórne | | | |
| Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna | Przeglądy systematyczne z meta-analizą | infliksymab | [162]-[179] |
| | Przeglądy systematyczne | | [180]-[199] |
| | Raporty HTA | | [200]-[203] |

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; EPAR - ang. *European Public Assessment Report* - Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające; URPLWMIpB - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; CDAI - ang. *Crohn's Disease Activity Index* - wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna; PCDAI - ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* - pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU PACJENTÓW ZE ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Zgodnie z Programem Lekowym, „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” [395], infliksymab stosowany jest w populacji pediatrycznej (dzieci i młodzież od 6. do 18. roku życia) oraz u chorych dorosłych, zarówno w terapii indukcyjnej trwającej 6 tygodni, jak również w terapii podtrzymującej (trwającej do 24 tygodni od podania pierwszej dawki leku).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych (RCT) badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo, w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (zgodnie z Programem Lekowym wskaźnik PDAI w zakresie ≥ 31 do 51 punktów oraz wskaźnik CDAI w zakresie 220-300 punktów). W związku z powyższym, w niniejszej analizie klinicznej zdecydowano o uwzględnieniu badań dotyczących stosowania infliksymabu w populacji chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik PDAI ≥ 31 punktów oraz wskaźnik CDAI > 220 punktów).

Zidentyfikowano badania pozwalające na porównanie infliksymabu (po jednokrotnym podaniu i w terapii podtrzymującej) z placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. Ponieważ nie odszukano żadnych badań RCT, które pozwoliłyby na porównanie infliksymabu względem placebo w populacji pediatrycznej, przedstawiono wyniki badania RCT, w którym po leczeniu indukcyjnym porównywano dwa schematy terapii podtrzymującej infliksymabem, u chorych w wieku 6-17 lat, ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Odszukano również jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie SONIC [23]-[28], w którym dorosłych pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość wskaźnika CDAI w zakresie 220-450 punktów), którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, ale u których nie stosowano dotychczas leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu), przydzielono losowo do trzech grup otrzymujących: infuzje infliksymabu + doustnie placebo; doustnie azatioprynę + infuzje placebo lub terapię skojarzoną infliksymabem i azatiopryną, podawanymi do 50 tygodni. W badaniu tym możliwe było bezpośrednie porównanie infliksymabu względem placebo, pomiędzy grupami przyjmującymi azatioprynę + placebo i terapię skojarzoną infliksymabem i azatiopryną, zakładając, że efekt stosowania azatiopryny był zniwelowany poprzez stosowanie jej w obydwu grupach. Zdecydowano jednak, że badanie to nie kwalifikuje się do włączenia do głównej części analizy klinicznej i zostało opisane w aneksie w rozdziale 14.6.

Kryteria nie zakwalifikowania badania SONIC do głównej części analizy klinicznej związane były z faktem, że:

- badanie to zostało zaprojektowane w celu porównania efektywności monoterapii infliksymabem lub azatiopryną względem terapii skojarzonej, a placebo stosowano jedynie w celu podwójnego zamaskowania badania,
- w porównywanych grupach stosowano azatioprynę, co wprawdzie niweluje jej wpływ, jednak w innych badaniach RCT nie było dozwolone rozpoczynanie nowej terapii wraz inicjacją leczenia infliksymabem,
- stosowanie terapii skojarzonej niesie ryzyko wpływu na skuteczność czy bezpieczeństwo poszczególnych stosowanych leków,
- w obydwu grupach 100% chorych stosowało azatioprynę, w porównaniu do około 20% chorych (u których lek ten był stosowany jako najlepsza standardowa opieka) w pozostałych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej badaniach RCT prowadzonych u dorosłych chorych,
- chorzy włączeni do badania SONIC nie stosowali wcześniej terapii immunosupresyjnej i tylko około 40% z nich stosowało wcześniej kortykosteroidy/budezonid co oznacza, że stanowili wyselekcjonowaną grupę chorych, w większości nieodpowiadających na leczenie aminosalicylanami, co nie stanowi kryterium włączenia do programu lekowego.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna – badanie Targan i wsp. 1997 [12]-[17] i badanie o akronimie ACCENT I [1]-[11]. W badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17] oceniano efekty jednokrotnego podania leku, natomiast w badaniu o akronimie ACCENT I pacjenci poddani byli terapii podtrzymującej.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej oraz jego subanalizach.

Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [1]-[11], [12]-[17].

| Punkt końcowy | Badanie | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Targan i wsp. 1997 [12]-[17] | ACCENT I [1]-[11] |
| Skuteczność kliniczna | | |
| Odpowiedź na leczenie definiowana jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów po 4 tygodniach od podania leku, względem wartości początkowych, przy braku zmian w schemacie dawkowania dodatkowych leków [12]. | + [główny punkt końcowy badania] | - |
| Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania (po pierwszej infuzji infliksymabu), utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako uzyskanie wartości wskaźnika CDAI ≥ 175 punktów, zwiększenie wskaźnika CDAI o co najmniej 35% oraz zwiększenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów względem wartości uzyskanej w 2. tygodniu badania, utrzymujące się przez co najmniej 21 dni [1]. | - | + [główny punkt końcowy badania] |
| Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i uzyskali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni, remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI < 150 punktów [1]. | - | + |
| Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i uzyskali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie, remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI < 150 punktów [1]. | - | + |
| Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i uzyskali remisję choroby ocenianą podczas każdej wizyty od 14. do 54. tygodnia badania, remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI < 150 punktów [1]. | - | + |
| Remisja choroby, definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI < 150 punktów [3], [12]. | + | + |
| Utrzymanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie (utrzymanie odpowiedzi na leczenie definiowano jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych) [1]. | - | + |
| Odpowiedź na leczenie definiowana jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10., 14, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie [3]. | - | + |
| Odpowiedź na leczenie definiowana jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów po 2 i 12 tygodniach od podania leku względem wartości początkowych, przy braku zmian w schemacie dawkowania dodatkowych leków [12]. | + | - |
| Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI [mediana] wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania [1] oraz w populacji ogólnej [3], w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10, 14, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie. | - | + |
| Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI [średnia \pm SD], w okresie obserwacji wynoszącym 2 i 4 tygodnie [12], [15]. | + | - |
| Nasilenie choroby oceniane za pomocą indeksu CDEIS [średnia \pm SD], w okresie obserwacji wynoszącym 2 i 4 tygodnie [15]. | + | - |
| Jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ [mediana], wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10, 14, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie [1]. | - | + |
| Jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ [średnia \pm SD] w okresie obserwacji wynoszącym 2 i 4 tygodnie [12]. | + | - |
| Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w poszczególnych podpunktach, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [6]. | - | + |
| Stężenie białka C-reaktywnego [średnia \pm SD] w okresie obserwacji wynoszącym 2 i 4 tygodnie [12], [15]. | + | - |
| Przerwanie stosowania kortykosteroidów w okresie obserwacji wynoszącym 30 | - | + |

| Punkt końcowy | Badanie | |
|--|------------------------------|-------------------|
| | Targan i wsp. 1997 [12]-[17] | ACCENT I [1]-[11] |
| tygodni [3]. | | |
| Zagojenie się śluzówki jelita definiowane jako odsetek pacjentów, u których obserwowano podczas badania endoskopowego całkowity brak owrzodzeń błony śluzowej [3]. | - | + |
| Odsetek pacjentów z gojeniem się śluzówki w 54 tygodniu, zrandomizowanych do badania jako chorzy odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu [4] | - | + |
| Konieczność interwencji chirurgicznej definiowana jako odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje wewnątrzbrzuszne związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna [3]. | - | + |
| Profil bezpieczeństwa | | |
| Liczba hospitalizacji wśród pacjentów [3]. | - | + |
| Rezygnacja z udziału w badaniu [1], [3]. | - | + |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [1], [3]. | - | + |
| Poszczególne działania niepożądane [1], [3], [12]. | + | + |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane [1]. | - | + |
| Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem [1]. | - | + |
| Występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymbabowi [1], [2]. | - | + |

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu. CDAI - ang. *Crohn's Disease Activity Index* - wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna; IBDQ - ang. *Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire* - kwestionariusz dotyczący nieswoistego zapalenia jelit; CDEIS - ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* - endoskopowa skala oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Badanie Targan i wsp. 1997 [12]-[17] było randomizowaną, podwójnie zamaskowaną, wielośrodkową próbą kliniczną, w której dorośli pacjenci z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu średnim do ciężkiego (wartość CDAI w zakresie 220-400) zostali losowo przydzieleni do czterech grup. Chorzy otrzymywali jednokrotną, 2-godziną infuzję: placebo (N=25) lub infliksymbabu w jednej z trzech dawek: 5 mg/kg (N=27), 10 mg/kg (N=28) lub 20 mg/kg (N=28). Zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Remsima® (infliksymbab) [77] i Programie Lekowym [395], infliksymbab powinien być podawany w początkowej dawce wynoszącej 5 mg/kg. W związku z tym, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla porównania grupy, która otrzymała lek w zalecanej dawce 5 mg/kg względem placebo. Ocena skuteczności klinicznej dokonywana była po 2 i 4 tygodniach od przyjęcia leku (oraz po 12 tygodniach dla najważniejszych punktów końcowych), okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni. Nie podano definicji populacji w której oceniano skuteczność, chorzy byli analizowani zgodnie z przydzielonym leczeniem. Pacjenci, u których po 4 tygodniach od podania leku nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, byli włączani do równoległego, otwartego badania, w którym otrzymywali jednokrotne podanie infliksymbabu w dawce 10 mg/kg i poddani byli obserwacji przez kolejne 12 tygodni [17] (z uwagi na fakt, że ten schemat leczenia jest niezgodny z ChPL Remsima® (infliksymbab) [77] i Programem Lekowym [395], wyniki tej części badania nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej). Pacjenci, którzy otrzymali infliksymbab w ramach badania otwartego lub u których nastąpiła zmiana dawki leczenia dodatkowego, w ocenie skuteczności traktowani byli jako chorzy nieodpowiadający na leczenie [12].

Badanie Targan i wsp. 1997 [12]-[17] opisane zostało w 6 referencjach. W publikacji [12] opisano główne wyniki badania, które w niniejszej analizie uzupełniono o dane dotyczące gojenia się śluzówki u chorych opisane w referencji [15]. Referencja [13] jest abstraktem konferencyjnym (do którego nie uzyskano pełnego tekstu), w referencjach [14] (ocena jakości życia) oraz [16] (analiza genetyczna pacjentów uczestniczących w badaniu) nie wyodrębniono porównywanych w niniejszej analizie grup, w związku z czym wyniki tych analiz nie zostały uwzględnione (ocena jakości życia chorych z badania Targan i wsp. 1997 w niniejszej analizie została przeprowadzona w oparciu o wyniki raportowane w głównej publikacji do badania [12]). Nie uwzględniono również wyników otwartej fazy badania [17], do której włączono chorych nieodpowiadających na leczenie, ponieważ zastosowany wobec nich schemat terapii nie był zgodny z zalecanym w ChPL Remsima® (infliksymab) [77] i Programie Lekowym [395].

Randomizowane badanie kliniczne ACCENT I [1]-[11] dotyczyło oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu średnim do ciężkiego (wartość CDAI w zakresie 220-400). W badaniu ACCENT I wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania otrzymali pierwszą infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0. Po dwóch tygodniach od pierwszej infuzji u pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie i losowo przydzielono do jednej z trzech grup. Pierwsza grupa pacjentów otrzymywała infuzje placebo w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni do 46. tygodnia badania (N=188). Druga grupa pacjentów otrzymywała infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni do 46. tygodnia badania (N=192). Trzecia grupa pacjentów otrzymywała infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni do 46. tygodnia badania (N=193). Pacjenci, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie, ale u których nastąpiło pogorszenie (nasilenie objawów choroby), od 14. tygodnia badania mogli przejść do grupy leczenia epizodycznego. W tym schemacie terapii, chorzy otrzymywali infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjenci z grupy I – placebo), 10 mg/kg (pacjenci z grupy II – infliksymab 5 mg/kg) lub 15 mg/kg (pacjenci z grupy III – infliksymab 5/10 mg/kg), w razie konieczności zastosowania leczenia. Schemat leczenia zalecany w ChPL Remsima® (infliksymab) [77] i zgodny z Programem Lekowym [395] obejmuje 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniach: 0, 2 i 6 w ramach leczenia indukcyjnego. W ramach terapii podtrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg podawany jest co 8 tygodni, w okresie czasu maksymalnie do 24 miesięcy [77], [395]. Zwiększenie dawki leku jest dozwolone, jeżeli wystąpiła początkowa odpowiedź na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg, a następnie doszło do zaniku odpowiedzi [77]. Dodatkowo, jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji w dawce 5 mg/kg zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL [77], natomiast zgodnie z Programem Lekowym, rozpoczęcie terapii powinno nastąpić nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia

poprzedniej terapii infliksymabem [395]. W związku z powyższym, analizowany w badaniu o akronimie ACCENT I schemat leczenia zgodny z ChPL Remsima® (infliksymab) [77] i Programem Lekowym [395] obejmował pacjentów otrzymujących infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni do 46. tygodnia badania (grupa II) i w niniejszej analizie podano wyniki jedynie dla pacjentów leczonych tym schematem w porównaniu do placebo. Okres obserwacji w badaniu ACCENT I [1]-[11] wynosił 54 tygodnie, natomiast pomiar poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi przeprowadzono dodatkowo w tygodniu 62. i 72. Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono dla: ogólnej populacji pacjentów (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania) [3] oraz dla populacji pacjentów, którzy w 2. tygodniu badania odpowiedzieli na pierwszą dawkę infliksymabu: grupa I (N=110); grupa II (N=113) i grupa III (N=112); do analizy skuteczności nie włączono pacjentów, u których zaobserwowano nasilenie objawów choroby i zmieniono stosowaną dawkę leku [1], [6]. Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania [1], [3]. Raportowane w badaniu ACCENT I [1]-[11] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej szacowano metodą ITT (ang. *intention-to-treat*).

W publikacjach [1] i [3] przedstawiono główne wyniki badania, raportowane dla pacjentów, u których w 2. tygodniu trwania badania raportowano odpowiedź na leczenie [1] i wszystkich chorych zrandomizowanych do badania [3]. W publikacjach referencyjnych [2], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10] przedstawiono wyniki dodatkowych analiz przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania ACCENT I:

- występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi (wyniki uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa) [2],
- ocena jakości życia uwzględniona w analizie klinicznej [6],
- endoskopowa i histologiczna ocena gojenia się śluzówki w subpopulacji pacjentów, od których pobrano próbki tkanek [4], [5] (wyniki z referencji [4] uwzględniono w ocenie skuteczności),
- zależność pomiędzy uzyskaniem remisji a jakością życia oraz ryzykiem hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych u pacjentów w badaniu ACCENT I [7],
- analiza genetyczna pacjentów uczestniczących w badaniu ACCENT I [8],
- analiza czynników pozwalających przewidzieć długotrwałe utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie infliksymabem [9], [10].

Ze względu na brak wyodrębnienia wyników dla porównywanych w niniejszej analizie klinicznej grup, wyniki następujących analiz badania ACCENT I: [5], [7], [8], [9], [10], nie zostały uwzględnione poniżej. Referencja [11] stanowi opis badania ACCENT I, zawarty na stronie rejestrów badań klinicznych.

Z uwagi na odmienny schemat podawania leku w obydwu analizowanych badaniach w ramach fazy RCT (jednokrotne podanie leku w badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17], leczenie podtrzymujące w badaniu o akronimie ACCENT I [1]-[11]), meta-analiza wyników powyższych badań nie była możliwa.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

JEDNOKROTNE PODANIE LEKU

5.1.1.1. ODPOWIEŹ NA LECZENIE

W badaniu o akronimie ACCENT I [1]-[11], odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych; w badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17], odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów po 4 tygodniach od podania leku względem wartości początkowych, przy braku zmian w schemacie dawkowania dodatkowych leków. W badaniu o akronimie ACCENT 1 [1]-[11], spośród 573 chorych, którzy otrzymali pierwszą dawkę (5 mg/kg) infliksymabu w tygodniu 0, odpowiedź na leczenie ocenianą w 2. tygodniu uzyskało 335 (58%) chorych: 110 pacjentów z grupy I (placebo) i 113 chorych z grupy II (infliksymab podawany przez cały dalszy okres badania w dawce 5 mg/kg) [1]. W badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17], uwzględniając spulowaną grupę chorych, którzy otrzymali infliksymab (bez względu na dawkę), odpowiedź na leczenie oceniana w 4. tygodniu wystąpiła u 54 (65%) pacjentów, w porównaniu do 4 (17%) chorych w grupie placebo ($p < 0,001$) [14].

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana n/N (%) | Grupa kontrolna n/N (%) | RB [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|-----------------------|------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|---------------|
| Odpowiedź na leczenie | [12] | 2 | bd N=26 | 4/24 (17) | - | <0,001 [^] | - |
| | | 4 | 22/27 (81) | 4/24 (17) | 4,89 [2,20; 12,37] | <0,001 [^] <0,05* | 2 [2; 3] |
| | | 12 | 13/27 (48) | 3/25 (12) | 4,01 [1,45; 12,20] | <0,05* | 3 [2; 9] |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^]-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów, w całym analizowanym okresie obserwacji (od 2 do 12 tygodnia) [12].

Obliczone parametry NNT wskazują, że zastosowanie infliksymabu zamiast placebo u 2 chorych spowoduje, że u jednego z nich uzyskana zostanie odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie, a u 3 chorych spowoduje, że u jednego z nich uzyskana zostanie odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym do 12 tygodni.

5.1.1.2. REMISJA CHOROBY

Remisję choroby w obydwu badaniach definiowano jako uzyskanie wartości wskaźnika CDAI < 150 punktów. W badaniu o akronimie ACCENT I [1]-[11], w 2. tygodniu trwania badania remisja choroby wystąpiła u 27% chorych, którzy przyjęli dawkę 5 mg/kg [3]. W badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17], uwzględniając spulowaną grupę chorych, którzy otrzymali infliksymab (bez względu na dawkę), w 2 tygodniu badania remisję uzyskało 27% chorych względem 4% w grupie placebo ($p=0,06$). W 4 tygodniu, w stanie remisji było 33% chorych, którzy otrzymali infliksymab w dowolnej dawce w porównaniu do 4% pacjentów z grupy placebo ($p=0,005$).

Tabela 7. Remisja choroby Crohna przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana n/N (%) | Grupa kontrolna n/N (%) | RB [95% CI] | Wartość p [^] | NNT [95% CI]* |
|-----------------|------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| Remisja choroby | [12] | 2 | bd N=26 | 1*/24 (4) | - | >0,05 | - |
| | | 4 | bd N=27 | 1*/24 (4) | - | <0,001 | - |
| | | 12 | 8/27 (30) | 2/25 (8) | 3,70 [1,01; 14,61] | <0,05 | 5 [3; 4629] |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych. Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi do zwiększenia odsetka pacjentów w stanie remisji, obserwowany efekt uzyskał istotność statystyczną ($p<0,05$) w 4 tygodniu i utrzymywał się do końca okresu obserwacji (12 tydzień) [12].

Obliczony parametr NNT wskazuje, że zastosowanie infliksymabu zamiast placebo u 5 chorych spowoduje, że u jednego z nich uzyskana zostanie remisja choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

5.1.1.3. NASILENIE CHOROBY OCENIANE ZA POMOCĄ SKALI CDAI I INDEKSU CDEIS

Tabela 8. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja ogólna.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana średnia±SD | Grupa kontrolna średnia±SD | WMD [95% CI] | Wartość p# |
|--|------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|
| Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI; średnia±SD | [12] | wartość początkowa | 312±56 N=27 | 288±54 N=25 | - | - |
| | | 2 | 182±79 N=27 | 272±75 N=25 | - | - |
| | | 4 | 166±76 N=27 | 271±82 N=25 | - | - |
| Zmiana wyniku wskaźnika CDAI względem wartości początkowej; średnia±SD [95% CI]* | [12] | 2 | -130±6,03 [-166,53; -93,47] N=27 | -16±92,45 [-52,23; 20,23] N=25 | -114 [-148,92; -79,08] | <0,001 ^ p<0,05* |
| | | 4 | -146±94,41 [-181,61; -110,39] N=27 | -17±98,2 [-55,49; 21,49] N=25 | -129 [-181,36; -76,64] | <0,001 ^ p<0,05* |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; #istotność statystyczna dla porównania między grupami zmiany względem wartości początkowej. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące 30 pacjentów poddanych ocenie endoskopowej: 8 chorych w grupie placebo i 7 w grupie infliksymabu w dawce 5 mg/kg.

Tabela 9. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja poddana ocenie endoskopowej.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana średnia±SD | Grupa kontrolna średnia±SD | WMD [95% CI] | Wartość p# |
|--|------|-----------------------------|--|-------------------------------------|------------------------|-------------------|
| Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI; | [15] | wartość początkowa | 314,4±48,45* N=7 | 276,9±57,45* N=8 | - | - |
| | | 4 | 122,8±69,17* N=7 | 261,3±94,24* N=8 | - | - |
| Zmiana wyniku wskaźnika CDAI względem wartości początkowej; średnia±SD [95% CI]* | [15] | 4 | -191,6±84,56 [-254,16; -129,04] N=7 | -15,6±110,43 [-92,08; 60,88] N=8 | -176 [-276,76; -75,24] | <0,01 ^ <0,05* |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; #istotność statystyczna dla porównania między grupami zmiany względem wartości początkowej.

Jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi do istotnego statystycznie ($p<0,05$), zmniejszenia nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI w 2 i 4 tygodniu, względem wartości początkowych, w populacji ogólnej [12] oraz w 4 tygodniu w populacji poddanej ocenie endoskopowej [15].

Tabela 10. Nasilenie choroby oceniane za pomocą indeksu CDEIS przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja poddana ocenie endoskopowej.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana średnia±SD | Grupa kontrolna średnia±SD | WMD [95% CI] | Wartość p# |
|--|------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|------------------|
| Nasilenie choroby oceniane za pomocą indeksu CDEIS | [15] | wartość początkowa | 15,1±18,29* N=7 | 8,4±17,83* N=8 | - | - |
| | | 4 | 6,4±13,52* N=7 | 7,5±15,28* N=8 | - | - |
| Zmiana oceny indeksu CDEIS względem wartości początkowej; średnia±SD [95% CI]* | | 4 | -8,7±13,94 [-25,55; 8,14] N=7 | -0,9±11,77 [-17,18; 15,37] N=8 | -7,8 [-20,80; 5,20] | <0,01^ >0,05* |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; #istotność statystyczna dla porównania między grupami zmiany względem wartości początkowej. CDEIS – ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*; endoskopowy indeks oceny nasilenia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$), zmniejszenia nasilenia choroby ocenianego za pomocą indeksu CDEIS w 4 tygodniu, względem wartości początkowych, w populacji poddanej ocenie endoskopowej (według obliczeń autorów analizy klinicznej wynik ten nie był istotny statystycznie) [15].

5.1.1.4. STĘŻENIE BIAŁKA C-REAKTYWNEGO

Maksymalna redukcja stężenia białka C-reaktywnego występowała w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania leku [12].

Tabela 11. Stężenie białka C-reaktywnego przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja ogólna.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana średnia±SD | Grupa kontrolna średnia±SD | WMD [95% CI] | Wartość p# |
|--|------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Stężenie białka C-reaktywnego [mg/l] | [12] | wartość początkowa | 22,1±23,6 N=27 | 12,8±13,9 N=25 | - | - |
| | | 2 | 4,2±3,0 N=27 | 16,4±18,9 N=25 | - | - |
| | | 4 | 5,7±9,3 N=27 | 14,8±18,6 N=25 | - | - |
| Zmiana stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowej; średnia±SD [95% CI]* | | 2 | -17,9±23,78 [-26,87; -8,93] N=27 | 3,6±23,45 [-5,60; 12,80] N=25 | -21,5 [-34,35; -8,65] | <0,001^ <0,05* |
| | | 4 | -16,4±32,11 [-25,97; -6,83] N=27 | 2±23,2 [-7,10; 11,10] N=25 | -18,4 [-33,73; -3,07] | 0,004^ <0,05* |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; #istotność statystyczna dla porównania między grupami zmiany względem wartości początkowej. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące 30 pacjentów poddanych ocenie endoskopowej: 8 chorych w grupie placebo i 7 w grupie infliksymabu w dawce 5 mg/kg.

Tabela 12. Stężenie białka C-reaktywnego przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja poddana ocenie endoskopowej.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana średnia±SD | Grupa kontrolna średnia±SD | WMD [95% CI] | Wartość p# |
|--|------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------|
| Stężenie białka C-reaktywnego [mg/l] | [15] | wartość początkowa | 3,32±6,86 N=7 | 1,95±2,97 N=8 | - | - |
| | | 4 | 1,10±4,69 N=7 | 2,02±6,68 N=8 | - | - |
| Zmiana stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowej; średnia±SD [95% CI]* | | 4 | -2,22±8,32 [-8,38; 3,94] N=7 | 0,07±7,33 [-5,00; 5,14] N=8 | -2,29 [-10,20; 5,62] | <0,01 ^ <0,05* |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; #istotność statystyczna dla porównania między grupami zmiany względem wartości początkowej. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$), spadku stężenia białka C-reaktywnego w 2 i 4 tygodniu, względem wartości początkowych, w populacji ogólnej [12] oraz w 4 tygodniu w populacji poddanej ocenie endoskopowej (według obliczeń autorów analizy klinicznej wynik ten nie był istotny statystycznie) [15].

5.1.1.5. JAKOŚĆ ŻYCIA ZWIĄZANA ZE STANEM ZDROWIA

Kwestionariusz IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), służy do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Zawiera 32 pytania, które pozwalają ocenić ogólną aktywność choroby w codziennym życiu oraz funkcjonowanie przewodu pokarmowego: nawyki dotyczące wypróżnień, występowanie bólów brzucha (10 pytań); objawy ogólne – zmęczenie, jakość snu (5 pytań); wydajność społeczna – możliwość pracy zawodowej, potrzeba świadczeń socjalnych (5 pytań), stan emocjonalny – złość, depresja, rozdrażnienie (12 pytań). Wynik waha się w granicach od 32 do 224 punktów, wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia. Pacjenci w remisji zwykle osiągają 170–190 punktów.

Tabela 13. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana średnia±SD | Grupa kontrolna średnia±SD | WMD [95% CI] | Wartość p# |
|---|------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| Jakość życia (punktowy wynik oceniany za pomocą kwestionariusza IBDQ) | [12] | wartość początkowa | 122±29 N=27 | 128±29 N=25 | - | - |
| | | 4 | 168±36 N=27 | 133±28 N=25 | - | - |
| Zmiana wyniku uzyskanego w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowej; średnia±SD [95% CI]* | | 4 | 46±46,24 [28,56; 63,44] N=27 | 5±40,30 [-10,80; 20,80] N=25 | 41 [17,34; 64,66] | <0,001 ^ <0,05* |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; #istotność statystyczna dla porównania między grupami zmiany względem wartości początkowej. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$), poprawy jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w 4 tygodniu, względem wartości początkowych [12].

TERAPIA INDUKCYJNA I PODTRZYMUJĄCA

5.1.1.6. REMISJA CHOROBY

Remisję choroby oceniano w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania [1] oraz w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania (również tych nieodpowiadających na leczenie w 2. tygodniu) [3]. Remisję choroby definiowano jako uzyskanie wskaźnika CDAI < 150 punktów.

Tabela 14. Remisja choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana N=113 n (%) | Grupa kontrolna N=110 n (%) | RB [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|---|------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|---------------------|
| Remisja choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni | [1] | 44 (39,0) | 23 (21,0) | 1,86 [1,22; 2,88] | 0,003[^] <0,05* | 6 [4; 17] |
| Remisja choroby w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie | | bd | bd | bd | 0,007[^] | - |
| Remisja choroby ocenianą podczas każdej wizyty od 14. do 54. tygodnia badania | | 28 (25,0) | 12 (11,0) | 2,27 [1,24; 4,22] | <0,05* | 8 [5; 26] |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 30 tygodni *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^]-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, prowadzi do uzyskania remisji choroby u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów, zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie, jak również podczas każdej wizyty od 14. do 54. tygodnia trwania badania [1].

Obliczone parametry NNT wskazują, że zastosowanie infliksymabu zamiast placebo u 6 chorych spowoduje, że u jednego z nich uzyskana zostanie remisja choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni, a u 8 chorych spowoduje, że u jednego z nich uzyskana zostanie remisja choroby w okresie obserwacji wynoszącym od 14. do 54. tygodnia terapii.

Tabela 15. Remisja choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana N=193 n (%) | Grupa kontrolna N=188 n (%) | RB/RR/Peto OR [95% CI] | Wartość p* |
|-----------------|------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|------------|
| Remisja choroby | [3]^ | 2 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 6 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 10 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 14 | bd | bd | - | <0,05 |
| | | 22 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 30 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 38 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 46 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 54 | bd | bd | - | >0,05 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. *Wartości podane w publikacji referencyjnej. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg. bd-brak danych.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby, które osiągnęło istotność statystyczną ($p < 0,05$) w 14. tygodniu terapii, wyniki nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$) w 2., 6., 10., 22., 30., 38., 46. i 54. tygodniu leczenia, w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania (zarówno odpowiadających, jak i nieodpowiadających na leczenie w 2. tygodniu) [3].

5.1.1.7. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Utrzymanie odpowiedzi na leczenie oceniano w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania [1], natomiast utrzymanie/wystąpienie odpowiedzi na leczenie oceniano w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania (również tych nieodpowiadających na leczenie w 2. tygodniu) [3]. Odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie wyniku wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych.

Tabela 16. Utrzymanie odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana N=113 n (%) | Grupa kontrolna N=110 n (%) | RB/RR/Peto OR [95% CI] | Wartość p^ |
|-----------------------|------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|------------|
| Odpowiedź na leczenie | [1] | 30 | bd | bd | - | 0,0002 |
| | | 54 | bd | bd | - | 0,0001 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej. bd-brak danych.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [1].

Tabela 17. Prawdopodobieństwo utrzymania/wystąpienia odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana N=192 n (%) | Grupa kontrolna N=188 n (%) | RB/RR/Peto OR [95% CI] | Wartość p* |
|------------------------------|------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|------------|
| Odpowiedź na leczenie | [3]^ | 2 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 6 | bd | bd | - | <0,05 |
| | | 10 | bd | bd | - | <0,05 |
| | | 14 | bd | bd | - | <0,05 |
| | | 22 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 30 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 38 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 46 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 54 | bd | bd | - | >0,05 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. *Wartości podane w publikacji referencyjnej. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg. bd-brak danych.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa utrzymania/wystąpienia odpowiedzi na leczenie, które osiągnęło istotność statystyczną ($p < 0,05$) w 6., 10., i 14. tygodniu terapii, wyniki nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$) w 2., 22., 30., 38., 46. i 54. tygodniu leczenia, w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania (zarówno odpowiadających, jak i nieodpowiadających na leczenie w 2. tygodniu) [3].

5.1.1.8. CZAS DO WYSTĄPIENIA UTRATY ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie oceniano w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania. Utratę odpowiedzi na leczenie definiowano jako uzyskanie wartości wskaźnika CDAI ≥ 175 punktów, zwiększenie wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 35% oraz zwiększenie wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów względem wartości uzyskanej w 2. tygodniu badania, utrzymujące się przez co najmniej 21 dni.

Tabela 18. Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana mediana [IQR] N=113 | Grupa kontrolna mediana [IQR] N=110 | HR [95% CI] | Wartość p^ |
|---|------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------|--------------|
| Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie [tygodnie] | [1] | 38 [15; >54] | 19 [10; 45] | bd | 0,002 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej. IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1].

5.1.1.9. NASILENIE CHOROBY OCENIANE ZA POMOCĄ WSKAŹNIKA CDAI

Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI oceniano w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania [1] oraz w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania (również tych nieodpowiadających na leczenie w 2. tygodniu) [3].

Tabela 19. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana N=113 | Grupa kontrolna N=110 | RB/RR/Peto OR [95% CI] | Wartość p [^] |
|---|------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI [mediana] | [1] | 2 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 6 | bd | bd | - | 0,010 |
| | | 10 | bd | bd | - | <0,0001 |
| | | 14 | bd | bd | - | <0,0001 |
| | | 22 | bd | bd | - | <0,0001 |
| | | 30 | bd | bd | - | <0,0001 |
| | | 38 | bd | bd | - | <0,0001 |
| | | 46 | bd | bd | - | <0,0001 |
| | | 54 | bd | bd | - | <0,0001 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. [^]Wyniki podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych.

W momencie rozpoczęcia fazy randomizowanej (2. tydzień trwania badania) i przydziału do grupy dalszego leczenia infliksymabem lub placebo, nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami, w ocenie nasilenia choroby za pomocą wskaźnika CDAI. W dalszym okresie obserwacji (od 6 do 54 tygodnia), stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI, w populacji pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania [1].

Tabela 20. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana N=192 | Grupa kontrolna N=188 | RB/RR/Peto OR [95% CI] | Wartość p* |
|---|------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|
| Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI [mediana] | [3] [^] | 2 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 6 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 10 | bd | bd | - | <0,05 |
| | | 14 | bd | bd | - | <0,05 |

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana N=192 | Grupa kontrolna N=188 | RB/RR/Peto OR [95% CI] | Wartość p* |
|---------------|------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|------------|
| | | 22 | bd | bd | - | <0,05 |
| | | 30 | bd | bd | - | <0,05 |
| | | 38 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 46 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 54 | bd | bd | - | >0,05 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. *Wartości podane w publikacji referencyjnej. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg. bd-brak danych.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI, które osiągnęło istotność statystyczną ($p < 0,05$) w 10., 14., 22. i 30. tygodniu terapii, wyniki nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$) w 6., 38., 46. i 54. tygodniu leczenia, w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania (zarówno odpowiadających, jak i nieodpowiadających na leczenie w 2. tygodniu) [3].

5.1.1.10. JAKOŚĆ ŻYCIA ZWIĄZANA ZE STANEM ZDROWIA

Tabela 21. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana N=113 | Grupa kontrolna N=110 | RB/RR/Peto OR [95% CI] | Wartość p^ |
|--|------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ [mediana] | [1] | 2 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 6 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 10 | bd | bd | - | >0,05 |
| | | 14 | bd | bd | - | 0,050 |
| | | 22 | bd | bd | - | 0,013 |
| | | 30 | bd | bd | - | 0,015 |
| | | 38 | bd | bd | - | 0,015 |
| | | 46 | bd | bd | - | 0,060 |
| | | 54 | bd | bd | - | 0,015 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych.

Stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie ($p < 0,05$), poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ, w 22., 30., 38. i 54. tygodniu. W pozostałych analizowanych punktach czasowych nie raportowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ [1].

Tabela 22. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana | Grupa kontrolna | WMD [95% CI] | Wartość p [^] |
|---|--|------|-----------------------------|---|-----------------|--------------|------------------------|
| | | | | Średnia zmiana względem wartości początkowych | | | |
| Jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ | wynik ogólny | [6] | 30 | 27,1 N=107 | 14,0 N=109 | bd | <0,05 |
| | | | 54 | 22,1 N=111 | 8,9 N=108 | bd | <0,05 |
| | w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit | | 30 | 8,1 N=107 | 3,5 N=109 | bd | <0,01 |
| | | | 54 | 6,9 N=111 | 1,9 N=108 | bd | <0,01 |
| | w części dotyczącej stanu emocjonalnego | | 30 | 8,6 N=107 | 5,0 N=109 | bd | ≥0,05 |
| | | | 54 | 6,8 N=111 | 2,8 N=108 | bd | ≥0,05 |
| | w części dotyczącej stosunków społecznych | | 30 | 5,2 N=107 | 2,8 N=109 | bd | <0,05 |
| | | | 54 | 4,1 N=111 | 2,2 N=108 | bd | ≥0,05 |
| | w części dotyczącej stanu ogólnoustrojowego | | 30 | 5,3 N=107 | 2,7 N=109 | bd | <0,01 |
| | | | 54 | 4,4 N=111 | 1,9 N=108 | bd | <0,05 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych. Ze względu na brak informacji w publikacji referencyjnej dotyczącej wartości SD/SEM, obliczenie wartości WMD przez Autorów analizy było niemożliwe.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ: w zakresie wyniku ogólnego, w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit oraz stanu ogólnoustrojowego, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie oraz w części dotyczącej stosunków społecznych w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni (populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania),
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stanu emocjonalnego, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie oraz w części dotyczącej stosunków społecznych w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania) [6].

Tabela 23. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Grupa badana | Grupa kontrolna | WMD [95% CI] | Wartość p [^] | |
|---|------|---|---|-----------------|---------------|------------------------|--------|
| | | | Średnia zmiana względem wartości początkowych | | | | |
| Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 | [6] | 30 | 7,3 N=107 | 3,1 N=109 | bd | <0,01 | |
| | | | 54 | 6,1 N=111 | 2,5 N=108 | bd | <0,05 |
| | | Ocena stanu psychicznego (MCS) | 30 | 4,6 N=107 | 2,9 N=109 | bd | ≥0,05 |
| | | | 54 | 5,1 N=111 | 2,0 N=108 | bd | ≥0,05 |
| | | Funkcjonowanie fizyczne | 30 | 11,5 N=107 | 2,5 N=109 | bd | <0,01 |
| | | | 54 | 7,7 N=111 | 1,6 N=108 | bd | ≥0,05 |
| | | Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego | 30 | 27,8 N=107 | 17,3 N=109 | bd | ≥0,05 |
| | | | 54 | 28,4 N=111 | 15,1 N=108 | bd | <0,05 |
| | | Dolegliwości bólowe | 30 | 20,1 N=107 | 8,6 N=109 | bd | <0,01 |
| | | | 54 | 17,0 N=111 | 6,8 N=108 | bd | <0,01 |
| | | Ogólne poczucie zdrowia | 30 | 8,6 N=107 | 3,9 N=109 | bd | ≥0,05 |
| | | | 54 | 7,8 N=111 | 2,4 N=108 | bd | ≥0,05 |
| | | Witalność | 30 | 17,5 N=107 | 10,2 N=109 | bd | ≥0,05 |
| | | | 54 | 17,0 N=111 | 8,6 N=108 | bd | <0,05 |
| | | Funkcjonowanie społeczne | 30 | 18,7 N=107 | 7,7 N=109 | bd | ≥0,05 |
| | | | 54 | 17,7 N=111 | 4,7 N=108 | bd | <0,001 |
| | | Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych | 30 | 12,7 N=107 | 6,2 N=109 | bd | ≥0,05 |
| | | | 54 | 14,7 N=111 | 3,5 N=108 | bd | ≥0,05 |
| | | Poczucie zdrowia psychicznego | 30 | 7,0 N=107 | 4,7 N=109 | bd | ≥0,05 |
| | | | 54 | 6,9 N=111 | 3,7 N=108 | bd | ≥0,05 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych. Ze względu na brak informacji w publikacji referencyjnej dotyczącej wartości SD/SEM, obliczenia wartości WMD przez Autorów analizy było niemożliwe.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak:
 - ocena stanu fizycznego, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,
 - funkcjonowanie fizyczne, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni,
 - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
 - dolegliwości bólowe, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,
 - witalność, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
 - funkcjonowanie społeczne, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak:
 - ocena stanu psychicznego, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,
 - funkcjonowanie fizyczne, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni,
 - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni,
 - witalność, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni,
 - funkcjonowanie społeczne, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni,
 - ogólne poczucie zdrowia, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,
 - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,
 - poczucie zdrowia psychicznego, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [6].

5.1.1.11. PRZERWANIE STOSOWANIA KORTYKOSTEROIDÓW

Tabela 24. Prawdopodobieństwo możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana N=192 n (%) | Grupa kontrolna N=188 n (%) | RB [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI] |
|--|------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Przerwanie stosowania kortykosteroidów | [3]^ | 84* (44,0) | 55* (29,0) | 1,50 [1,14; 1,97] | 0,03# <0,05* | 7 [5; 21] |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 30 tygodni. *Obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wyniki podane w publikacji referencyjnej. ^w trakcie 30 tygodni badania 75 pacjentów z grupy stosującej placebo i 41 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$), większym prawdopodobieństwem możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna, w okresie

obserwacji wynoszącym 30 tygodni (parametr NNT wyniósł 7 co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo 7 chorym, wiąże się z przerwaniem stosowania kortykosteroidów u jednego z nich, w analizowanym okresie obserwacji) [3].

5.1.1.12. WYGOJENIE ŚLIZÓWKI JELITA

Tabela 25. Prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita oceniane za pomocą badania endoskopowego przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja poddana badaniom endoskopowym.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana N=19 n (%) | Grupa kontrolna N=22 n (%) | RB [95% CI]* | Wartość p |
|---|------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------|
| Zagojenie śluzówki jelita ^{\$} | [3]^ | 8 (42,1*) | 4 (18,2*) | 2,32 [0,88; 6,42] | 0,093# >0,05* |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wyniki podane w publikacji referencyjnej. \$-zagojenie się śluzówki definiowano jako odsetek pacjentów, u których obserwowano podczas badania endoskopowego całkowity brak owrzodzeń błony śluzowej. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$), w zakresie wygojenia śluzówki jelita, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3] (należy jednak podkreślić, że liczebności grup były niewielkie co mogło wpłynąć na brak uzyskania istotności statystycznej).

Tabela 26. Zmiana oceny nasilenia choroby w 54 tygodniu względem wartości początkowej, oceniana przy zastosowaniu indeksu CDEIS; populacja poddana badaniom endoskopowym.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana N=21 (%) | Grupa kontrolna N=27 (%) | RB/RR [95% CI] | Wartość p# |
|---|------|-----------------------------|--------------------------------|----------------|------------|
| Mediana procentowej poprawy oceniana według indeksu CDEIS | [4]^ | 85 | 54 | bd | 0,066 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg. #Wyniki podane w publikacji referencyjnej. CDEIS – ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*; endoskopowy indeks oceny nasilenia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna. bd-brak danych.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, w odniesieniu do mediany procentowej poprawy w ocenie nasilenia aktywności choroby przeprowadzanej z zastosowaniem indeksu CDEIS, po 54 tygodniach względem wartości początkowej [4] (należy jednak podkreślić, że liczebności grup były niewielkie co mogło wpłynąć na brak uzyskania istotności statystycznej).

Tabela 27. Gojenie się śluzówki u pacjentów zrandomizowanych do badania jako odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu; populacja poddana badaniom endoskopowym.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana N= 11 (%) | Grupa kontrolna N=14 (%) | RB [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|---|------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------|
| Odsetek pacjentów z gojeniem się śluzówki w 54 tygodniu, zrandomizowanych do badania jako chorzy odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu | [4]^ | 5*(46) | 1*(7) | 6,36 [1,19; 38,28] | 0,026# <0,05* | 3 [2; 24] |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) więcej pacjentów zrandomizowanych do badania jako odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu i przydzielonych następnie do terapii podtrzymującej infliksymabem w porównaniu do grupy placebo, uzyskało wygojenie się śluzówki w 54 tygodniu obserwacji [4] (parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo 3 chorym zrandomizowanych do badania jako chorzy odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu, wiąże się z zagojeniem śluzówki u jednego z nich, w analizowanym okresie obserwacji).

5.1.1.13. KONIECZNOŚĆ INTERWENCJI CHIRURGICZNEJ

Tabela 28. Konieczność interwencji chirurgicznej w grupie pacjentów z chorobą Crohna przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania ACCENT I.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana N=193 n (%) | Grupa kontrolna N=188 n (%) | RB [95% CI]* | Wartość p | NNT [95% CI]* |
|--|------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------|
| Konieczność interwencji chirurgicznej[§] | [3]^ | 5 (2,6*) | 14 (7,4*) | 0,35 [0,13; 0,91] | 0,04# <0,05* | 21 [11; 192] |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wyniki podane w publikacji referencyjnej. §-definiowane jako odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje wewnątrzbrzuszne związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym prawdopodobieństwem konieczności interwencji chirurgicznej, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3] (parametr NNT wyniósł 21 co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo 21 chorym, wiąże się z uniknięciem konieczności interwencji chirurgicznej u jednego z nich, w analizowanym okresie obserwacji).

5.1.1.14. KONIECZNOŚĆ HOSPITALIZACJI

Tabela 29. Liczba hospitalizacji związanych z chorobą na 100 pacjentów przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana n/100 pacjentów (n) | Grupa kontrolna n/100 pacjentów (n) | Wartość p* |
|-----------------------|------|-------------------------------------|--|------------|
| Liczba hospitalizacji | [3] | 23/100 N=193# | 38/100 N=188# | 0,047 |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. *Wyniki podane w publikacji referencyjnej. #- ogólna populacja pacjentów badania ACCENT I, w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej w porównaniu do placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą liczbą hospitalizacji przypadających na 100 chorych, w ogólnej populacji pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNIANIU DO PLACEBO [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE]

W badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17] nie raportowano profilu bezpieczeństwa infliksymabu z uwzględnieniem przydziału do grup przyjmujących lek w różnych dawkach. Ocenę profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla pacjentów, którzy przyjęli jedną infuzję leku (bez względu na dawkę), dwie infuzje leku – jedna z dawek przyjęta była w ramach otwartego badania (bez względu na dawkę) oraz dla grupy placebo. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki bezpieczeństwa raportowane dla badania RCT (jednokrotne podanie leku bez względu na dawkę w spulowanej populacji). Wyniki oceny bezpieczeństwa raportowano dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 6,9 tygodnia w grupie kontrolnej i 10,4 tygodnia w grupie badanej.

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa raportowane w badaniu o akronimie ACCENT I przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych do badania: [1], [2], [3], dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie.

JEDNOKROTNE PODANIE LEKU

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa podania infliksymabu w dawce 5-20 mg/kg względem placebo w leczeniu choroby Crohna#.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana n (%) N=102 | Grupa kontrolna n (%) N=25 | RR/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|---------------------------------|------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------|---------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | [12] | 76 (75) | 15 (60) | 1,24 [0,94; 1,85] | >0,05 | - |

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana n (%) N=102 | Grupa kontrolna n (%) N=25 | RR/Peto OR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|--|------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------------|
| Ból głowy | | 19 (19) | 5 (20) | 0,93 [0,42; 2,28] | >0,05 | - |
| Nudności | | 11 (11) | 2 (8) | 1,35 [0,38; 5,30] | >0,05 | - |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | | 8 (8) | 3 (12) | 0,65 [0,21; 2,20] | >0,05 | - |
| Zmęczenie | | 6 (6) | 1 (4) | 1,47 [0,25; 9,19] | >0,05 | - |
| Ból mięśni | | 4 (4) | 1 (4) | 0,98 [0,16; 6,45] | >0,05 | - |
| Katar | | 3 (3) | 1 (4) | 0,74 [0,11; 5,07] | >0,05 | - |
| Ból | | 4 (4) | 0 (0) | Peto OR=3,58 [0,30; 43,38] | >0,05 | - |
| Świąd | | 1 (1) | 1 (4) | 0,25 [0,03; 2,32] | >0,05 | - |
| Ból w klatce piersiowej | | 2 (2) | 1 (4) | 0,49 [0,07; 3,70] | >0,05 | - |
| Wymioty | | 2 (2) | 0 (0) | Peto OR=3,51 [0,11; 116,10] | >0,05 | - |
| Duszności | | 1 (1) | 0 (0) | Peto OR=3,47 [0,03; 480,27] | >0,05 | - |

Grupa badana: infliksymab w dawce 5-20 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji – średnia: 6,9 tygodnia w grupie kontrolnej i 10,4 tygodnia w grupie badanej. #zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej z grup. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5-20 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu głowy, nudności, infekcji górnych dróg oddechowych, zmęczenia, bólu mięśni, kataru, bólu, świądu, bólu w klatce piersiowej, wymiotów i duszności, w okresie obserwacji wynoszącym 6,9 tygodnia w grupie kontrolnej i 10,4 tygodnia w grupie badanej [12].

TERAPIA INDUKCYJNA I PODTRZYMUJĄCA

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo w leczeniu choroby Crohna.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana n (%) N=193 [§] | Grupa kontrolna n (%) N=188 ^{^§} | RR [95% CI]* | Wartość p* | NNH [95% CI]* |
|--|------|---|---|----------------------|---------------|---------------------|
| Rezygnacja z udziału w badaniu | [1] | 49 (26,0) N=193 [§] | 38 (20,0) N=188 ^{^§} | 1,26 [0,87; 1,82] | >0,05 | - |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych | [1] | 29 (15,0) N=193 [§] | 5 (3,0) N=188 ^{^§} | 5,65 [2,32; 13,92] | <0,05 | 8 [5; 14] |
| | [3] | 23 (12,0) N=192 [§] | 2 (1,0) N=188 ^{^§} | 11,26 [3,01; 42,76] | <0,05 | 9 [6; 15] |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | [1] | 54 (28,0) N=193 [§] | 55 (29,0) N=188 ^{^§} | 0,96 [0,70; 1,31] | >0,05 | - |
| Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem | [1] | 15 (8,0) N=193 [§] | 13 (7,0) N=188 ^{^§} | 1,12 [0,56; 2,27] | >0,05 | - |

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^-92 (49,0%) pacjentów przeszło do grupy leczenia epizodycznego i otrzymało w trakcie badania co najmniej dwie infuzje infliksymabu z powodu pogorszenia stanu zdrowia. §-populacja ogólna pacjentów badania o akronimie ACCENT I.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1], [3]; parametr NNH obliczony dla wyników podanych w referencji [1] wyniósł 8, co oznacza, że podanie infliksymbabu 8 pacjentom, zamiast placebo spowoduje, że jeden z nich zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, w analizowanym okresie obserwacji; parametr NNH obliczony dla wyników podanych w referencji [3] wyniósł 9, co oznacza, że podanie infliksymbabu 9 pacjentom, zamiast placebo spowoduje, że jeden z nich zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, w analizowanym okresie obserwacji,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem rezygnacji z udziału w badaniu oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1].

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa podawaniu infliksymbabu w dawce 5 mg/kg względem placebo w leczeniu choroby Crohna –poszczególne zdarzenia niepożądane.

| Punkt końcowy | Ref. | Grupa badana n (%) | Grupa kontrolna n (%) | RR [95% CI]* | Wartość p* | NNT/ NNH [95% CI]* |
|---|------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------|-----------------------------|
| Infekcje wymagające leczenia antybiotykowego | [1] | 64 (33,0) N=193 [§] | 70 (37,0) N=188 [^] § | 0,89 [0,68; 1,17] | >0,05 | - |
| Ciężkie infekcje | | 8 (4,0) N=193 [§] | 8 (4,0) N=188 [^] § | 0,97 [0,39; 2,46] | >0,05 | - |
| Reakcja na wlew [#] | | 44 (23,0) N=193 [§] | 17 (9,0) N=188 [^] § | 2,52 [1,51; 4,25] | <0,05 | NNH=7 [4; 15] |
| Objawy przypominające chorobę posurowiczą ^{##} | | 5 (3,0) N=193 [§] | 3 (2,0) N=188 [^] § | 1,62 [0,43; 6,08] | >0,05 | - |
| Zwężenie jelita | | 3 (2,0) N=193 [§] | 6 (3,0) N=188 [^] § | 0,49 [0,13; 1,75] | >0,05 | - |
| Obecność przeciwciał skierowanych przeciw infliksymbabowi | | 14 (9) N=156* | 41 (28) N=146* | 0,32 [0,18; 0,55] | <0,05 | NNT=6 [4; 10] |
| | [2] | 17 (10) N=174 | 51 (30) N=170 | 0,33 [0,20; 0,53] | <0,05 | NNT=5 [4; 9] |
| Ciężka reakcja na wlew | [3] | 4 (2) N=192 [§] | 1 (0,5) N=188 [^] § | 3,92 [0,60; 25,94] | >0,05 | - |
| Nowotwory | | 3 (2,0) N=192 [§] | 2 (1,0) N=188 [^] § | 1,47 [0,30; 7,29] | >0,05 | - |
| Niedrożność jelit | | 12 (6,0) N=192 [§] | 6 (3,0) N=188 [^] § | 1,96 [0,78; 4,96] | >0,05 | - |

Grupa badana: infliksymbab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^-92 (49,0%) pacjentów przeszło do grupy leczenia epizodycznego i otrzymało w trakcie badania co najmniej dwie infuzje infliksymbabu z powodu pogorszenia stanu zdrowia. #-definiowane jako jakiekolwiek zdarzenia niepożądane występujące w ciągu godziny po infuzji, zgłoszone zdarzenia niepożądane obejmowały zdarzenia niepożądane występujące po kolejnych infuzjach leku z wyjątkiem pierwszego wlewu. ##-definiowane jako zdarzenia niepożądane występujące 1–14 dni po ponownej infuzji infliksymbabu obejmujące: opóźnione reakcje nadwrażliwości, bóle mięśni, bóle stawów, gorączkę i/lub wysypkę. §-populacja ogólna pacjentów badania o akronimie ACCENT I.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia reakcji na wlew, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie

infliksymabu zamiast placebo 7 pacjentom, wiąże się wystąpieniem reakcji na wlew u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji) [1], [3].

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem ryzyka wystąpienia: infekcji wymagających leczenia antybiotykowego, ciężkich infekcji, objawów przypominających chorobą posurowiczą, zwężenia jelit [1], nowotworu, niedrożności jelit, ciężkiej reakcji na wlew [3].

Równocześnie, u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów z grupy kontrolnej przyjmującej placebo niż leczonej infliksymabem, wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciw infliksymabowi [1], [2].

Średnia liczba infuzji infliksymabu w grupie zrandomizowanej początkowo do przyjmowania placebo wyniosła 2,2, natomiast w grupie zrandomizowanej do przyjmowania infliksymabu w dawce 5 mg/kg wyniosła 6,7. Całkowita średnia \pm SD przyjęta dawka infliksymabu w grupie zrandomizowanej początkowo do przyjmowania placebo wyniosła $10,7 \pm 7,6$ mg/kg; natomiast w grupie zrandomizowanej do przyjmowania infliksymabu w dawce 5 mg/kg wyniosła $36,0 \pm 11,1$ mg/kg [3].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo, stosowanych w leczeniu dzieci w wieku 6–18 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Zidentyfikowano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w terapii indukcyjnej i podtrzymującej w populacji pediatrycznej (w wieku od 6 do 17 lat), badanie o akronimie REACH [18]-[22]. Ponieważ było to jedyne odszukane badanie RCT dotyczące oceny wnioskowanego schematu leczenia w populacji pediatrycznej z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zdecydowano o jego włączeniu do głównej części analizy klinicznej, pomimo iż w badaniu komparatorem nie było placebo. Należy jednak podkreślić, że skuteczność leczenia infliksymabem w porównaniu do placebo została wykazana w badaniach randomizowanych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych (rozdz. 5.1.).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie REACH oraz jego subanalizach.

Tabela 33. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie REACH [18]-[22].

| Punkt końcowy | REACH [18]-[22] |
|--|-------------------------------------|
| Skuteczność kliniczna | |
| Odpowiedź na leczenie definiowana jako zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej, z uzyskaniem wartości PCDAI ≤30, przy braku zmiany dawkowania dodatkowych leków [18]. | + [główny punkt końcowy badania] |
| Remisja definiowana jako uzyskanie wartości PCDAI ≤ 10 punktów [18]. | + |
| Nasilenie choroby oceniane jako średnia wartość PCDAI [18]. | + |
| Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III w tygodniu: 0, 10, 30 i 54 [18]. | + |
| Zmniejszenie stosowania kortykosteroidów (raportowane jako średnia zmiana dawki stosowanych kortykosteroidów oraz odsetek pacjentów, którzy zakończyli terapię kortykosteroidami) [18]. | + |
| Ocena wysokości ciała w skali z-score [18]. | + |
| Ocena markerów wzrostu kości [20]. | + |
| Ocena skuteczności leczenia w populacji pacjentów ze zmianami okołoodbytniczymi [19]. | + |
| Skuteczność zmiany schematu terapii po utracie odpowiedzi na leczenie [18]. | + |
| Profil bezpieczeństwa | |
| Rezygnacja z udziału w badaniu [18]. | + |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [18]. | + |
| Poszczególne zdarzenia niepożądane [18]. | + |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane [18]. | + |
| Występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi [18]. | + |

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu. PCDAI - ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* - pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna; IMPACT III – kwestionariusz oceny jakości życia pediatrycznych pacjentów z zapalnymi chorobami jelit.

Randomizowane badanie kliniczne o akronimie REACH dotyczyło oceny efektywności terapii indukcyjnej i podtrzymującej infliksymabem w populacji pediatrycznej z średnią do ciężkiej (PCDAI>30) chorobą Leśniowskiego-Crohna. W pierwszej, nierandomizowanej fazie badania, 112 pacjentów otrzymywało infliksymab w dawce 5 mg/kg w ramach leczenia indukcyjnego – w tygodniach: 0, 2 i 6. Chorzy, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie (zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej, z uzyskaniem wartości PCDAI ≤30, przy braku zmiany dawkowania dodatkowych leków) w 10 tygodniu byli randomizowani do dwóch grup przyjmujących infliksymab w dawce 5 mg/kg w ramach terapii podtrzymującej: jedna grupa przyjmowała lek co 8 tygodni - w tygodniach: 14., 22., 30., 38. i 46. (N=52), druga grupa co 12 tygodni - w tygodniach: 18., 30. i 42. (N=51). Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne w 10. tygodniu (N=9), byli wycofywani z badania. Pacjenci, u których nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie (po wcześniejszej jego skuteczności), mieli możliwość jednokrotnej (w trakcie trwania badania) zmiany na schemat częstszych podań lub wyższej dawki leku. Jeśli utrata odpowiedzi na leczenie nastąpiła w okresie czasu krótszym niż 8 tygodni od ostatniego podania leku, chorzy mogli przejść do grupy przyjmującej infliksymab w dawce 10 mg/kg podawany co 8 tygodni. Chorzy z grupy przyjmującej lek co 12 tygodni przechodzili do jego stosowania co 8 tygodni w dawce 5 mg/kg jeśli utrata odpowiedzi na leczenie nastąpiła pomiędzy 8. a 12. tygodniem od ostatniego podania infliksymabu. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź na leczenie i przeszli do innego schematu leczenia

byli traktowani jako nieodpowiadający na leczenie w analizach oceny skuteczności [18]. Zastosowane w badaniu schematy leczenia były zasadniczo zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Remsima® (infliksymab) [77], jednak w ramach terapii podtrzymującej lek powinien być stosowany co 8 tygodni. W związku z powyższym, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki raportowane w obydwu ramionach badawczych, jednak opierano się głównie na wynikach skuteczności raportowanych w grupie pacjentów przyjmujących lek w ramach terapii podtrzymującej co 8 tygodni. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności przedstawiano dla populacji ITT. Okres obserwacji trwał 54 tygodnie.

Badanie o akronimie REACH [18]-[22] opisane zostało w postaci 5 referencji. Główne wyniki badania, uwzględniające fazę randomizowaną przedstawione zostały w publikacji [18] i w niniejszej analizie uzupełnione o wyniki raportowane w referencjach [20] (ocena markerów wzrostu kości) oraz [19] (ocena leczenia u pacjentów z chorobą okołodbytniczą). Referencja [22] stanowi opis badania o akronimie REACH, zawarty na stronie rejestrów badań klinicznych. Wyniki długotrwałej oceny leczenia infliksymabem w analizowanej populacji [20], będące nierandomizowaną kontynuacją badania o akronimie REACH, przedstawiono w rozdziale 5.3.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBAŁEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności infliksymabu stosowanego w dawce 5 mg/kg w populacji dzieci w wieku 6-17,

- w ramach terapii indukcyjnej (podania w tygodniach: 0, 2 i 6) – faza nierandomizowana badania,
- w ramach terapii podtrzymującej (podania w tygodniach od 14. do 46.) – faza randomizowana – chorzy przyjmowali lek co 8 lub co 12 tygodni.

Z uwagi na brak wybranego komparatora (placebo) w badaniu o akronimie REACH [18]-[22], poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności pozwalające ocenić efektywność zastosowanego leczenia we wnioskowanej populacji, nie przeprowadzono jednak obliczeń istotności statystycznej pomiędzy grupami (podano jedynie wyniki raportowane w publikacji referencyjnej [18]).

TERAPIA INDUKCYJNA – FAZA NIERANDOMIZOWANA

Spśród 112 pacjentów, którzy otrzymali infliksymab w ramach indukcji, u 99 chorych (88,4% [95% CI: 82,5%; 94,3%]) raportowano odpowiedź na leczenie w 10 tygodniu. Remisję zanotowano u 66 z 112 chorych (58,9% [95% CI: 49,8%; 68,0%]) w 10. tygodniu terapii [18].

TERAPIA PODTRZYMUJĄCA – FAZA RANDOMIZOWANA

5.2.1.1. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE I REMISJA CHOROBY

Odpowiedź na leczenie definiowana była w badaniu jako zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej, z uzyskaniem wartości PCDAI ≤ 30 , przy braku zmiany dawkowania dodatkowych leków. Remisja definiowana była jako uzyskanie wartości PCDAI ≤ 10 punktów [18].

Tabela 34. Odpowiedź na leczenie i remisja choroby podczas leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej u dzieci.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Infliksymab w dawce 5 mg/kg | | Wartość p |
|-----------------------|------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| | | | podawany co 8 tygodni n (%); N=52 | podawany co 12 tygodni n (%); N=51 | |
| Odpowiedź na leczenie | [18] | 30 | 38* (73,1) | 24* (47,1) | 0,007 [^] |
| | | 54 | 33 (63,5) | 17 (33,3) | 0,002 [^] |
| 30 | | 31* (59,6) | 18* (35,3) | 0,013 [^] | |
| 54 | | 29 (55,8) | 12 (23,5) | <0,001 [^] | |
| Remisja choroby | | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^]-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

W grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej infliksymabem stosowanym co 8 tygodni, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 30. i 54. tygodniu terapii wynosił odpowiednio 73,1% oraz 63,5%. Odsetek chorych w stanie remisji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodni wynosił odpowiednio 59,6% oraz 55,8% [18].

5.2.1.2. NASILENIE CHOROBY OCENIANE ZA POMOCĄ SKALI PCDAI

Średni spadek wartości PCDAI z początkowych 41,1 punktów do wartości 31,1 punktów obserwowany w 10. tygodniu terapii utrzymywał się do końca badania (54 tydzień) – we wszystkich punktach czasowych (10., 30. i 54. tydzień) zmiany były istotne statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości początkowej. Poprawa w zakresie analizowanego punktu końcowego była widoczna już od 2. tygodnia terapii [18].

5.2.1.3. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

Ocena jakości życia dokonywana była w oparciu o kwestionariusz IMPACT III, przeznaczony dla pediatrycznych pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Możliwy wynik uzyskany w kwestionariuszu IMPACT III mieści się w zakresie od 35 do 175 punktów, wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia.

Tabela 35. Ocena jakości życia podczas leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej u dzieci.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Infliksymab w dawce 5 mg/kg | | Wartość p [^] |
|--|------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | podawany co 8 tygodni | podawany co 12 tygodni | |
| Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IMPACT III względem wartości początkowej | [18] | 10 | 23,9 | | <0,001 |
| | | 30 | bd | | <0,001 |
| | | 54 | bd | | <0,001 |

[^]-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych.

Zastosowanie leczenia infliksymabem zarówno w ramach terapii indukcyjnej jak i podtrzymującej prowadziło do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości początkowych, poprawy jakości życia ocenianej według kwestionariusza IMPACT III u pacjentów pediatrycznych [18].

5.2.1.4. ZMNIEJSZENIE STOSOWANIA KORTYKOSTEROIDÓW

Tabela 36. Zmniejszenie stosowania kortykosteroidów podczas leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej u dzieci.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji [tygodnie] | Infliksymab w dawce 5 mg/kg | | Wartość p |
|---|------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------|
| | | | podawany co 8 tygodni | podawany co 12 tygodni | |
| Średnia zmiana (poprawa) w zakresie dobowej dawki stosowanych kortykosteroidów względem wartości początkowej [mg/kg/dobę] | [18] | 10 | 0,3 | | <0,001 [^] |
| | | 30 | bd | | ≤0,001 [^] |
| | | 54 | bd | | ≤0,001 [^] |

[^]-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; bd-brak danych.

Zastosowanie leczenia infliksymabem zarówno w ramach terapii indukcyjnej jak i podtrzymującej prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości początkowych, zmniejszenia średniej dobowej dawki stosowanych kortykosteroidów u pacjentów pediatrycznych [18].

Z 36 chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku badania, w 10. tygodniu trwania terapii, 15 chorych zakończyło ich stosowanie. Do 54. tygodnia obserwacji 10 z 12 pacjentów leczonych infliksymabem co 8 tygodni i 5 z 9 chorych leczonych infliksymabem co 12 tygodni, zakończyło terapię kortykosteroidami. Spośród 36 chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku badania, 13 (36,1%) chorych zakończyło ich stosowanie w 30 tygodniu i uzyskało remisję w 54 tygodniu [18].

5.2.1.5. OCENA WYSOKOŚCI CIAŁA I MARKERÓW WZROSTU KOŚCI

Ocena wysokości ciała pacjentów była dokonywana u chorych, u których wiek szkieletowy był opóźniony o co najmniej 1 rok. Oceny dokonywano w skali z-score. Wartość z-score obliczono jako różnicę wysokości ciała pacjenta od średniej wartości wysokości ciała oczekiwanej dla danej płci i wieku, w badanej populacji. Początkowy wynik wysokości ciała u analizowanych chorych w skali z-score wynosił -1,5. Wyniki dla tych pacjentów uległy istotnej statystycznie poprawie, zarówno w 30.

tygodniu terapii (średni wzrost w skali z-score wyniósł 0,3; $p < 0,001$), jak i w 54. tygodniu terapii (średni wzrost w skali z-score wyniósł 0,5; $p < 0,001$) [18].

Terapia podtrzymująca infliksymabem była również związana z bardzo dużym wzrostem osoczowego poziomu kostnej frakcji fosfatazy alkalicznej (ang. *bone-specific alkaline phosphatase*; BSAP) oraz N-terminalnego propeptydu kolagenu typu I (ang. *N-terminal propeptide of type 1 collagen*; P1NP). Wyniki te oznaczają zahamowanie negatywnych efektów jakie czynniki martwicy nowotworu typu alfa wywierają na osteoblasty. Wzrost poziomu analizowanych markerów tworzenia kości obserwowany podczas leczenia podtrzymującego infliksymabem wskazuje, że terapia ta przyczynia się do zwiększenia wymiaru długościowego kości pacjentów pediatrycznych z chorobą Crohna [20].

5.2.1.6. ZMIANA SCHEMATU LECZENIA

Pacjenci, u których nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie (po wcześniejszej jego skuteczności), mieli możliwość jednokrotnej w trakcie trwania badania zmiany na schemat częstszych podań lub wyższej dawki leku. Jeśli utrata odpowiedzi na leczenie nastąpiła w okresie czasu krótszym niż 8 tygodni od ostatniego podania leku chorzy mogli przejść do grupy przyjmującej infliksymab w dawce 10 mg/kg podawany co 8 tygodni. Chorzy z grupy przyjmującej lek co 12 tygodni przechodzili do jego stosowania co 8 tygodni w dawce 5 mg/kg jeśli utrata odpowiedzi na leczenie nastąpiła pomiędzy 8. a 12. tygodniem od ostatniego podania infliksymabu. Utrata odpowiedzi na leczenie była definiowana jako: (1) wzrost wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wyniku referencyjnego uzyskanego w 10. tygodniu, w czasie kolejnych 2 wizyt, (2) całkowity wynik wskaźnika PCDAI powyżej 30 punktów podczas jakiegokolwiek wizyty.

Spośród 35 chorych, którzy zmienili schemat leczenia, u 32 możliwa była ocena jego skuteczności. Ponowną odpowiedź na leczenie uzyskano u 24 chorych (75%) – 55,6% chorych leczonych dawką 10 mg/kg co 8 tygodni (wcześniej lek podawano w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni) oraz 82,6% chorych, leczonych wcześniej infliksymabem w dawce 5 mg/kg co 12 tygodni, którzy rozpoczęli następnie terapię podtrzymującą co 8 tygodni w dawce: 10 mg/kg (92,3%) lub 5 mg/kg (70,0%) [18].

5.2.1.7. OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA W POPULACJI PACJENTÓW Z CHOROBA OKOŁOODBYTNICZĄ

Do fazy randomizowanej badania o akronimie REACH włączono 22 pacjentów z chorobą okołoodbytniczą w momencie rozpoczęcia badania. Wobec tych chorych, zastosowano ocenę w podskali PCDAI dotyczącej zmian okołoodbytniczych. Wynik 0 otrzymywali chorzy bez zmian okołoodbytniczych lub w dniach bezobjawowych, 5 punktów chorzy z 1-2 łagodnymi przetokami, niewielkim drenażem i brakiem tkliwości, 10 punktów pacjenci z aktywnymi przetokami, drenażem,

tłkliwością lub ropniem. W przypadku braku jednoznacznego spełnienia powyższych kryteriów, decyzję o ocenie nasilenia choroby podejmował lekarz. Częściowa odpowiedź była definiowana jako spadek początkowego wyniku w podskali zmian okołoodbytnicznych PCDAI z 10 punktów do 5 punktów, całkowita odpowiedź jako spadek początkowego wyniku z 5 lub 10 punktów do wyniku 0 [19].

Terapia indukcyjna

W 2. tygodniu leczenia infliksymabem w dawce 5 mg/kg, 9/22 (40,9%) chorych osiągnęło odpowiedź na leczenie [4 (18,2%) chorych częściową odpowiedź, 5 (22,7%) chorych całkowitą odpowiedź]. W 6. tygodniu odpowiedź osiągnęło 16 (72,7%) chorych - 3 (13,6%) odpowiedź częściową i 13 (59,1%) odpowiedź całkowitą. W 10. tygodniu odpowiedź osiągnęło 16 (72,7%) chorych - 2 (9,1%) odpowiedź częściową i 14 (63,6%) odpowiedź całkowitą [19].

Terapia podtrzymująca

W 30 tygodniu odpowiedź osiągnęło 15 (68,2%) chorych - 2 (9,1%) odpowiedź częściową i 13 (59,1%) odpowiedź całkowitą. W 54 tygodniu odpowiedź osiągnęło 16 (72,7%) chorych - 1 (4,5%) odpowiedź częściową i 15 (68,2%) odpowiedź całkowitą [19].

Leczenie infliksymabem nie zapobiegało wystąpieniu zmian okołoodbytnicznych – u 9 chorych w trakcie terapii wystąpiły takie objawy. U trzech z tych chorych występowały ropnie okołoodbytniczne w historii choroby [19].

Podsumowując, około 70% pacjentów pediatrycznych ze zmianami okołoodbytnicznymi w przebiegu choroby Crohna, uzyskało odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania standardowej terapii indukcyjnej, z kontynuacją terapii w schemacie podawania leku co 8 tygodni przez następny rok [19].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Z uwagi na brak wybranego komparatora (placebo) w badaniu o akronimie REACH, poniżej przedstawiono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla: wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (leczonych infliksymabem zarówno w ramach indukcji jak i podtrzymania), jak również wyniki w grupach do których zrandomizowano pacjentów podczas leczenia podtrzymującego (infliksymab w dawce 5 mg/kg podawany co 8 lub 12 tygodni), nie przeprowadzając jednak oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami [18].

Wyniki dla oceny bezpieczeństwa raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie (średni okres obserwacji wynosił: 51,5 tygodnia u chorych przyjmujących lek co 8 tygodni, 49,6

tygodni u pacjentów przyjmujących infliksymab co 12 tygodni i 47,2 tygodnia u wszystkich chorych włączonych do badania [18].

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii indukcyjnej i podtrzymującej u dzieci.

| Punkt końcowy | Ref. | Terapia podtrzymująca | | Terapia indukcyjna |
|---|------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| | | Infliksymab w dawce 5 mg/kg | | Wszyscy pacjenci n (%); N= 112 |
| | | podawany co 8 tygodni n (%); N=53 | podawany co 12 tygodni n (%); N=50 | |
| Populacja ogólna | | | | |
| Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane | [18] | 51 (96,2) | 46 (92,0) | 106 (94,6) |
| Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych | | 2 (3,8)** | 4 (8,0)^ ^ | 12 (10,7) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane* | | 8 (15,1) | 7 (14,0) | 22 (19,6) |
| Infekcje | | 39 (73,6) | 19 (38,0) | 61 (54,5) |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | | 19 (35,8) | 16 (32,0) | bd |
| Ciężkie infekcje^ | | 3 (5,7) | 4 (8,0) | 9 (8,0) |
| Anemia | | 6 (11,3) | 5 (10,0) | bd |
| Zwężenie jelita | | 1 (1,9) | 0 (0,0) | 3 (2,7) |
| Reakcja na wlew# | | 9 (17,0) | 9 (18,0) | 19 (17,0) |
| Zapalenie płuc | | 2 (3,8) | 1 (2,0) | 3 (2,7) |
| Infekcja <i>Herpes zoster</i> | | 2 (3,8) | 0 (0,0) | 2 (1,8) |
| Populacja ze zmianami okołodobytniczymi w momencie rozpoczęcia leczenia (N=22) | | | | |
| Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane | [19] | bd | bd | 22 (95,7) |
| Infekcje | | bd | bd | 16 (69,6) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | bd | bd | 1 (4,5) |

*Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane u pacjentów zrandomizowanych dotyczyły zdarzeń żołądkowo-jelitowych, w tym pogorszenia choroby Crohna u 7 pacjentów i ropni u 2 pacjentów. ^ ^Ciężkie infekcje obejmowały sepsę i gorączkę u 2 pacjentów niezrandomizowanych w 10 tygodniu; zapalenie okrężnicy, zapalenie płuc i czyrączność /zapalenie gruczołów lub węzłów chłonnych/ ropień u 3 pacjentów otrzymujących infliksymab co 8 tygodni; oraz ropień, ból brzucha /gorączka / wymioty, pogorszenie choroby Crohna i zapalenie jelit u 4 pacjentów otrzymujących leczenie co 12 tygodni. # Reakcję na wlew definiowano jako jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w trakcie lub w 1. godzinę od infuzji. Reakcje na wlew występujące u 2 lub więcej pacjentów obejmowały: zaczerwienienie (8 pacjentów); infiltrację w miejscu podania i duszność (każde u 4 pacjentów); i pocenie się, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej, wymioty, niedociśnienie i parestezje (każde u 2 pacjentów).**Dwóch pacjentów przerwało podawanie infliksymabu co 8 tygodni z powodu nasilenia się choroby Crohna u 1. pacjenta i zakażenia bakteryjnego u drugiego.^ ^Czterech pacjentów przerwało podawanie infliksymabu co 12 tygodni z powodu niedrożności jelitowej (2 pacjentów), pogorszenia choroby Crohna (trzeci pacjent) i pogorszenia choroby Crohna /zapalenia jelit (czwarty pacjent).

Profil bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w populacji pediatrycznej był co najmniej tak samo dobry jak w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Spektrum występujących zdarzeń niepożądanych było podobne, a większość z nich występowała z mniejszą lub podobną częstością, jedynie ryzyko infekcji było wyższe u dzieci niż u chorych dorosłych [18].

Podczas badania o akronimie REACH nie raportowano: zgonów, nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych centralnego układu nerwowego, zapalenia nerwu wzrokowego, drgawek,

możliwych opóźnionych reakcji nadwrażliwości, czy objawów przypominających chorobę posurowiczą. U 2 chorych wystąpiła prawdopodobna reakcja anafilaktyczna [18].

Występowanie przeciwciał skierowanych przeciw infliksymabowi potwierdzono u 3 z 105 chorych (2,9%), u których przeprowadzono takie badanie [18].

U 3 (6%) chorych przyjmujących lek co 12 tygodni wystąpiło znaczące podniesienie poziomu aminotransferazy alaninowej (definiowane jako co najmniej 100% wzrost względem wartości początkowej i wartość wynosząca co najmniej 150 jednostek/l), w czasie dalszego leczenia obserwowano spadek tego parametru do wartości prawidłowych. Podobnie, znaczący wzrost poziomu całkowitej bilirubiny, obserwowany u jednego chorego, powrócił do wartości prawidłowych w czasie dalszego leczenia [18].

5.3. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Pacjenci, którzy ukończyli 46. tydzień leczenia w ramach badania o akronimie REACH [18]-[22] i którzy, w ocenie lekarza mogli odnieść dalsze korzyści z terapii infliksymabem, mieli opcję włączenia do otwartej, długoterminowej fazy badania, trwającej do 3 lat [21]. Ponieważ, zgodnie z programem lekowym terapia podtrzymująca może trwać do 24 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej [395], zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej wyników dotyczących długoterminowego leczenia infliksymabem [21].

5.3.1. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Do długoterminowej fazy badania o akronimie REACH [21] włączono 60 pacjentów, którzy ukończyli 46. tydzień leczenia w ramach randomizowanej fazy badania (również chorych, którzy zmienili schemat leczenia podczas fazy RCT). Chorzy otrzymywali kontynuację leczenia otrzymywanego w 46. tygodniu fazy RCT: infliksymab w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni otrzymywało 33 chorych, infliksymab w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni 15 pacjentów, natomiast infliksymab w dawce 5 mg/kg co 12 tygodni 12 chorych. Chorzy, którzy utracili odpowiedź na leczenie w fazie otwartej mogli zmienić schemat leczenia zgodnie z algorytmem opisanym w badaniu REACH (przedstawionym w rozdziale 5.2.). Jedynie u chorych przyjmujących infliksymab w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni nie były możliwe zmiany schematu dawkowania. Pacjenci otrzymywali leczenie do ukończenia 3 lat udziału w badaniu lub do

momentu, w którym infliksymab uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu u pacjentów pediatrycznych w danym kraju. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych włączonych do fazy otwartej, ocenę bezpieczeństwa u chorych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Chorych analizowano zgodnie z leczeniem otrzymywanym na początku fazy otwartej [21].

W badaniu przeprowadzono również 2 analizy wrażliwości - analizę ITT oraz zmodyfikowaną analizę ITT (mITT). W analizie ITT, chorzy, którzy zakończyli leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych byli traktowani jako chorzy z średnim (umiarkowanym) do poważnego (ciężkiego) nasileniem choroby lub niebędący w dobrym lub bardzo dobrym stanie zdrowia w okresie ostatnich 2 tygodni od ostatniej wizyty, natomiast wyniki chorych którzy zakończyli udział w badaniu z jakichkolwiek innych przyczyn były analizowane zgodnie z metodą LOCF³ (ang. *last observation carried forward*). W zmodyfikowanej analizie ITT (mITT), dane pacjentów którzy zakończyli leczenie z powodu przerwania badania w ich kraju były cenzorowane według wyników uzyskanych podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

5.3.1.1. OGÓLNA OCENA STANU ZDROWIA

Ogólna ocena stanu zdrowia w ostatnich 2 tygodniach była przeprowadzana przez pacjenta oraz rodzica/opiekuna w 5-punktowej skali, gdzie wartość 1 oznaczała bardzo dobre zdrowie, 2 - dobre zdrowie, 3 - niezbyt dobry stan zdrowia, 4 - zły stan zdrowia, 5 - bardzo zły stan zdrowia. Lekarze dokonywali oceny stanu zdrowia chorych w 4-punktowej skali, gdzie: wartość 1 oznaczała brak objawów choroby, 2 - łagodne nasilenie choroby, 3 – średnie (umiarkowane) nasilenie choroby, 4 – poważne (ciężkie) nasilenie choroby [21].

Tabela 38. Ogólna ocena stanu zdrowia podczas długoterminowego leczenia infliksymabem w populacji pediatrycznej.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji | Analiza główna* n/N (%) | Analizy wrażliwości# | |
|---|------|--------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|
| | | | | ITT n/N (%) | mITT n/N (%) |
| Ogólna ocena zdrowia w ocenie lekarza | | | | | |
| Brak objawów choroby | [21] | wartość początkowa | 34/60 (57) | 34/60 (57) | 34/60 (57) |
| | | 1. rok | 35/48 (73) | 38/60 (63) | 38/60 (63) |
| | | 2 rok | 26/35 (74) | 39/60 (65) | 33/53 (62) |
| | | 3 rok | 4/5 (80) | 38/60 (63) | 13/26 (50) |
| Łagodne nasilenie choroby | [21] | wartość początkowa | 18/60 (30) | 18/60 (30) | 18/60 (30) |
| | | 1. rok | 12/48 (25) | 18/60 (30) | 18/60 (30) |
| | | 2 rok | 7/35 (20) | 15/60 (25) | 14/53 (26) |
| | | 3 rok | 1/5 (20) | 17/60 (28) | 9/26 (35) |
| Ogólna ocena zdrowia w ocenie pacjenta | | | | | |

³ Technika analizy wykorzystująca ostatni dostępny punkt danych dla kolejnych punktów czasowych, w których tych danych brakuje.

| Punkt końcowy | Ref. | Okres obserwacji | Analiza główna* n/N (%) | Analizy wrażliwości# | | |
|---|--------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|------------|
| | | | | ITT n/N (%) | mITT n/N (%) | |
| Bardzo dobre zdrowie w ostatnich 2 tygodniach | [21] | wartość początkowa | 29/59 (49) | 30/60 (50) | 30/60 (50) | |
| | | 1. rok | 30/50 (60) | 32/60 (53) | 32/60 (53) | |
| | | 2 rok | 22/35 (63) | 33/60 (55) | 28/53 (53) | |
| | | 3 rok | 4/5 (80) | 37/60 (62) | 12/26 (46) | |
| Dobre zdrowie w ostatnich 2 tygodniach | | wartość początkowa | 22/59 (37) | 22/60 (37) | 22/60 (37) | |
| | | 1. rok | 17/50 (34) | 22/60 (37) | 22/60 (37) | |
| | | 2 rok | 10/35 (29) | 19/60 (32) | 17/53 (32) | |
| | | 3 rok | 1/5 (20) | 16/60 (27) | 9/26 (35) | |
| Ogólna ocena zdrowia w ocenie rodzica/opiekuna | | | | | | |
| Bardzo dobre zdrowie w ostatnich 2 tygodniach | | [21] | wartość początkowa | 30/60 (50) | 30/60 (50) | 30/60 (50) |
| | 1. rok | | 31/49 (63) | 34/60 (57) | 34/60 (57) | |
| | 2 rok | | 23/33 (70) | 38/60 (63) | 32/53 (60) | |
| | 3 rok | | 4/5 (80) | 41/60 (68) | 13/26 (50) | |
| Dobre zdrowie w ostatnich 2 tygodniach | wartość początkowa | | 22/60 (37) | 22/60 (37) | 22/60 (37) | |
| | 1. rok | | 15/49 (31) | 18/60 (30) | 18/60 (30) | |
| | 2 rok | | 7/33 (21) | 12/60 (20) | 11/53 (21) | |
| | 3 rok | | 1/5 (20) | 11/60 (18) | 6/26 (23) | |

*Analiza obejmowała obserwowane wyniki. #W analizie ITT, chorzy, którzy zakończyli leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych byli traktowani jako chorzy z średnim (umiarkowanym) do poważnego (ciężkiego) nasileniem choroby lub niebędący w dobrym lub bardzo dobrym stanie zdrowia w okresie ostatnich 2 tygodni od ostatniej wizyty, natomiast wyniki chorych którzy zakończyli udział w badaniu z jakichkolwiek innych przyczyn były analizowane zgodnie z metodą LOCF (ang. *last observation carried forward*). W zmodyfikowanej analizie ITT (mITT), dane pacjentów którzy zakończyli leczenie z powodu przerwania badania w ich kraju były cenzorowane według wyników uzyskanych podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Wyniki analizy głównej wskazują, że korzyści kliniczne z przedłużonego zastosowania infliksymabu utrzymywały się do 2. dodatkowych lat terapii. Około 80% pacjentów nie wykazywało objawów choroby lub były one łagodne w ocenie lekarza, a ogólny stan zdrowia był przez pacjentów i ich rodziców/opiekunów oceniany jako bardzo dobry lub dobry. Spośród 8 pacjentów poddanych obserwacji w 3. roku badania, dane dostępne były dla 5 chorych, u których lekarze nie raportowali objawów choroby lub były one łagodne, a ogólny stan zdrowia był przez pacjentów i ich rodziców/opiekunów oceniany jako bardzo dobry lub dobry [21].

W analizie ITT, odsetek pacjentów bez objawów choroby lub z łagodnym nasileniem choroby w ocenie lekarza oraz z dobrym lub bardzo dobrym stanem zdrowia w ocenie pacjentów i ich rodziców/opiekunów mieścił się w zakresie 83,3%-93,3% do 3. roku obserwacji [21].

5.3.1.2. OCENA WYSOKOŚCI CIAŁA

W otwartej fazie badania uczestniczyło 20 pacjentów, u których wiek szkieletowy był opóźniony o co najmniej 1 rok w momencie włączania do badania o akronimie REACH (oceny dokonywano w kościach nadgarstka). W trakcie kontynuacji leczenia infliksymabem obserwowano dalszą poprawę wysokości ciała względem wartości z początku badania REACH, ocenianą w skali z-score, która wyniosła 0,82

(N=15), 1,01 (N=10) i 1,56 (N=4) odpowiednio na zakończenie 1., 2. i 3. roku leczenia infliksymabem [21].

5.3.2. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Z uwagi na brak wybranego komparatora (placebo) w badaniu dotyczącym długoterminowej oceny efektywności infliksymabu, będącym kontynuacją badania o akronimie REACH, poniżej przedstawiono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa z uwzględnieniem stosowanego schematu leczenia, nie przeprowadzając jednak oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami [21].

Wyniki dla oceny bezpieczeństwa raportowano dla średniego okresu obserwacji wynoszącego: 97,2 tygodnia w grupie przyjmującej lek w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni; 99,5 tygodnia w grupie przyjmującej lek w dawce 5 mg/kg co 12 tygodni; 80,0 tygodnia w grupie przyjmującej lek w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni oraz 93,4 tygodnia w grupie wszystkich analizowanych chorych [21].

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa podczas długoterminowego leczenia infliksymabem w populacji pediatrycznej.

| Punkt końcowy | | Ref. | Infliksymab w dawce 5 mg/kg | | Infliksymab w dawce 10 mg/kg | Wszyscy pacjenci n (%); N=60 |
|---|---|------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | | | podawany co 8 tygodni n (%); N=33 | podawany co 12 tygodni n (%); N=12 | podawany co 8 tygodni n (%); N=15 | |
| Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane | | | 30 (90,9) | 11 (91,7) | 13 (86,7) | 54 (90,0) |
| Infekcje | ogółem | | 28 (84,8) | 9 (75,0) | 9 (60,0) | 46 (76,7) |
| | górnych dróg oddechowych | | 13 (39,4) | 7 (58,3) | 2 (13,3) | 22 (36,7) |
| | zapalenie gardła | | 14 (42,4) | 2 (16,7) | 2 (13,3) | 18 (30,0) |
| | zapalenie oskrzeli | | 0 (0,0) | 2 (16,7) | 2 (13,3) | 4 (6,7) |
| | zapalenie płuc | | 1 (3,0) | 0 (0,0) | 1 (6,7) | 2 (3,3) |
| Reakcja na wlew | | | 5 (15,2) | 3 (25,0) | 6 (40,0) | 14 (23,3) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | 11 (33,3) | 4 (33,3) | 5 (33,3) | 20 (33,3) |
| Ciężkie infekcje | ogółem | [21] | 3 (9,1) | 0 (0,0) | 3 (20,0) | 6 (10,0) |
| | ropień | | 2 (6,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (3,3) |
| | infekcje górnych dróg oddechowych | | 1 (3,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,7) |
| | zapalenie wyrostka robaczkowego | | 1 (3,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,7) |
| | zapalenie płuc | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (6,7) | 1 (1,7) |
| | zapalenie żołądka i jelit | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (6,7) | 1 (1,7) |
| | rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (6,7) | 1 (1,7) |
| | infekcja bakteryjna | | 1 (3,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,7) |

Do zdarzeń niepożądanych, występujących najczęściej podczas długoterminowego stosowania infliksymabu w populacji pediatrycznej należały infekcje górnych dróg oddechowych. U 10% chorych raportowano ciężkie infekcje [21].

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi oraz ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi był porównywalny w 3 grupach wyodrębnionych ze względu na odmienny schemat dawkowania infliksymabu [21].

Podczas otwartej fazy badania nie raportowano ciężkich reakcji na wlew, prawdopodobnych opóźnionych reakcji nadwrażliwości, reakcji anafilaktycznych lub przerwania leczenia z powodu reakcji na wlew. Nie raportowano również nowych chorób autoimmunologicznych [21].

Spośród 42 chorych, u których możliwa była ocena wytworzenia przeciwciał, u 2 chorych (4,8%) wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi [21].

6. BADANIE RCT NIE SPEŁNIAJĄCE KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ CZĘŚCI ANALIZY ORAZ BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADANIA RCT NIE SPEŁNIAJĄCEGO KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ CZĘŚCI ANALIZY ORAZ BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Odszukano jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie SONIC [23]-[28], w którym dorosłych pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość wskaźnika CDAI w zakresie 220-450 punktów), którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, ale u których nie stosowano dotychczas leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu), przydzielono losowo do trzech grup otrzymujących: infuzje infliksymabu + doustnie placebo; doustnie azatioprynę + infuzje placebo lub terapię skojarzoną infliksymabem i azatiopryną, podawanymi do 50 tygodni. Badanie SONIC umożliwiło przeprowadzenie bezpośredniego porównania pomiędzy infliksymabem i placebo w populacji pacjentów stosujących azatioprynę. Badanie to nie spełniało kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej (przyczyny opisano w rozdziale 5), w związku z czym zostało opisane w aneksie (rozd. 14.6).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 38 badań o niższej wiarygodności (nierandomizowane, bez grupy kontrolnej) opisanych w 43 referencjach:

- w których analizowano tylko pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość PDAI ≥ 31 punktów lub wartość CDAI > 220 punktów) [29]-[54]:

- o badania prospektywne eksperymentalne [29], [30], [31], [32]-[33], [34], [35]-[36], [37], [38], [39], [40], [41], [42]-[43], [44]-[45], [46], [47],
- o badania prospektywne opisowe [48], [49],
- o badania retrospektywne [50], [51], [52], [53], [54],
- badania do których włączono również niewielki odsetek chorych z mniejszą aktywnością choroby (wartość PCDAI <31 punktów lub wartość CDAI <220 punktów) [55]-[71]:
 - o badania prospektywne eksperymentalne [55], [56], [57], [58], [59], [60]-[61], [62], [63], [64], [65],
 - o badania prospektywne opisowe [66], [67],
 - o badania retrospektywne [68], [69], [70], [71],

dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADANIA RCT NIE SPEŁNIAJĄCEGO KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ CZĘŚCI ANALIZY ORAZ BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

Wyniki badania RCT o akronimie SONIC [23]-[28], które nie spełniło kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej (przyczyny opisano w rozdziale 5), wskazują, że stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo u chorych stosujących azatioprynę w terapii choroby Crohna, wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania:

- remisji choroby bez stosowania kortykosteroidów (remisja choroby u pacjentów, którzy nie otrzymywali budesonidu w dawce dobowej większej niż 6 mg lub systemowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 tygodnie),
- remisji choroby (wartość wskaźnika CDAI < 150 punktów),
- 70-punktowej odpowiedzi na leczenie (redukcja początkowej wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów),
- 100-punktowej odpowiedzi na leczenie (redukcja początkowej wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów),

zarówno po 26. tygodniach leczenia, jak również po 50. tygodniach leczenia (istotności statystycznej nie wykazano tylko w odniesieniu do 70-punktowej odpowiedzi na leczenie w 50. tygodniu).

Zarówno w 26. jak i 50. tygodniu raportowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IBDQ, w grupie leczonej infliksymabem względem placebo. Raportowano również istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa zagojenia się śluzówki jelita w grupie leczonej infliksymabem względem placebo, w 26. tygodniu badania.

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że zastosowanie infliksymabu względem placebo prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia wymiotów i jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, pozostałe analizowane punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

Podsumowując wyniki badania o akronimie SONIC wskazują, że u pacjentów stosujących azatioprynę, zastosowanie infliksymabu względem placebo, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Badania w których analizowano tylko pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość PCDAI ≥ 31 punktów lub wartość CDAI > 220 punktów) [29]-[54] wykazały, że już pojedyncza infuzja infliksymabu prowadzi do znacznego spadku wartości wskaźnika CDAI lub PCDAI u większości pacjentów oraz do uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji u wysokiego odsetka chorych. Wyniki badań przeprowadzonych w polskiej populacji pediatrycznej z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu średnio ciężkim do ciężkiego, potwierdzają efektywność kliniczną infliksymabu - u 72% - 86% chorych raportowano odpowiedź na leczenie, a u 33% - 67% remisję choroby w wyniku zastosowania terapii indukcyjnej [29], [30]. Wykazano również korzystny wpływ terapii indukcyjnej infliksymabem na gojenie się śluzówki jelita [50] oraz poprawę wskaźnika BMI w populacji pediatrycznej [29].

Jednokrotne podanie infliksymabu w analizowanej populacji chorych pediatrycznych i dorosłych skutkowało wystąpieniem remisji u wysokiego odsetka pacjentów [31], [32]-[33], [35]-[36], jednak bez dalszych dawek infliksymabu, obserwowany efekt był krótkotrwały u części chorych [31], [32]-[33], [51]. Zastosowanie kolejnych dawek infliksymabu, a w szczególności terapii podtrzymującej, prowadzi do utrzymania korzyści klinicznych uzyskanych po jednokrotnym podaniu leku [37], [38]. Leczenie podtrzymujące w populacji pediatrycznej pozwala utrzymać remisję choroby i odwrócić zaburzenia wzrostu obserwowane u dzieci w chorobie Crohna [37], [53].

Wyniki dwóch badań opisowych, w których podano dane dla poszczególnych chorych wskazują, że infliksymab jest skuteczny w leczeniu poszczególnych pacjentów z początkową wartością wskaźnika CDAI w zakresie 220-300 punktów, a więc we wnioskowanej populacji dorosłych chorych z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna [48], [49].

Stosowanie infliksymabu pozwala na zaprzestanie terapii korynkosteroidami u dużego odsetka chorych, szczególnie pacjentów pediatrycznych [32]-[33], [37], [51], [53]. Wyższa skuteczność leczenia infliksymabem obserwowana jest u pacjentów z tzw. wczesną chorobą trwającą poniżej 2 lat od diagnozy do rozpoczęcia leczenia [32]-[33]. Terapia infliksymabem wpływa korzystnie na poprawę jakości życia chorych ocenianą według kwestionariusza IBDQ [34], [52]. U pacjentów leczonych infliksymabem raportowano również spadek markerów stanu zapalnego [29], [30], [37], [39], gojenie śluzówki jelit [29], [37] oraz poprawę w zakresie zmniejszenia bólu/zapalenia stawów u pacjentów z chorobą Crohna [35]-[36]. Profil bezpieczeństwa zastosowanego leczenia był korzystny w populacji pediatrycznej [29], [30], [37], [51], [53] i u chorych dorosłych [39], [46], [52], [54].

Badania obejmujące szerszą populację chorych, do której włączono też pewien odsetek pacjentów z mniejszym nasileniem choroby (wartość PDAI <31 punktów lub wartość CDAI <220 punktów) [55]-[71], potwierdzają wysoką skuteczność leczenia i dobry profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego w populacji pediatrycznej [56], [57], [58] (w tym polskiej populacji pediatrycznej [55]) oraz w grupie dorosłych chorych [59], [62], [66], [68], [69], nieodpowiadających na konwencjonalną terapię. Oprócz zmniejszenia nasilenia objawów choroby w wyniku zastosowanego leczenia raportowano poprawę jakości życia ocenianą w kwestionariuszu IMPACT-III [57], zmniejszenie odsetka pacjentów stosujących korynkosteroidy [60]-[61], [62], [63], [65], [67], [69] i poprawę parametrów wzrostu chorych pediatrycznych [60]-[61]. Stosowanie infliksymabu prowadziło również do ustąpienia objawów pozajelitowych choroby Crohna (skórnych i ocznych) [63]. Wykazano, że szybkie (w przeciągu kilku miesięcy od diagnozy) wprowadzenie leczenia infliksymabem u pacjentów z chorobą Crohna prowadzi do uzyskania wysokiej skuteczności leczenia [64], [71]. Wyniki długoterminowego badania wskazują, że leczenie podtrzymujące infliksymabem jest bardzo skuteczne i pozwala na utrzymanie poprawy klinicznej w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła prawie 5 lat, jak również wiąże się ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa konieczności hospitalizacji i interwencji chirurgicznej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [66]. Ogólny profil bezpieczeństwa infliksymabu był korzystny, jednak należy monitorować pacjentów pod względem rzadkich, nietypowych zdarzeń niepożądanych, jak na przykład występowanie aktywnej gruźlicy u chorych leczonych infliksymabem [68].

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność leczenia infliksymabem pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna i wskazują, że chorzy, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie powinni być poddani terapii podtrzymującej. Pacjenci leczeni infliksymabem raportują znaczące zmniejszenie nasilenia choroby, możliwość zaprzestania terapii korynkosteroidami i poprawę jakości życia. Stosowanie leku jest dobrze tolerowane zarówno przez pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa infliksymabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima[®] [77]

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane z danych z badań klinicznych leku oraz od momentu wprowadzenia do obrotu, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często

($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 40. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymbabu [77].

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|--|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes). |
| | Często | Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień). |
| | Niezbyt często | Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza). |
| | Rzadko | Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza) oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. |
| Częstość nieznana | Zakażenie przełomowe po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymbab)*. | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Rzadko | Chłoniak, chłoniak nieziarnicy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy. |
| | Częstość nieznana | Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla. |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Często | Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. |
| | Niezbyt często | Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza. |
| | Rzadko | Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymbab), zakrzepowa płamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna płamica małopłytkowa. |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Często | Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego. |
| | Niezbyt często | Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowicza. |
| | Rzadko | Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna. |
| Zaburzenia psychiczne | Często | Depresja, bezsenność. |
| | Niezbyt często | Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość. |
| | Rzadko | Apatia. |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Ból głowy. |
| | Często | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja. |
| | Niezbyt często | Napad padaczkowy, neuropatia. |
| | Rzadko | Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa). |
| Zaburzenia oka | Często | Zapalenie spojówek. |
| | Niezbyt często | Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień. |
| | Rzadko | Wewnętrzne zapalenie oka. |
| | Częstość nieznana | Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji. |
| Zaburzenia serca | Często | Tachykardia, kołatania serca. |
| | Niezbyt często | Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia. |
| | Rzadko | Sinica, wysięk osierdziowy. |
| | Częstość nieznana | Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego. |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy. |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|-----------------------|---|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Niezbyt często | Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki. |
| | Rzadko | Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń. |
| | Bardzo często | Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok. |
| | Często | Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa. |
| | Niezbyt często | Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy. |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Rzadko | Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc). |
| | Bardzo często | Bóle brzucha, nudności. |
| | Często | Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie. |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Niezbyt często | Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg. |
| | Często | Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz. |
| | Niezbyt często | Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego. |
| | Rzadko | Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką. |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Częstość nieznana | Niewydolność wątroby. |
| | Często | Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie. |
| | Niezbyt często | Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry. |
| | Rzadko | Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność. |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Częstość nieznana | Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego. |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców. |
| | Często | Zakażenie układu moczowego. |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Niezbyt często | Odmiedniczkowe zapalenie nerek. |
| | Niezbyt często | Zapalenie pochwy. |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Reakcje związane z infuzją, ból. |
| | Często | Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk. |
| | Niezbyt często | Zaburzenia procesów gojenia. |
| | Rzadko | Zmiany ziarninikowe. |
| Badania diagnostyczne | Niezbyt często | Dodatnie autoprzeciwiła. |
| | Rzadko | Nieprawidłowy układ dopełniacza. |

w tym gruźlica bydłęca (rozsiane zakażenie BCG).

Objawy związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją zdefiniowano w badaniach klinicznych jako każde zdarzenie niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 1 godziny po infuzji. W badaniach klinicznych III fazy, u około 18% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 5% pacjentów otrzymującymi placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Reakcja poinfuzyjna wystąpiła u większej liczby pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w monoterapii niż u pacjentów przyjmujących infliksymab jednocześnie z lekami immunomodulującymi. Zaprzestano leczenia u około 3% pacjentów z powodu działań związanych z infuzją. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów w wyniku wdrożenia odpowiedniego leczenia lub samoistnie. W grupie leczonej infliksymabem, w której reakcja poinfuzyjna

wystąpiła w fazie indukcji (do 6 tygodnia), w okresie leczenia podtrzymującego (od 7 do 54 tygodnia) reakcja poinfuzyjna wystąpiła u 27% pacjentów. W grupie, w której w fazie indukcji nie wystąpiła reakcja poinfuzyjna, w okresie leczenia podtrzymującego wystąpiła ona u 9% pacjentów. W badaniu klinicznym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (ASPIRE), czas trwania pierwszych trzech wlewów miał wynosić 2 godziny. U pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie reakcje poinfuzyjne, czas trwania kolejnych wlewów mógł być skrócony do nie mniej niż 40 minut. W tym badaniu klinicznym, 66% pacjentów (687 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 90 minut lub krócej, a 44% pacjentów (454 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania -60 minut lub krócej. Wśród pacjentów leczonych infliksymabem, którzy otrzymali przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15% pacjentów a ciężkie reakcje związane z infuzją u 0,4% pacjentów. W badaniu klinicznym SONIC z udziałem pacjentów z chorobą Crohna reakcje związane z infuzją wystąpiły u 16,6% (27/163) pacjentów przyjmujących infliksymab w monoterapii, u 5% (9/179) pacjentów przyjmujących infliksymab w skojarzeniu z AZA oraz u 5,6% (9/161) pacjentów przyjmujących AZA w monoterapii. Jedna ciężka reakcja związana z infuzją (< 1%) wystąpiła u pacjenta przyjmującego infliksymab w monoterapii. Z doświadczenia po wprowadzeniu infliksymabu na rynek wiadomo że z jego podawaniem związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek. Obserwowano przypadki przemijającej utraty wzroku występujące w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji infliksymabu. Obserwowano również przypadki (niektóre ze skutkiem śmiertelnym) niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. Niektóre z nich występowały w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu.

Reakcje na wlew po ponownym podaniu infliksymabu

Przeprowadzono badanie kliniczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu w porównaniu z ponownym leczeniem według schematu indukcyjnego (maksymalnie cztery wlewy w tygodniu zerowym, 2., 6. i 14.) po rzucie choroby. Pacjenci nie otrzymywali równolegle żadnych leków immunosupresyjnych. Poważne reakcje na wlew stwierdzono u 4% (8/219) pacjentów z grupy poddanej ponownemu leczeniu oraz u < 1% (1/222) pacjentów z grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu. Większość poważnych reakcji na wlew miała miejsce podczas drugiego wlewu w 2. tygodniu. Odstęp pomiędzy ostatnią dawką podtrzymującą a pierwszą dawką reindukcyjną wynosił od 35 do 231 dni. Objawy obejmowały między innymi duszność, pokrzywkę, obrzęk twarzy i niedociśnienie. We wszystkich przypadkach leczenie infliksymabem przerwano i (lub) zastosowano inne leczenie, uzyskując całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Nadwrażliwość typu późnego

W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. W badaniach dotyczących łuszczycy reakcje nadwrażliwości typu późnego występowały we wczesnym okresie leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały bóle mięśni i (lub) bóle stawów, z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów występował świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub warg, utrudnione połykanie, pokrzywka, bóle gardła i bóle głowy. Brak wystarczających danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości typu późnego po przerwie w stosowaniu infliksymabu dłuższej niż 1 rok. Jednakże ograniczone dane z badań klinicznych sugerują, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu. W trwającym rok badaniu klinicznym z powtarzanymi infuzjami u pacjentów z chorobą Crohna (badanie ACCENT I) częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą wynosiła 2,4%.

Immunogenność

U pacjentów, u których powstały przeciwciała przeciwko infliksymabowi, było większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u tych, którzy nie mieli przeciwciał (około 2-3 razy). Równoczesne zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się zmniejszać częstość reakcji związanych z infuzją. W badaniach klinicznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym infliksymabu w dawkach od 1 do 20 mg/kg, wykryto przeciwciała przeciwko infliksymabowi u 14% pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 24% pacjentów niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Wśród pacjentów z RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 8% leczonych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. sam lub w skojarzeniu z metotreksatem, obecność przeciwciał stwierdzono u 15% pacjentów (przeciwciała były obecne u 4% pacjentów otrzymujących metotreksat i u 26% pacjentów, którzy nie stosowali metotreksatu przed rozpoczęciem leczenia). U pacjentów z chorobą Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 3,3% pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u 13,3% pacjentów, którzy ich nie przyjmowali. Częstość występowania przeciwciał była 2-3 razy większa niż u pacjentów leczonych epizodycznie. Z powodu ograniczeń metody, negatywny wynik nie wykluczał obecności przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi. U pacjentów, u których oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko infliksymabowi, odnotowano zmniejszenie skuteczności leku. U pacjentów z łuszczycą, u których stosowano infliksymab w leczeniu podtrzymującym bez równoczesnego podawania immunomodulatorów, przeciwciała wobec infliksymabu powstały u około 28% pacjentów.

Zakażenia

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. W badaniach klinicznych 36% pacjentów leczonych infliksymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 25% pacjentów, którym podawano placebo. W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa u pacjentów leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych samym metotreksatem, szczególnie po podaniu dawek 6 mg/kg mc. lub większych. W spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek zakażenia są najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi. Niektóre z tych przypadków były śmiertelne. Prawie 50% opisanych zgonów związanych było z wystąpieniem zakażenia. Informowano o wystąpieniu śmiertelnych przypadków gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy o pozapłucnej lokalizacji.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych infliksymabu, w których leczono 5 780 pacjentów, obejmujących 5 494 pacjento-lat, stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 26 przypadków nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami, w porównaniu z brakiem chłoniaków i 1 przypadkiem nowotworu złośliwego, który nie był chłoniakiem, u 1 600 pacjentów w grupie placebo, obejmującej 941 pacjento-lat. W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych infliksymabu i obejmującej 6 234 pacjento-lat (3 210 pacjentów) stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami. Informowano o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek. W eksploracyjnym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych pacjentów leczono infliksymabem w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby Crohna. U dziewięciu z nich ujawniły się nowotwory, w tym 1 przypadek chłoniaka. Mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). Stwierdzono jeden przypadek nowotworu wśród 77 pacjentów grupy kontrolnej (mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%])). Większość nowotworów rozwinęła się w obrębie płuc lub głowy i szyi. Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Ponadto, w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono, przypadki chłoniaka T-komórkowego

wątroby i śledziona u pacjentów leczonych infliksymabem, Zdecydowana większość tych przypadków dotyczyła pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Większość z nich dotyczyła młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn.

Niewydolność serca

W II fazie badań oceniających wpływ infliksymabu na wystąpienie zastoinowej niewydolności serca (CHF - congestive heart failure) obserwowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem większą śmiertelność z powodu pogarszającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg mc. (tj. podwójna maksymalna zatwierdzona dawka). W tym badaniu 150 pacjentom z klasą III-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$) podano 3 infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze 101 pacjentów leczonych infliksymabem (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek stwierdzono przypadki pogorszenia niewydolności serca u pacjentów przyjmujących infliksymab, u których występowały lub nie czynniki precypitujące. Istnieją również doniesienia o nowych przypadkach niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby serca w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano łagodne lub średnio nasilone zwiększenie aktywności AlAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 5 razy niż górna granica normy (patrz Tabela 2). Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej AlAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby pacjentów otrzymujących infliksymab niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania infliksymabu w monoterapii, jak i w czasie stosowania w skojarzeniu z innymi związkami immunosupresyjnymi. W większości przypadków zaburzenia aktywności aminotransferaz były przemijające. Jednakże, u niewielkiej grupy pacjentów stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, nie mieli objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania infliksymabu albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego. Po wprowadzeniu na rynek, u pacjentów otrzymujących infliksymab, bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczk i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

Tabela 41. Stosunek ilościowy pacjentów ze zwiększoną aktywnością AIAT w badaniach klinicznych [77].

| Wskazania | Liczba pacjentów | | Średni czas obserwacji (tygodnie) | | ≥3 x górna granica normy | | ≥5 x górna granica normy | |
|--|------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | placebo | infliksymab | placebo | infliksymab | placebo | infliksymab | placebo | infliksymab |
| Reumatoidalne zapalenie stawów ¹ | 375 | 1 087 | 58,1 | 58,3 | 3,2% | 3,9% | 0,8% | 0,9% |
| Choroba Crohna ² | 324 | 1 034 | 53,7 | 54,0 | 2,2% | 4,9% | 0,0% | 1,5% |
| Choroba Crohna u dzieci | Nie dotyczy | 139 | Nie dotyczy | 53,0 | Nie dotyczy | 4,4% | Nie dotyczy | 1,5% |
| Wrzodziejące zapalenie jelita | 242 | 482 | 30,1 | 30,8 | 1,2% | 2,5% | 0,4% | 0,6% |
| Wrzodziejące zapalenie jelita u dzieci i młodzieży | Nie dotyczy | 60 | Nie dotyczy | 49,4 | Nie dotyczy | 6,7% | Nie dotyczy | 1,7% |
| Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa | 76 | 275 | 24,1 | 101,9 | 0,0% | 9,5% | 0,0% | 3,6% |
| Łuszczycza stawowa | 98 | 191 | 18,1 | 39,1 | 0,0% | 6,8% | 0,0% | 2,1% |
| Łuszczycza plackowata | 281 | 1 175 | 16,1 | 50,1 | 0,4% | 7,7% | 0,0% | 3,4% |

¹Pacjenci w grupie placebo otrzymywali metotreksat, natomiast pacjenci w grupie infliksymabu otrzymywali infliksymab i metotreksat.

² W 2 badaniach klinicznych III fazy dotyczących choroby Crohna, ACCENT I i ACCENT II, pacjenci w grupie placebo otrzymali dawkę początkową 5 mg/kg mc. infliksymabu na początku badania oraz placebo w fazie podtrzymującej. Pacjenci, którzy byli przydzieleni do grupy podtrzymującej placebo a następnie do infliksymabu, są uwzględnieni w grupie infliksymabu w analizie AIAT. W badaniu klinicznym fazy IIIb dotyczącym choroby Crohna, SONIC, oprócz infuzji z placebo infliksymabu pacjenci z grupy placebo przyjmowali również AZA 2,5 mg/kg mc./dobę jako czynną kontrolę.

³ Liczba pacjentów, u których badano AIAT.

⁴ Średni czas obserwacji na podstawie leczonych pacjentów.

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)/Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA)

W wyniku obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych u około połowy pacjentów leczonych infliksymabem, u których na początku leczenia nie wykryto ANA, stwierdzono obecność tych przeciwciał w trakcie leczenia, w porównaniu do około jednej piątej pacjentów z grupy placebo. Przeciwciała przeciw dwuniciowemu dsDNA stwierdzono u około 17% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. 57% pacjentów leczonych infliksymabem pozostało anty-ds DNA pozytywnych w czasie ostatniego oznaczenia. Jednakże doniesienia o występowaniu tocznia i zespołu toczniopodobnego nie zdarzają się często.

Dzieci i młodzież

Pacjenci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów

Infliksymab był oceniany w badaniu klinicznym obejmującym 120 pacjentów (zakres wieku 4-17 lat) z postacią aktywną młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów mimo stosowania metotreksatu. Pacjenci otrzymywali 3 lub 6 mg/kg mc. infliksymabu według schematu trzech dawek (odpowiednio w

tygodniu 0, 2, 6 lub 14, 16, 20), po którym zastosowano leczenie podtrzymujące co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 35% pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących 3 mg/kg mc. , w porównaniu z 17,5% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. W grupie otrzymującej infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. u 4 z 60 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją i u 3 pacjentów zaobserwowano możliwą reakcję anafilaktyczną (z czego 2 przypadki należały do ciężkich reakcji związanych z infuzją). W grupie otrzymującej 6 mg/kg mc., u 2 spośród 57 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją, z czego u jednego mogła mieć charakter reakcji anafilaktycznej.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 38% pacjentów otrzymujących 3 mg/kg mc. w porównaniu z 12% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. Miano przeciwciał było wyraźnie wyższe w przypadku stosowania 3 mg/kg mc. w porównaniu z 6 mg/kg mc.

Zakażenia

Zakażenia występowały u 68% (41/60) dzieci otrzymujących 3 mg/kg mc. w ciągu 52 tygodni, u 65% (37/57) dzieci otrzymujących infliksymab 6 mg/kg mc. w ciągu 38 tygodni i u 47% (28/60) dzieci otrzymujących placebo w ciągu 14 tygodni.

Dzieci i młodzież chore na chorobę Crohna

W badaniu klinicznym REACH stwierdzono częstsze występowanie niżej wymienionych zdarzeń niepożądanych u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna, niż u dorosłych: niedokrwistość (10,7%), krew w stolcu (9,7%), leukopenia (8,7%), zaczerwienienie twarzy (8,7%), zakażenie wirusowe (7,8%), neutropenia (6,8%), złamanie kości (6,8%), zakażenie bakteryjne (5,8%) i reakcja alergiczna dróg oddechowych (5,8%). Pozostałe uwagi szczególnie przedstawiono poniżej.

Reakcje związane z infuzją

W badaniu REACH, u 17,5% zrandomizowanych pacjentów wykazano jedną lub więcej reakcji związanych z infuzją. Nie stwierdzono ciężkich reakcji związanych z infuzją, a u 2 uczestników badania REACH wykazano niezaliczaną do ciężkich reakcję anafilaktyczną.

Immunogenność

U 3 (2,9%) badanych dzieci stwierdzono przeciwciała przeciw infliksymabowi.

Zakażenia

W badaniu klinicznym REACH zakażenia stwierdzono u 56,3% randomizowanych uczestników badania leczonych infliksymabem. Zakażenia stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 8 tygodni, niż u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 12 tygodni (odpowiednio 73,6% i 38,0%), natomiast ciężkie zakażenia stwierdzono u 3 pacjentów w grupie z odstępami 8-tygodniowymi oraz u 4 pacjentów w grupie z odstępami 12-tygodniowymi w leczeniu podtrzymującym.

Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami było zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie gardła, a najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem był ropień. Zgłoszono 3 przypadki zapalenia płuc (w tym 1 ciężki) i 2 przypadki półpaśca (obydwa nie były ciężkie).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72) oraz u dorosłych (ACT 1 i ACT 2) były na ogół takie same. Najczęściej występującymi w badaniu C0168T72 działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni.

Reakcje związane z infuzją dożylną

Ogółem u 8 (13,3%) spośród 60 leczonych pacjentów wystąpiła co najmniej jedna reakcja na wlew, przy czym 4 z 22 przypadków (18,2%) stwierdzono w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, a 3 z 23 przypadków (13,0%) stwierdzono w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Immunogenność

Do 54. tygodnia przeciwciała skierowane przeciwko infliksymabowi wykryto u 4 pacjentów (7,7%).

Zakażenia

W badaniu C0168T72 zakażenia zgłoszono u 31 (51,7%) spośród 60 leczonych pacjentów, a 22 uczestników (36,7%) wymagało zastosowania leków przeciwbakteryjnych podawanych drogą doustną lub pozajelitową. Odsetek pacjentów uczestniczących w badaniu C0168T72, u których stwierdzono zakażenie, był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniu dotyczącym leczenia choroby Crohna u dzieci i młodzieży (REACH), ale wyższy niż odsetek wykryty w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych (ACT 1 i ACT 2). Całkowita częstość występowania zakażeń w badaniu C0168T72 wyniosła 13/22 (59%) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, i 14/23 (60,9%) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami w obrębie układu oddechowego były zakażenia górnych dróg oddechowych (7/60 [12%]) oraz zapalenie gardła (5/60 [8%]). Przypadki ciężkich zakażeń zgłoszono u 12% (7/60) wszystkich leczonych pacjentów. W tym badaniu więcej pacjentów liczyła grupa dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat (45/60 [75,0%]) w porównaniu z 15/60 [25,0%]). Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie jest zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku na zdarzenia związane z bezpieczeństwem leczenia, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był większy niż w starszej grupie wiekowej.

Choć odsetek pacjentów z zakażeniami był również wysoki w młodszej grupie wiekowej, jeśli chodzi o ciężkie zakażenia, wskaźnik zachorowań był podobny w obu wyodrębnionych grupach wiekowych. Ogółem odsetek przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych i reakcji na wlew był zbliżony w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat i w wieku od 12 do 17 lat.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu do obrotu, w grupie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z infliksymabem w populacji dziecięcej zgłaszano spontanicznie między innymi: chłoniaki T-komórkowe wątroby i śledziony, przejściowe zaburzenia enzymów wątrobowych, zespoły toczniopodobne i obecność autoprzeciwciał.

Dodatkowe informacje dotyczące populacji szczególnych

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem (11,3%), niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,6%). W przypadku pacjentów leczonych samym metotreksatem częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 5,2% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zaś 2,7% wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci,

którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remsima. W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Remsima. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remsima. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remsima należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Remsima. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF α - ang. tumour necrosis factor alpha) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF α jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem. Należy zauważyć, że zahamowanie TNF α może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia. Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima, u których wystąpiło nowe zakażenie, powinni zostać poddani ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remsima i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem leczniczym Remsima. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy infliksymab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remsima.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym

zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remsima przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Choroba Crohna z przetokami

U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remsima oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymabu na rynek bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AlAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Remsima i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF α - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF α . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remsima z anakinrą.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Ilość informacji dotyczących podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się infliksymabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Remsima. U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (ang. BCG, *Bacillus Calmette- Guérin*) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie co najmniej

sześciomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab. Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atutowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Remsima.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF α wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Remsima wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima.

Przypadki neurologiczne

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 pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U

pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. W okresie rejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. *Hepatosplenic T-cell Lymphoma*, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima. U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych produktem leczniczym Remsima, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie

wiadomo, czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego. Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta muszą być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Niewydolność serca

Produkt leczniczy Remsima należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Remsima.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrację (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bledność). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

Inne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Remsima muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki. W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.

Populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem, niż u pacjentów poniżej 65. roku życia. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Zakażenia

W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych.

Szczepienia

Zaleca się, aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Remsima otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia produktem leczniczym Remsima.

Ciąża

Umiarkowana liczba (około 450) potencjalnie rejestrowanych ciąż, w czasie których zastosowano infliksymab, a których skutek jest znany, w tym ograniczona liczba (około 230 ciąż) narażenia w pierwszym tryestrze, nie wskazuje na istnienie nieoczekiwanego wpływu na rezultat ciąży. Z uwagi na hamowanie TNF α , infliksymab podawany w czasie ciąży może upośledzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNF α , nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i

teratogennego. Dostępne doświadczenie kliniczne jest zbyt ograniczone, aby wykluczyć ryzyko, i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w czasie ciąży. Infliksymab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 6. miesiąca po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na infliksymab mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich rozsianych zakażeń, które mogą zagrażać życiu. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. szczepionki BCG) niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez co najmniej 6 miesięcy po porodzie. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy infliksymab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, dlatego kobiety nie mogą karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem leczniczym Remsima.

Płodność

Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymabu na płodność i funkcje rozrodcze.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Remsima®

[78]

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktu Remsima®, były: zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia), zapalenie zatok (stan zapalny zatok), nudności (mdłości), ból brzucha (żołądka), a także reakcje i ból związane z infuzją. Niektóre działania niepożądane, w tym zakażenia, mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych.

Leku Remsima nie wolno stosować u pacjentów, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość (alergia) na infliksymab, ani u pacjentów z nadwrażliwością (alergią) na białka mysie lub inne składniki leku Remsima. Leku Remsima nie wolno stosować u pacjentów z gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub niewydolnością serca (niezdolność serca do pompowania wystarczającej ilości krwi) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Raporty FDA [79]-[82]

W raporcie FDA z marca 2009 roku [79] przedstawiono ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia podczas stosowania infliksymabu takich zdarzeń niepożądanych jak: poważne infekcje, chłoniak T-

komórkowy śledzionowo-wątrobowy, reaktywacja HBV, hepatotoksyczność, powikłania u pacjentów z niewydolnością serca, zmiany hematologiczne, nadwrażliwość na lek, zmiany neurologiczne, nowotwory, reakcje autoimmunologiczne. Zgłaszane przez pacjentów zakażenia obejmowały: czynną gruźlicę (w tym reaktywację utajnionej formy gruźlicy), zakażenia grzybicze (w tym histoplazmoza, kandydoza, aspergilozy, blastomykozy, pneumocystozy), a także bakteryjne, wirusowe oraz inne infekcje wywoływane przez patogeny oportunistyczne. Obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami TNF, przypadki występowania rzadkiego chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego miały bardzo agresywny przebieg i prowadziły do śmierci. Wszystkie przypadki wystąpienia tego typu chłoniaka podczas stosowania preparatu Remicade obserwowano u młodych pacjentów z chorobą Leśniewskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Jednak wszyscy ci pacjenci otrzymywali infliksymab w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Reaktywacja HBV, podczas stosowania inhibitorów TNF była obserwowana u pacjentów będących nosicielami wirusa i w niektórych przypadkach prowadziła do śmierci. W większości doniesień dotyczących reaktywacji HBV pacjenci oprócz inhibitorów TNF otrzymywali także inne leki hamujące aktywność układu odpornościowego, co również mogło przyczynić się do nawrotu choroby. Po wprowadzeniu preparatu Remicade do obrotu stosunkowo rzadko opisywano przypadki wystąpienia u pacjentów ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak ostra niewydolność wątroby, żółtaczka, zapalenie wątroby oraz zastój żółci. Natomiast autoimmunologiczne zapalenie wątroby zdiagnozowano tylko w nielicznych przypadkach. Wśród pacjentów stosujących Remicade opisano także przypadki leukopenii, neutropenii, trombocytopenii i pancytopenii, z czego niektóre z nich kończyły się zgonem. Stosowanie Remicade wiązało się u niektórych pacjentów z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, czasami wymagających hospitalizacji. Większość reakcji nadwrażliwości takich jak duszności, pokrzywka, niedociśnienie tętnicze występowało podczas lub w ciągu 2 godzin od infuzji leku. W rzadkich przypadkach, podczas stosowania inhibitorów TNF (w tym Remicade), obserwowano u pacjentów wystąpienie zapalenia nerwu wzrokowego czy też wystąpienie lub zaostrzenie objawów zaburzeń demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Dodatkowo autorzy przestrzegają przed możliwością powstawania przeciwciał w trakcie leczenia infliksymabem oraz wystąpienia zespołu toczniopodobnego [79].

W lipcu 2011 roku, na stronach FDA ukazała się informacja dotycząca zwiększonego ryzyka występowania infekcji wywoływanych przez bakterie z rodzaju *Legionella* oraz *Listeria* podczas terapii inhibitorami TNF- α . Ostrzeżenia te zostały umieszczone w Charakterystyce Produktów Leczniczych leków z grupy anty-TNF- α [80].

W przeglądzie FDA dotyczącym efektywności stosowania leku biopodobnego CT-P13 (infliksymab) podkreślono, że jego stosowanie nie wiąże się z występowaniem nowych, nieraportowanych w badaniach z udziałem leku oryginalnego zdarzeń/działań niepożądanych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały infekcje. Najczęstsze zdarzenia niepożądane

prowadzące do przerwania leczenia obejmowały reakcje nadwrażliwości, reakcje związane z infuzją leku i infekcje. Zgony obserwowane podczas leczenia infliksymabem nie były związane ze stosowanym leczeniem [81].

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Inflectra® (infliksymab) podano najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego leku. Podczas stosowania leku mogą wystąpić ciężkie infekcje prowadzące do hospitalizacji lub zgonu, obejmujące m. in. gruźlicę, posocznicę bakteryjną inwazyjne zakażenia grzybicze (np. histoplazmoza) i inne choroby wywoływane przez patogeny oportunistyczne. W przypadku wystąpienia ciężkiej infekcji u pacjenta należy przerwać leczenie. Przed rozpoczęciem terapii infliksymabem należy przeprowadzić test w kierunku utajonej gruźlicy, jeśli wynik jest pozytywny leczenie gruźlicy należy rozpocząć przed rozpoczęciem stosowania infliksymabu. Należy monitorować wszystkich pacjentów pod kątem aktywnej gruźlicy podczas leczenia, nawet jeśli początkowy test w kierunku utajonej gruźlicy był ujemny. Podczas leczenia inhibitorami TNF (w tym infliksymabem), w populacji pacjentów pediatrycznych raportowano występowanie chłoniaków i innych nowotworów, niektórych ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów leczonych inhibitorami TNF (w tym infliksymabem), po dopuszczeniu leków do obrotu stwierdzano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony, niektórych ze skutkiem śmiertelnym. W prawie wszystkich przypadkach chorzy stosowali również azatioprynę lub 6-merkaptopurynę. Zdecydowana większość tych przypadków dotyczyła pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Większość z nich dotyczyła młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn [82].

Raporty Health Canada - [83]

Na stronach Health Canada odnaleziono raport [83], dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia 3 rodzajów nowotworów (chłoniaka, chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony, białaczki) podczas stosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy u dorosłych. Dotychczasowe dane nie wskazują na związek pomiędzy stosowaniem infliksymabu a ryzykiem wystąpienia powyższych typów nowotworów [83].

Raporty Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [84]-[89]

Na stronach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* zidentyfikowano zestawienie zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych towarzyszących stosowaniu infliksymabu. Do 11 lipca 2017 roku zgłoszono 917 raportów, w tym 657 dotyczyło ciężkich zdarzeń. Do najczęściej raportowanych należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania -230 raportów, następnie infekcje i zarażenia pasożytnicze – 222, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej -187, zaburzenia układu nerwowego – 155, nowotwory – 137, zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 128, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – 119 [84].

Przedstawiono też zestawienie dotyczące zdarzeń/działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania infliksymabu, zebranych w bazie VigiBase. Baza ta jest ogólnosiwiatową bazą danych WHO, gromadzącą dane na temat podejrzewanych działań niepożądanych (ang. *adverse drug reactions*), zgłaszanych przez narodowe organizacje ds. leków w ponad 120 krajach dla ponad 100 000 różnych produktów medycznych. Liczba zgłoszonych dla infliksymabu raportów wynosiła 102 600. Do najczęściej raportowanych należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania -27 431 raportów, następnie infekcje i zarażenia pasożytnicze – 24 172, zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 19 458, zranienia i zatrucia – 14 522, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej -14 386, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - 13 548, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – 13 481, zaburzenia układu nerwowego – 12 145, zaburzenia parametrów laboratoryjnych – 10 517, nowotwory – 10 442 [84].

Na stronach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono również raport [85] zawierający opis przypadku kobiety z chorobą Crohna, u której wprowadzono leczenie infliksymabem, przy równoczesnym stosowaniu azatiopryny oraz prednizolonu. Dwa tygodnie po pierwszym podaniu infliksymabu, u pacjentki zdiagnozowano zapalenie opon mózgowych wywołane przez *Listeria monocytogenes*. W raporcie autorzy wskazują na powiązanie pomiędzy stosowaniem infliksymabu, a możliwością wystąpienia zakażenia *Listeria monocytogenes*.

Odnaleziono także raporty [86], [87] dotyczące występowania podczas stosowania infliksymabu przypadków gruźlicy. Pomimo zalecenia przez EMA, przeprowadzania przesiewowych badań pod kątem występowania gruźlicy, u pacjentów leczonych inhibitorami TNF wciąż odnotowywane są nowe przypadki gruźlicy.

W kolejnym raporcie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [88] opisano trzy przypadki wystąpienia dwustronnej neuropatii nerwu wzrokowego podczas stosowania infliksymabu. Wszyscy pacjenci zgłaszali pierwsze objawy po trzeciej infuzji leku, co może sugerować, że efekt leku może wzrastać wraz z kumulowaniem dawki bądź z upływem czasu.

Zidentyfikowano także raport dotyczący oceny ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych [89], spontanicznych poronień, przerywania ciąży, wcześniejszych porodów oraz zmniejszonej wagi urodzeniowej po pierwszym trymestrze ciąży podczas stosowania inhibitorów TNF. Uzyskane w prospektywnym badaniu kohortowym wyniki świadczą o zwiększonym ryzyku wystąpienia poważnych wad wrodzonych podczas stosowania inhibitorów TNF, jednak konieczne jest przeprowadzenie większych badań w celu potwierdzenia tego doniesienia.

Raporty Uppsala Monitoring Centre [90]-[91]

Na stronach *Uppsala Monitoring Centre* odnaleziono raport dotyczący zdobywania wiedzy na temat bezpieczeństwa leku z dostępnych baz danych, po jego wprowadzeniu do obrotu [90]. W raporcie tym odnotowano, że jednym z pierwszych, opisanych na podstawie informacji z baz danych WHO, zdarzeń niepożądanych było wystąpienie zapalenia naczyń podczas leczenia infliksymabem. Zidentyfikowano także raport nadzoru farmaceutycznego dotyczący występowania białaczki podczas leczenia inhibitorami TNF [91]. Po przeszukaniu baz danych *VigiBase* (w okresie do listopada 2006 roku) odnaleziono 74 opisy przypadków wystąpienia białaczki, która mogła być związana ze stosowaniem infliksymabu.

URPL *Thompson Micromedex*®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) oraz *Thompson Micromedex*® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu infliksymabu.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Opracowania wtórne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 70 opracowań wtórnych [92]-[161] dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu oraz innych leków z grupy inhibitorów TNF w leczeniu chorób zapalnych jelit, w tym choroby Leśniowskiego-Crohna. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych zidentyfikowanych opracowań wtórnych znajdują się w aneksie (rozdz. 14.8) niniejszej analizy.

Liczne badania pierwotne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wykazały, że infliksymab jest stosunkowo bezpiecznym lekiem, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas jego stosowania są skórne miejscowe reakcje na wlew, bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz nudności. Większość z tych objawów miała łagodny przebieg i zazwyczaj ustępowała samoistnie. Odnotowywano jednak także poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane, stąd podczas terapii pacjenci powinni być dokładnie monitorowani. Wśród najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii infliksymabem znalazły się:

- infekcje: [93], [96], [102], [106], [109], [111], [117], [121], [122], [127], [131], [133], [157] - w przypadku leczenia infliksymabem zdarzają się przypadki występowania gruźlicy [93], [111], [127], [155] oraz infekcji grzybiczych [121], [142]; jednak ogólne ryzyko występowania infekcji podczas leczenia infliksymabem nie było istotnie statystycznie zwiększone względem placebo [141], [154]; z uwagi na raportowane przypadki gruźlicy przed leczeniem infliksymabem należy przeprowadzać badania przesiewowe pod kątem utajonej formy tego zakażenia [156],

- powstawanie przeciwciał: anty-infliksymab [92], [99], [100], [103], [125], [128], [129], [159], anty-jądrowych [92], [123] anty-dsDNA [92], [123], co ma istotne znaczenie, gdyż powstawanie przeciwciał anty-lekowych zmniejsza skuteczność terapii infliksymabem [99], [100], [103], [129], [159],
- zmiany łuszczykowe [94], [95], [97], [98], [104], [113], [117], [118], [119], [120], [144],
- zmiany skórne [107], [116], [117], [123],
- reakcje na wlew [110], [117], [148],
- raportowano również zdarzenia niepożądane dotyczące wystąpienia stanu zapalnego (ang. *paradoxical inflammation*) indukowanego terapią inhibitorami TNF- α i manifestujące się głównie łuszczykowymi i wypryskowymi zmianami skórnymi, wzrostem miana przeciwciał przeciwjądrowych, toczeniem polekowym, toczeniem rumieniowatym, łuszczyką i zapaleniem naczyń [115], [123], [124], [143].

Związek pomiędzy leczeniem inhibitorami TNF- α a występowaniem nowotworów nie jest do końca wyjaśniony [105], [158], jednak opracowania wtórne wskazują na brak zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów podczas leczenia anty-TNF- α (w tym infliksymabem) [112], [135], [138], [141], [150], [160].

U chorych z zastoinową niewydolnością serca infliksymab nie powinien być stosowany w dawce wyższej niż 5 mg/kg [108], [109].

Stosowanie leku w trakcie ciąży wydaje się być bezpieczne i nie wpływa negatywnie na płód [126], [130], [136], [139], [146], jednak ze względu na możliwy kontakt z przeciwciałami anty-TNF w czasie porodu postuluje się, aby dla bezpieczeństwa płodu zaniechać leczenia infliksymabem w trzecim trymestrze ciąży [147].

Stosowanie infliksymabu wiąże się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia komplikacji pooperacyjnych u pacjentów z chorobą Crohna [134], [149], [151], [153].

Należy podkreślić, że podczas terapii infliksymabem stosowane są zazwyczaj inne leki m. in. immunomodulatory, kortykosteroidy czy antybiotyki, co utrudnia interpretację występujących zdarzeń niepożądanych, które mogą wynikiem zarówno leczenia anty-TNF jak również dodatkowych stosowanych terapii.

Podsumowując, większość Autorów wskazuje, że terapia infliksymabem jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a występujące zdarzenia niepożądane o charakterze ciężkim pojawiają się raczej rzadko. Jednak w wielu przypadkach określenie czy dane zdarzenie niepożądane było wynikiem stosowania infliksymabu jest utrudnione ze względu na równoczesne przyjmowanie przez

pacjentów innych leków. Dość często raportowane działanie niepożądane w postaci występowania zmian skórnych podczas terapii infliksymabem raportowane było w trakcie leczenia różnych jednostek chorobowych.

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [77]-[161] to przede wszystkim Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, streszczenie EPAR, dane z raportów o działaniach niepożądanych wnioskowanej interwencji opublikowane na stronach agencji *FDA*, *Health Canada*, *The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* i *The Uppsala Monitoring Centre* oraz zidentyfikowane opracowania wtórne.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją [77].

Z kolei w streszczeniu EPAR [78] podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktu Remsima®, były: zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia), zapalenie zatok (stan zapalny zatok), nudności (mdłości), ból brzucha (żołądka), a także reakcje i ból związane z infuzją. Niektóre działania niepożądane, w tym zakażenia, mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych.

Odnalezione na stronach FDA raporty zawierały ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia podczas leczenia infliksymabem takich zdarzeń niepożądanych jak: poważne infekcje, chłoniak T-komórkowy śledzionowo-wątrobowy, reaktywacja HBV, hepatotoksyczność, powikłania u pacjentów z niewydolnością serca, zmiany hematologiczne, nadwrażliwość na lek, zmiany neurologiczne, nowotwory, reakcje autoimmunologiczne. Zgłaszano też przypadki: czynnej gruźlicy (w tym reaktywacji utajnionej formy gruźlicy), zakażeń grzybiczych, bakteryjnych i wirusowych oraz inne infekcje wywoływane przez patogeny oportunistyczne [79], [80], [81], [82].

Natomiast w raportach zgłoszonych do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia infliksymabem należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, następnie infekcje i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu nerwowego, nowotwory, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej [84]. W przypadku raportów zgłoszonych do ogólnoświatowej bazy danych WHO były to najczęściej raporty dotyczące: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, następnie infekcji i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zranień i zatruc, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń parametrów laboratoryjnych i nowotworów [84].

Podsumowując, terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, dlatego chorzy powinni być odpowiednio monitorowani podczas leczenia. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna jest jednak korzystny.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 42 opracowania (badania) wtórne [162]-[203] dotyczące m.in. zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Odnaleziono:

- 18 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [162]–[179],
- 20 przeglądów systematycznych: [180]–[199],
- 4 raporty HTA: [200]–[203].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [162]-[203], które dotyczyły

zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, które były zgodne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych które dotyczyłyby tylko populacji chorych z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna, co związane jest z brakiem badań pierwotnych, które prowadzone byłyby tylko w takiej populacji.

Autorzy opracowań wtórnych podkreślają, że infliksymab stanowi obecnie wiodący lek stosowany w leczeniu choroby Crohna, stosowany po braku skuteczności leczenia konwencjonalnego [180]. Wnioski przedstawione w przeglądach systematycznych opartych na wynikach badań pierwotnych oraz meta-analizie wyników badań pierwotnych wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkim do ciężkiego nasileniu choroby [168], [171], [173], [174], [176], [177], [178], [186], [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [197], [202], [203], również w populacji pacjentów pediatrycznych [196] oraz u chorych, u których występują przetoki jelitowe [189], [190], [192]. Infliksymab jest również istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo w zapobieganiu nawrotowi klinicznemu oraz nawrotowi ocenianemu w badaniach endoskopowych, po zabiegu chirurgicznym związanym z chorobą Crohna [167], [169], [175], [178].

Jedna z meta-analiz wykazała, że infliksymab jest najskuteczniejszym z inhibitorów TNF w indukcji remisji choroby Crohna [172]. Wyniki innych meta-analiz potwierdzają również istotną statystycznie przewagę infliksymabu nad placebo w utrzymaniu gojenia się śluzówki [162], [197] oraz redukcji ryzyka hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych [163], [194]. Leczenie infliksymabem prowadzi również do zwiększenia odsetka pacjentów, u których można zaprzestać terapii kortykosteroidami [197], [200]. Ryzyko nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia infliksymabem wynosi około 38%, 40%-50% i 49% w okresie 1. roku, 2. roku i powyżej 2. roku od zaprzestania terapii, ale wznowienie terapii prowadzi do uzyskania ponownej remisji w około 80%-90% przypadków [164], [165]. Zidentyfikowane meta-analazy i przeglądy systematyczne potwierdzają również wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu w postaci leku biopodobnego CT-P13, którego efektywność nie odbiega od tej raportowanej dla oryginalnego produktu leczniczego zawierającego infliksymab [166], [181], [182], [185]. Nie wykazano istotnie statystycznie większej skuteczności stosowania infliksymabu w połączeniu immunomodulatorami w porównaniu z monoterapią tym lekiem, jednak zastosowanie immunomodulatorów podczas leczenia infliksymabem może zmniejszać ryzyko wystąpienia reakcji na wlew [170].

Tolerancja leczenia infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna jest dobra [193], stosowane leczenie wiąże się głównie z ryzykiem występowania zmian skórnych i reakcji na wlew [180].

Podsumowując, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów oraz na większą skuteczność kliniczną tego leku w porównaniu do placebo, w leczeniu pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®) dodanego do najlepszej standardowej opieki, w porównaniu do placebo (dodanego do najlepszej standardowej opieki), w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. W populacji pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna infliksymab jest już refundowany w ramach programu lekowego B. 32 Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) [395], a niniejsza analiza kliniczna dotyczy rozszerzenia populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach istniejącego programu o pacjentów z średnio ciężką postacią choroby. Definicja średnio ciężkiej (umiarkowanej) aktywności choroby jako wartości CDAI 220-300 lub PCDAI 31-50 jest przyjęta tylko na potrzeby istniejącego programu lekowego oraz niniejszego wniosku, ponieważ w literaturze pojawia się wiele określeń aktywności i odpowiadających im progów odciążenia CDAI/PCDAI. AOTMiT niedawno zdefiniował ciężką postać choroby Crohna u dzieci jako PCDAI >40 [424]. Również u dorosłych większość opracowań definiuje chorobę jako średnio ciężką i ciężką jako CDAI >220, bez progów choroby ciężkiej jako CDAI >300.

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest pełnościennym, nieswoistym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego. Proces zapalny w chorobie Crohna rozpoczyna się w błonie śluzowej i stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa i wciąż nie w pełni poznana, ale uważa się, że w rozwoju choroby uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne [403].

Dane statystyczne dotyczące liczby zachorowań na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce są dostępne dzięki Krajowemu Rejestrowi Choroby Leśniowskiego i Crohna, który został utworzony w 2005 roku. Na chwilę obecną (wrzesień 2018) w zbieraniu danych uczestniczy 95 ośrodków, a zarejestrowanych pacjentów jest 6324 [404]. Około 23% to pacjenci poniżej 16 roku życia, a ponad 70% chorych zarejestrowanych to osoby poniżej 35 roku życia [405].

Celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest indukcja i utrzymanie remisji choroby, a więc zmniejszenie procesu zapalnego w jelicie, jak również zapobieganie powikłaniom, zmniejszenie liczby hospitalizacji i konieczności leczenia operacyjnego oraz poprawa jakości życia pacjentów [406].

Lekami stosowanymi w celu indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna są przede wszystkim glikokortykosteroidy, jednak ich stosowanie jest związane z wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych. Natomiast w celu utrzymania remisji choroby stosuje się leki immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat), leki biologiczne (m.in. infliksymab i adalimumab) bądź terapię skojarzoną [406].

Interwencja wnioskowana — infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną oraz transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *Tumour Necrosis Factor*; TNF), hamując jego funkcjonalną aktywność [77].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych (RCT) badań klinicznych jak również badań o niższej wiarygodności, dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo, w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (zgodnie z Programem Lekowym wskaźnik PCDAI w zakresie ≥ 31 do 51 punktów oraz wskaźnik CDAI w zakresie 220-300 punktów). W związku z powyższym, w niniejszej analizie klinicznej zdecydowano o uwzględnieniu badań dotyczących stosowania infliksymabu w populacji chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik PCDAI ≥ 31 punktów oraz wskaźnik CDAI > 220 punktów). Biorąc pod uwagę fakt, że pośród bardzo licznych badań dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Crohna, nie istnieją żadne doniesienia oceniające skuteczność terapii infliksymabem wyłącznie w populacji pacjentów z średnio ciężką chorobą, czy choćby analizy post-hoc oceniających efektywność leczenia w tej subpopulacji chorych, można wnioskować, że autorzy prowadzonych badań nie zaobserwowali odmiennej skuteczności leczenia pacjentów z średnio ciężką oraz pacjentów z ciężką chorobą Crohna.

Zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg w porównaniu do placebo, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna – badanie Targan i wsp. 1997 [12]-[17] i badanie o akronimie ACCENT I [1]-[11]. W badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17] oceniano efekty jednokrotnego podania leku, natomiast w badaniu o akronimie ACCENT I pacjenci poddani byli terapii podtrzymującej. Ponieważ nie odszukano żadnych randomizowanych badań dotyczących porównania wnioskowanego schematu leczenia z placebo, w populacji pediatrycznej z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej badania RCT dotyczącego oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w terapii indukcyjnej (faza nierandomizowana) i podtrzymującej (faza randomizowana gdzie porównywano dwa schematy leczenia podtrzymującego infliksymabem), w populacji pediatrycznej (w wieku od 6 do 17 lat) -

badanie o akronimie REACH [18]-[22] wraz z jego nierandomizowaną, długoterminową fazą trwającą do 3 lat [21].

W analizie uwzględniono również liczne opracowania o niższej wiarygodności – prospektywne i retrospektywne badania bez grupy kontrolnej, w których analizowano tylko pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna [29]-[54] oraz badania do których włączono również niewielki odsetek chorych z mniejszą aktywnością choroby (wartość PCDAI <31 punktów lub wartość CDAI <220 punktów) [55]-[71] i inne publikacje tj.: 5 badań nieopublikowanych [73]-[76], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [77]-[161] oraz opracowania (badania) wtórne [162]-[203].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych randomizowane badania kliniczne [1]-[11], [12]-[17], [18]-[22] są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych. W ww. badaniach nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*). Autorzy analizy założyli, że badania [1]-[11], [12]-[17] były badaniami typu *superiority* względem placebo, w przypadku badania [18]-[22] niemożliwa była ocena podejścia do testowanej hipotezy. Przeprowadzona ocena wiarygodności (w oparciu o ocenę opartą na kategoriach) wskazuje na: niskie (niejasne w odniesieniu do metod przeprowadzenia randomizacji) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu o akronimie ACCENT [1]-[11], niskie (niejasne w odniesieniu do metod przeprowadzenia randomizacji i błędu systematycznego z wycofania) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17] oraz niskie (niejasne w odniesieniu do metod przeprowadzenia randomizacji oraz w związku z brakiem maskowania) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu o akronimie REACH [18]-[22]. Badania jednoramienne w ocenie zgodnej z kryteriami NICE otrzymały 3-8 punktów [29]-[71].

Do randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej włączono populację pacjentów z średnią ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna – wskaźnik nasilenia choroby CDAI wynosił 220–400 punktów w badaniach ACCENT I [1]-[11] i Targan i wsp. 1997 [12]-[17] prowadzonych w populacji chorych dorosłych, w badaniu REACH [18]-[22] wskaźnik PCDAI wynosił > 30 punktów. We wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali wcześniej leczenie kortykosteroidami, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego lub leczenie immunosupresyjne, w badaniach ACCENT I [1]-[11] i REACH [18]-[22] nie zdefiniowano czy u wszystkich chorych wystąpiła oporność/nieskuteczność lub przeciwwskazania do wcześniej stosowanego leczenia konwencjonalnego. Do badań ACCENT I [1]-[11] i Targan i wsp. 1997 [12]-[17] włączono pacjentów dorosłych, do badania REACH [18]-[22] pacjentów w wieku 6-17 lat. Uwzględniając powyższe informacje, populacja pacjentów analizowana w badaniach RCT włączonych do niniejszej analizy klinicznej odpowiada całej populacji, która ma być

leczone w ramach proponowanego Programu Lekowego [395] (choroba średnio ciężka do ciężkiej), jednak jej reprezentatywność względem populacji o którą wnioskowane jest rozszerzenie obecnie stosowanego Programu Lekowego (choroba średnio ciężka) należy ocenić jako umiarkowaną. Wyniki to z faktu, iż nie udało się zidentyfikować żadnych badań, w których oceniano by chorych tylko z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W analizie klinicznej uwzględniono również badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane, bez grupy kontrolnej), do których włączano pacjentów tylko z średnią do średnio ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna [29]-[54] oraz badania, w których pewien odsetek chorych stanowili również chorzy z mniejszą aktywnością choroby (wartość CDAI <220 punktów lub wartość PCDAI <31 punktów) [55]-[71]. W większości z tych badań pacjenci (dorośli lub pediatryczni) stosowali wcześniej leczenie immunosupresyjne lub przyjmowali glikokortykosteroidy lub aminosalicylaty. Reprezentatywność populacji włączonej do badań o niższej wiarygodności należy ocenić wysoko w odniesieniu do całej populacji chorych kwalifikowanych do Programu Lekowego [395] oraz średnio w odniesieniu do populacji, o którą planowane jest poszerzenie kryteriów włączenia pacjentów do Programu Lekowego. Jako nieco niższą należy ocenić wiarygodność populacji włączonej do badań [55]-[71], z uwagi na fakt, że w badaniach tych uczestniczył też niewielki odsetek pacjentów z mniejszym od wnioskowanego nasileniem choroby (dane raportowane w badaniach nie pozwalały jednak na oszacowanie odsetka pacjentów z niską aktywnością choroby).

Podsumowując, reprezentatywność populacji w której przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej leczenia z udziałem infliksymabu względem placebo oraz ocenę efektywności praktycznej infliksymabu, należy ocenić jako umiarkowaną względem wnioskowanej populacji z chorobą o średnio ciężkim nasileniu. Jednak analizowana w badaniach populacja odpowiada całej docelowej populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, która będzie leczona w ramach Programu Lekowego.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie zarejestrowane dawkowanie leku, zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Remsima® (infliksymab) [77] i zgodne z Programem Lekowym [395]. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0. [12]-[17], 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni [1]-[11], [18]-[22]. Uwzględniano modyfikacje schematu leczenia zgodne z zapisami zawartymi w ChPL Remsima® (infliksymab) [77] i Programem Lekowym [395]. Schemat leczenia zastosowany w badaniach [1]-[11], [18]-[22] obejmował leczenie indukcyjne i podtrzymujące, podczas gdy w badaniu [12]-[17] zastosowano pojedyncze podanie leku. W badaniach o niższej wiarygodności lek również stosowany był zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Remsima® (infliksymab) [77], w badaniach retrospektywnych informacje dotyczące stosowanego schematu leczenia nie były pełne. Zatem, reprezentatywność interwencji w badaniach uwzględnionych

w niniejszej analizie klinicznej była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanej dawki infliksymabu.

Okres obserwacji w randomizowanych badaniach wynosił 13,5 miesiąca (54 tygodnie) w badaniach ACCENT I [1]-[11], REACH [18]-[22] oraz 12 tygodni w badaniu [12]-[17]. Otwarta faza badania o akronimie REACH trwała do 3 lat [21]. Okresy obserwacji w badaniach o niższej wiarygodności wynosiły najczęściej od 10-12 tygodni do 12 miesięcy, w niektórych badaniach okresy obserwacji trwały dłużej – do 2, 3 lub nawet 5 lat. Zastosowane w ww. badaniach okresy obserwacji pozwalają na ocenę efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu indukcyjnym (10-12 tygodni) oraz podtrzymującym (1-3 lat) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a także odpowiadają kryteriom okresu leczenia założonym w Programie Lekowym [395].

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na umiarkowaną do wysokiej reprezentatywność populacji oraz wysoką reprezentatywność interwencji.

W badaniach z randomizacją oraz badaniach o niższej wiarygodności, stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: zagojenie śluzówki jelita, konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, konieczność hospitalizacji, odpowiedź na leczenie i remisja choroby, utrata odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI lub PCDAI, nasilenie choroby oceniane na podstawie badania endoskopowego, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ, SF-36 lub IMPACT-III, przerwanie stosowania kortykosteroidów czy ocena parametrów wzrostu w populacji pediatrycznej. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania: rezygnacji z udziału w badaniu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych czy zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Do oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna najczęściej wykorzystywana jest wskaźnik CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*), którego wartość stanowi wypadkową następujących parametrów/objawów: liczba luźnych stolców, bóle brzucha, samopoczucie, występowanie objawów dodatkowych i powikłań, stosowanie leków antyperystaltycznych, obecność guzów w jamie brzusznej, hematokryt i masa ciała. Wartość wskaźnika CDAI: <150 punktów wskazuje na remisję choroby, 150–220 punktów – mała aktywność choroby, 220–450 punktów – średnia aktywność choroby, >450 –

duża aktywność choroby. W odniesieniu do pacjentów pediatrycznych stosuje się skalę PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*), w której brak aktywności choroby stwierdza się gdy suma punktów w skali PCDAI wynosi 0-10, łagodną postać przy 11-30 punktów, a powyżej 31 punktów postać umiarkowaną / ciężką [396].

Przeprowadzona analiza na podstawie wyników z badań [1]-[11], [12]-[17] i [18]-[22], wskazuje, że stosowanie infliksymabu w populacji pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna prowadzi do istotnego statystycznie względem placebo zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji, zarówno podczas leczenia indukcyjnego jak również podczas terapii podtrzymującej. Wyniki badania o akronimie ACCENT [1]-[11] potwierdzają również, że terapia podtrzymująca infliksymabem, u pacjentów odpowiadających na początkowe leczenie, znamienne poprawia długoterminowe efekty terapii chorych, w porównaniu z brakiem jej stosowania. W badaniu o akronimie REACH [18]-[22] odpowiedź na leczenie w okresie 30-54 tygodni raportowana była u 73%-64% chorych pediatrycznych i należy podkreślić, że definicja odpowiedzi klinicznej w badaniu była bardziej rygorystyczna niż ta zakładana w Programie Lekowym [395] (spadek wartości wskaźnika PCDAI o ≥ 15 punktów vs spadek wartości wskaźnika PCDAI o $\geq 12,5$ punktów).

Należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów włączonych do powyższych badań była dotychczas nieskutecznie leczona standardowym leczeniem. Oznacza to, że w tej populacji, zastosowanie infliksymabu stanowiło u chorych nową, skuteczną opcję terapeutyczną.

Duży odsetek pacjentów uczestniczących w powyższych badaniach stosował glikokortykoidy przed rozpoczęciem terapii infliksymabem. Ta grupa leków wywołuje u stosujących je pacjentów liczne działania niepożądane, m. in. zwiększa ryzyko wystąpienia osteoporozy i złamań oraz zatorowości płucnej [407], [408], [409], a niektóre z badań wskazują na zwiększone ryzyko zgonu wśród pacjentów przyjmujących kortykosteroidy w przebiegu chorób zapalnych jelit [410], [411]. Najnowsze, opublikowane w 2018 roku retrospektywne badanie uwzględniające dane pochodzące od 7 694 pacjentów stosujących przewlekłe kortykosteroidy i 1 879 chorych stosujących inhibitory TNF (70% chorych stosowało infliksymab) w przebiegu choroby Crohna, wykazało, że terapia anty-TNF w porównaniu do stosowania kortykosteroidów prowadzi do:

- istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu: 21,4 vs 30,1 na 1000 osobolat: OR=0,78 [95% CI: 0,65-0,93],
- istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: OR=0,68 [95% CI: 0,55; 0,85],
- istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamania biodra: OR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,83] [401].

Autorzy badania postulują, że wydłużenie przeżycia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych inhibitorami TNF względem pacjentów leczonych kortykosteroidami może być związane z wyeliminowaniem działań niepożądanych towarzyszących terapii kortykosteroidami, takich jak zdarzenia sercowo-naczyniowe czy złamania kości biodra [401]. W kontekście powyższych danych, bardzo ważne są wyniki uwzględnionych w niniejszej analizie badań, wskazujące że terapia infliksymabem prowadzi do możliwości zaprzestania terapii kortykosteroidami lub zmniejszenia ich dawki u znacznego odsetka chorych. W badaniu o akronimie ACCENT I około 1/3 pacjentów leczonych infliksymabem w podtrzymaniu mogła przerwać leczenie kortykosteroidami, przy zachowaniu odpowiedzi klinicznej [1]. W populacji pediatrycznej, spośród 36 chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku badania, 13 (36,1%) chorych zakończyło ich stosowanie w 30 tygodniu i uzyskało remisję w 54 tygodniu [18]. W badaniu analizującym pacjentów leczonych infliksymabem w warunkach polskiej praktyki klinicznej wykazano, że steroidy podczas 1. cyklu leczenia infliksymabem stosowało ponad 30% pacjentów [412].

W kontekście powyższych danych istotne są też wyniki pochodzące z randomizowanego badania o akronimie SONIC [23]-[28], które nie spełniło kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej (głównie ze względu na schemat konstrukcji badania oraz analizowaną populację – szczegółowy opis przyczyn znajduje się w rozdziale 5). Wyniki tego badania wskazują, że u pacjentów stosujących azatioprynę w leczeniu choroby Crohna, zastosowanie infliksymabu względem placebo, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby bez konieczności stosowania kortykosteroidów. U znamienne istotnie wyższego odsetka chorych leczonych infliksymabem raportowano również gojenie się owrzodzonej początkowo śluzówki jelit i remisję choroby bez względu na status stosowania kortykosteroidów [23].

Należy podkreślić, że populacja włączona do badania o akronimie REACH mogła uzyskiwać lepsze wyniki terapii niż dorośli chorzy analizowani w ramach badania o akronimie ACCENT I, ze względu na fakt, iż w grupie pediatrycznej czas trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem był znacznie krótszy (mediana 1,6 roku w badaniu REACH i > 7 lat w badaniu ACCENT I), dodatkowo prawie 40% chorych z badania ACCENT I było palaczami tytoniu, co jest czynnikiem pogarszającym przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna [1], [18].

Stosowanie leczenia podtrzymującego infliksymabem w populacji dorosłych chorych wiązało się również ze zmniejszeniem ryzyka zabiegów chirurgicznych i hospitalizacji względem placebo [3]. Podobne wyniki raportowano w badaniu, w którym porównywano ryzyko hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych u 338 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych infliksymabem względem kohorty kontrolnej nie otrzymującej infliksymabu, wyodrębnionej przy zastosowaniu metody *ang. propensity score matching*. Wyniki tego badania wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka

wewnątrzbrzusznych, związanych z chorobą Crohna zabiegów chirurgicznych: HR=0,64 [95% CI: 0,51; 0,81] i hospitalizacji: HR=0,73 [95% CI: 0,63; 0,85] w grupie chorych leczonych infliksymabem względem pacjentów nie przyjmujących tej terapii [402]. Podobnie, w opublikowanej niedawno meta-analizie wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji OR=0,45 [95% CI: 0,32; 0,63] i zabiegów chirurgicznych OR=0,26 [95% CI: 0,12; 0,62], w wyniku stosowania infliksymabu względem placebo [163].

Ważnym aspektem jest również wykazanie poprawy jakości życia pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z placebo, w populacji dorosłych chorych [1], [23] oraz względem stanu sprzed leczenia w populacji pediatrycznej [18]. W grupie dzieci i młodzieży stosowanie infliksymabu miało dodatkowy korzystny efekt wynikający z poprawy parametrów wzrostu u chorych [18].

Wyniki ww. badań wskazują również na stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu. Terapia podtrzymująca, której poddani zostali pacjenci w badaniu o akronimie ACCENT I była dobrze tolerowana przez chorych. Wprawdzie istotnie statystycznie więcej chorych zrezygnowało z leczenia w grupie infliksymabu względem grupy placebo, jednak ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i infekcji było zbliżone w obydwu grupach [1]. W populacji pediatrycznej profil bezpieczeństwa infliksymabu był zbliżony do raportowanego w populacji dorosłych chorych, częściej jednak raportowano występowanie infekcji, które głównie dotyczyły infekcji górnych dróg oddechowych [18].

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wskazują, że w badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym podczas leczenia infliksymabem były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% pacjentów w grupie kontrolnej [77]. Często raportowano również zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zapalenie zatok, nudności, ból brzucha, a także reakcje i ból związane z infuzją [78]. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją [77]. Autorzy opracowań wtórnych dotyczących oceny bezpieczeństwa wskazują, że terapia infliksymabem jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a występujące zdarzenia niepożądane o charakterze ciężkim pojawiają się raczej rzadko. Jednak w wielu przypadkach określenie czy dane zdarzenie niepożądane było wynikiem stosowania infliksymabu jest utrudnione ze względu na równoczesne przyjmowanie przez pacjentów innych leków. Dość często raportowane działanie

niepożądane w postaci występowania zmian skórnych podczas terapii infliksymabem raportowane było w trakcie leczenia różnych jednostek chorobowych [92]-[161].

Wyniki i wnioski przedstawione w ramach odnalezionych opracowań wtórnych, wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkim do ciężkiego nasileniu choroby [168], [171], [173], [174], [176], [177], [178], [186], [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [197], [202], [203], również w populacji pacjentów pediatrycznych [196] oraz u chorych, u których występują przetoki jelitowe [189], [190], [192]. Infliksymab jest również istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo w zapobieganiu nawrotowi klinicznemu oraz nawrotowi ocenianemu w badaniach endoskopowych, po zabiegu chirurgicznym związanym z chorobą Crohna [167], [169], [175], [178]. Leczenie infliksymabem prowadzi również do zwiększenia odsetka pacjentów, u których można zaprzestać terapii kortykosteroidami [197], [200].

Wyniki badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność leczenia infliksymabem pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna i wskazują, że chorzy, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie powinni być poddani terapii podtrzymującej. Pacjenci leczeni infliksymabem raportują znaczące zmniejszenie nasilenia choroby, możliwość zaprzestania terapii kortykosteroidami i poprawę jakości życia. Stosowanie leku jest dobrze tolerowane zarówno przez pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych.

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczyły braku zidentyfikowania badań w których oceniano by wyłącznie pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna jak również brak odszukania badań porównujących wnioskowaną interwencję z placebo w populacji pacjentów pediatrycznych. Nie udało się też odnaleźć większej liczby badań RCT, które pozwoliłyby na przeprowadzenie meta-analizy wyników w populacji dorosłych chorych. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż infliksymab lub placebo stosowano w badaniach jako leczenie dodane, co oznacza, że dodatkowe terapie stosowane u pacjentów mogły mieć wpływ zarówno na raportowaną skuteczność leczenia, jak również występujące zdarzenia niepożądane. Należy również zwrócić uwagę na ograniczenie przeprowadzonej analizy w oparciu o badanie ACCENT I wynikające z faktu, iż chorzy w grupie placebo w przypadku pogorszenia objawów/utraty odpowiedzi na leczenie mogli otrzymywać infliksymab epizodycznie. Taki sposób prezentacji wyników może mieć wpływ na wykazywany brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a placebo w przypadku niektórych punktów końcowych.

Podsumowując, infliksymab stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazuje wyższą skuteczność niż placebo w zakresie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi i remisji klinicznej.

Dodatkowo analizowana interwencja znacząco zwiększa prawdopodobieństwo przerwania stosowania kortykosteroidów i poprawia jakość życia chorych oraz zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych. Efektywność stosowania infliksymabu w populacji pediatrycznej była co najmniej porównywalna do tej wykazanej w populacji dorosłych chorych. Profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w terapii indukcyjnej i podtrzymującej oraz podczas długoterminowego leczenia (do 3 lat) jest korzystny, jednak chorzy powinni być regularnie monitorowani podczas terapii.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- nie zidentyfikowano randomizowanych jak i nierandomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny stosowania infliksymabu w populacji pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (zgodnie z definicją zawartą w Programie Lekowym wskaźnik PCDAI w zakresie ≥ 31 do 51 punktów oraz wskaźnik CDAI w zakresie 220-300 punktów [395]),
- nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie infliksymabu względem placebo w populacji pediatrycznej,
- zidentyfikowane badania dotyczące bezpośredniego porównania infliksymabu względem placebo obejmowały ocenę jednokrotnego podania leku [12]-[17] oraz leczenia indukcyjnego i podtrzymującego [1]-[11], stąd meta-analiza ich wyników nie była możliwa,
- spośród badań RCT, tylko w badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17] wyraźnie podano, że pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane konwencjonalne leczenie,
- w badaniach włączonych do analizy klinicznej pacjenci stosowali dodatkowo leczenie glikokortykosteroidami, immunomodulatorami lub pochodne kwasu aminosalicylowego, które miały wpływ zarówno na wyniki skuteczności leczenia jak również na raportowany profil bezpieczeństwa,
- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości mediany oraz przedziału ufności (CI) na wartości średniej oraz odchylenia standardowego (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu StatsDirect,

- dla części wyników raportowano jedynie wartości istotności statystycznej pomiędzy grupami, bez podania wartości liczbowych (bądź były one niewystarczające do przeprowadzenia obliczeń),
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania RCT:

- badania: ACCENT I [1]-[11] oraz Targan i wsp. 1997 [12]-[17]:
 - zgodnie z definicją zawartą w Programie Lekowym [395], do badań włączono pacjentów zarówno z średnio ciężką jak i ciężką chorobą (początkowa wartość CDAI w zakresie 220-400),
 - u chorych dozwolone było stosowanie dotychczasowego leczenia, jednak ponieważ badania były randomizowane można zakładać, że efekt stosowania dodatkowych terapii był taki sam w porównywanych grupach, w badaniu Targan i wsp. 1997 [12]-[17] nie były dozwolone zmiany schematu dawkowania terapii dodatkowych, tak aby nie wpływać na wyniki badania,
 - do badań włączono palaczy tytoniu, podczas gdy nadużywanie tytoniu pogarsza przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna,
 - ograniczenia dotyczące metodyki badania: brak informacji o utajnieniu kodu alokacji, brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniu, autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu *superiority* względem placebo,
- badanie Targan i wsp. 1997 [12]-[17]:
 - ocena efektywności jednokrotnego podania infliksymabu, zgodnie z ChPL Remsima[®] [77] terapia powinna obejmować kolejne podania leku,
 - niewielkie liczebności pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych grup (poniżej 30 pacjentów w ramieniu badawczym),
 - w dwóch ramionach badawczych analizowano pacjentów przyjmujących lek w dawkowaniu niezgodnym z ChPL Remsima[®] [77] (wyniki dla tych grup nie zostały opisane w niniejszej analizie klinicznej),
 - wyniki oceny profilu bezpieczeństwa podano zbiorczo dla infliksymabu stosowanego w dawkach: 5, 10 i 20 mg/kg,
 - brak podania definicji populacji w której oceniano skuteczność oraz brak podania liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania lub zostali z niego utraceni,
- badanie ACCENT I [1]-[11]:
 - w badaniu nie stosowano schematu leczenia indukcyjnego zgodnego z Programem Lekowym [395] (3 podania w tygodniach: 0, 2 i 6),
 - w badaniu podziału na pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie dokonywano po 2 tygodniach od jednokrotnego podania leku, zgodnie z ChPL Remsima[®] [77] okres ten powinien być dłuższy lub obejmować 2 dawki leku,

- w jednym z ramion badawczych analizowano pacjentów przyjmujących lek w dawkowaniu niezgodnym z ChPL Remsima® [77] (wyniki dla tej grupy nie zostały opisane w niniejszej analizie klinicznej),
- nie podano, czy u wszystkich pacjentów wystąpił brak odpowiedzi na stosowane wcześniej leczenie lub jego nietolerancja,
- pacjenci, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie, ale u których nastąpiło pogorszenie (nasilenie objawów choroby) od 14. tygodnia badania, mogli przejść do grupy leczenia epizodycznego – oznacza to, że również chorzy z grupy placebo mogli otrzymywać infliksymab w dawce 5 mg/kg, natomiast chorzy leczeni infliksymabem w dawce 5 mg/kg mogli otrzymywać go epizodycznie w dawce 10 mg/kg,
- część wyników dotyczących skuteczności raportowano w populacji ogólnej zrandomizowanej do badania, a część w populacji chorych odpowiadających na leczenie w 2. tygodniu,
- randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją,
- badanie o akronimie REACH [18]-[22]:
 - do badania włączono pacjentów zarówno z średnio ciężką jak i ciężką chorobą (początkowa wartość PCDAI>30),
 - brak komparatora (placebo) założonego dla wnioskowanej interwencji, w badaniu porównywano różne schematy leczenia podtrzymującego (jeden z nich nie w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Remsima® [77]),
 - badanie otwarte,
 - umiarkowana liczebność grup,
 - dla części wyników raportowano jedynie wartości istotności statystycznej pomiędzy grupami, bez podania wartości liczbowych,
 - ograniczenia dotyczące metodyki badania: brak informacji o utajnieniu kodu alokacji, brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniu (badanie *superiority* lub *non-inferiority*),
 - pacjenci mieli możliwość jednokrotnej zmiany schematu dawkowania podczas trwania badania,
 - randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją,
 - pacjenci przed włączeniem do badania otrzymywali azatioprynę lub 6-merkaptopurynę, która mogła prowadzić do zmniejszenia odsetka chorych, u których wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi,
- faza otwarta badania o akronimie REACH [21],
 - przeprowadzona bez grupy kontrolnej,
 - brak oceny punktów końcowych według definicji z fazy randomizowanej (brak oceny pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby),
 - w 3. roku trwania badania większość chorych została z niego wycofana w związku z rejestracją infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu w populacji pediatrycznej i możliwością

jego stosowania również poza badaniami klinicznymi, stąd wyniki pochodzące z 3. roku trwania badania są bardzo ograniczone,

- decyzja o włączeniu chorych do fazy przedłużonej badania o akronimie REACH była uzależniona od decyzji lekarza prowadzącego (chorzy byli włączani jeśli w opinii lekarza mogli uzyskać korzyści kliniczne z przedłużonej terapii infliksymabem).

Badanie RCT które nie spełniło kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej (o akronimie SONIC [23]-[28])

- zgodnie z definicją zawartą w Programie Lekowym [395], do badania włączono pacjentów zarówno z średnio ciężką jak i ciężką chorobą (początkowa wartość CDAI w zakresie 220-450),
- randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją, brak informacji o utajnieniu kodu alokacji, brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniu, autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu *superiority* względem placebo,
- badanie zostało zaprojektowane w celu porównania efektywności monoterapii infliksymabem lub azatiopryną względem terapii skojarzonej, a placebo stosowano jedynie w celu podwójnego zamaskowania badania,
- w porównywanych grupach stosowano azatioprynę, co wprawdzie niweluje jej wpływ, jednak w innych badaniach RCT nie było dozwolone rozpoczynanie nowej terapii wraz inicjacją leczenia infliksymabem,
- pacjenci mogli również rozpoczynać leczenie kortykosteroidami i zmieniać ich dawkowanie (również zwiększać dawkę) do 14. tygodnia trwania badania,
- stosowanie terapii skojarzonej niesie ryzyko wpływu na skuteczność czy bezpieczeństwo poszczególnych stosowanych leków,
- w obydwu grupach 100% chorych stosowało azatioprynę, w porównaniu do około 20% chorych (u których lek ten był stosowany jako najlepsza standardowa opieka) w pozostałych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej badaniach RCT prowadzonych u dorosłych chorych, dodatkowo chorzy włączeni do badania SONIC nie stosowali wcześniej terapii immunosupresyjnej i tylko około 40% z nich stosowało wcześniej kortykosteroidy/budezonid co oznacza, że stanowili wyselekcjonowaną grupę chorych, w większości nieodpowiadających na leczenie aminosalicylatami, co nie stanowi kryterium włączenia do programu lekowego,
- co oznacza, że stanowili wyselekcjonowaną grupę chorych, nie w pełni reprezentatywną dla wnioskowanej populacji,
- wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu do 30. tygodnia, wyniki dotyczące 50. tygodnia terapii pochodzą od pacjentów, którzy zdecydowali się kontynuować przydzieloną terapię (również ten etap leczenia był zamaskowany),
- badania nie ukończył duży odsetek chorych – od 28% w grupie przyjmującej infliksymab z azatiopryną do 49% chorych w grupie przyjmującej azatioprynę i placebo.

Badania o niższej wiarygodności:

- zidentyfikowane badania były badaniami jednoramiennymi (pozbawionymi grupy kontrolnej),
- do części badań o niższej wiarygodności [55]-[71] włączono również pewien odsetek chorych z niższą aktywnością choroby (wartość wskaźnika PCDAI <31 lub wartość wskaźnika CDAI <220), ponieważ w badaniach tych wartości wskaźnika CDAI/PCDAI podano jako wartości średnie/medianę lub zakres międzykwartylowy trudno było oszacować jaki odsetek chorych włączonych do tych badań miał wartości wskaźników CDAI/PCDAI niższe od wnioskowanych,
- w części badań nie podano wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa terapii,
- liczebności chorych włączonych do części badań były niewielkie (czasem kilkunastu pacjentów z jednego ośrodka), jednak w części badań analizowano liczne (kilkuset chorych) grupy pacjentów,
- w badaniach stosowano różne definicje podstawowych punktów końcowych oceniających skuteczność leczenia (odpowiedź na leczenie i remisja choroby), jednak należy podkreślić, że w większości badań definicje szczególnie dotyczące oceny punktu końcowego jakim była remisja choroby były zbieżne,
- odsetek pacjentów uzyskujących oceniane punkty końcowe raportowano jako odsetek wszystkich pacjentów włączonych do badania lub jako odsetek pacjentów kontynuujących terapię lub przeprowadzano ekstrapolację wyników badań, co utrudnia porównanie wyników poszczególnych badań,
- pacjenci stosowali dodatkowe terapie, będące kontynuacją stosowanego wcześniej leczenia, co mogło mieć wpływ zarówno na skuteczność leczenia jak i profil bezpieczeństwa terapii,
- schemat podawania leku obejmował podanie jednokrotne, terapię indukcyjną i podtrzymującą, w niektórych badaniach dozwolone było leczenie epizodyczne, w niniejszej analizie oceniano jednak wyniki raportowane dla leczenia infliksymabem w dawkach i schemacie zgodnym z zalecanym w ChPL Remsima® (infliksymab) [77] i zgodne z Programem Lekowym [395],
- w badaniach retrospektywnych nie podano szczegółowego opisu dawkowania leku.

Należy jednak podkreślić, że zidentyfikowano dużą liczbę badań o niższej wiarygodności, prowadzonych zarówno w populacji pediatrycznej jak i u chorych dorosłych, w których analizowano różne punkty końcowe i których wyniki były zbieżne. Dodatkowo zidentyfikowano kilka badań przeprowadzonych w ośrodkach klinicznych w Polsce, co pozwala ocenić efektywność praktyczną stosowania infliksymabu w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- A. Nie udało się zidentyfikować żadnych badań dotyczących leczenia pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (zgodnie z definicją zawartą w Programie Lekowym wskaźnik PCDAI w zakresie ≥ 31 do 51 punktów oraz wskaźnik CDAI w zakresie 220-300 punktów [395]), jak również badań porównujących stosowanie infliksymabu względem placebo w populacji pediatrycznej.
- B. Zidentyfikowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik CDAI w zakresie 220-400 punktów) wskazują na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów) i zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania remisji (wartość wskaźnika CDAI < 150 punktów), w wyniku zastosowania infliksymabu, w porównaniu z placebo [1]-[11], [12]-[17].
- C. Terapia indukcyjna i podtrzymująca infliksymabem prowadzi również do istotnego statystycznie względem placebo zmniejszenia prawdopodobieństwa konieczności interwencji chirurgicznej oraz liczby hospitalizacji [1], co potwierdzają wyniki zidentyfikowanej meta-analizy [163].
- D. Zastosowanie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego infliksymabem prowadzi również do istotnego statystycznie zwiększenia względem placebo odsetka pacjentów, którzy mogą zaprzestać leczenia kortykosteroidami [3], co zostało potwierdzone w badaniu RCT o akronimie SONIC, które nie spełniło kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej - w badaniu tym wykazano, że u pacjentów stosujących azatioprynę w terapii choroby Crohna, leczenie infliksymabem względem placebo prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby jak również remisji choroby przy jednoczesnym zaprzestaniu stosowania kortykosteroidów [23].
- E. Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczeni infliksymabem raportują znamienne poprawę jakości życia względem chorych otrzymujących placebo [1], [6], [12].
- F. Skuteczność stosowanego leczenia znajduje również odzwierciedlenie w wynikach badań endoskopowych, potwierdzających znamienne zwiększone prawdopodobieństwo wygojenia się śluzówki u chorych leczonych infliksymabem w podtrzymaniu względem placebo.
- G. Profil bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w terapii podtrzymującej w populacji dorosłych pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna był korzystny i porównywalny do placebo, jedynie rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych oraz reakcje na wlew występowały istotnie statystycznie częściej w grupie aktywnego leczenia [1], [3].
- H. Wyniki badania randomizowanego potwierdzają skuteczność leczenia infliksymabem pacjentów pediatrycznych (w wieku 6-17 lat) z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik PCDAI > 30 punktów) [18]-[22].

- I. U chorych pediatrycznych raportowano wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej, z uzyskaniem wartości PCDAI ≤ 30) wynoszący 73% i 64% odpowiednio w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodni [18].
- J. Wskaźnik remisji definiowanej jako wartość PCDAI ≤ 10 punktów, w populacji pediatrycznej w okresie 30 i 54 tygodni również był wysoki i wynosił odpowiednio 60% i 56% u chorych [18].
- K. W populacji pediatrycznej stosowanie infliksymabu w terapii podtrzymującej co 8 tygodni prowadziło również do istotnego statystycznie zmniejszenia średniej dobowej dawki stosowanych kortykosteroidów. Ponad 35% chorych mogło zaprzestać stosowania kortykosteroidów w trakcie leczenia infliksymabem, przy jednoczesnym utrzymaniu remisji w 54 tygodniu obserwacji [18].
- L. Profil bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w populacji pediatrycznej był co najmniej tak samo dobry jak w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Spektrum występujących zdarzeń niepożądanych było podobne, a większość z nich występowała z mniejszą lub podobną częstością, jedynie ryzyko infekcji było wyższe u dzieci niż u chorych dorosłych [18].
- M. Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność leczenia infliksymabem pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna i wskazują, że chorzy, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie powinni być poddani terapii podtrzymującej. Pacjenci leczeni infliksymabem raportują znaczące zmniejszenie nasilenia choroby, możliwość zaprzestania terapii kortykosteroidami i poprawę jakości życia. Stosowanie leku jest dobrze tolerowane zarówno przez pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych. Żadne dane nie wskazują na odmienną skuteczność leczenia pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna.
- N. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o referencje [77]-[161] wskazuje, że najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym podczas leczenia infliksymabem były zakażenia górnych dróg oddechowych [77]. Autorzy opracowań wtórnych dotyczących oceny bezpieczeństwa wskazują, że terapia infliksymabem jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a występujące zdarzenia niepożądane o charakterze ciężkim pojawiają się raczej rzadko. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją. Z uwagi na możliwość wystąpienia powyższych zdarzeń pacjenci powinni być regularnie monitorowani podczas leczenia. Często także, określenie czy dane zdarzenie niepożądane ma związek ze stosowaniem infliksymabu, jest utrudnione ze względu na równoczesne przyjmowanie przez pacjentów innych leków.

O. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [162]-[203] również wskazują na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów oraz na istotnie statystycznie wyższą skuteczność kliniczną tego leku w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w stopniu nasilenia średnio ciężkim do ciężkiego, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Randomizowane badania kliniczne

Badanie ACCENT I

- [1] Hanauer S, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9317):1541–1549.
- [2] Hanauer SB, Wagner CL, Bala M i wsp. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2(7):542–553.
- [3] Rutheerts P, Feagan BC, Lichtenstein GR i wsp. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 126(2):402-413.
- [4] Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M i wsp. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63(3):433-442.
- [5] Geboes K, Rutgeerts P, Opendakker G i wsp. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr.Med Res.Opin*. 2005; 21(11):1741–1754.
- [6] Feagan BG, Yan S, Bala M i wsp. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(10):2232-2238.
- [7] Lichtenstein GR, Yan S, Bala M i wsp. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99:91–96.
- [8] Louis EJ, Watier HE, Schreiber S i wsp. Polymorphism in IgG Fc receptor gene FCGR3A and response to infliximab in Crohn's disease: a subanalysis of the ACCENT I study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16(12):911-914.
- [9] Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ i wsp. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35(5):568-576.
- [10] Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH i wsp. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. 2014; 63(11):1721-1727.
- [11] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00207662>, wrzesień 2018.

Badanie Targan i wsp.

- [12] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease: Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029–1035.
- [13] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor " for Crohn`s disease. *Eur-j-gastroenterol-hepatol*. 1997; 9(Suppl12):1260.
- [14] Lichtenstein GR, Bala M, Han C i wsp. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002; 8(4):237-243.
- [15] D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R i wsp. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999; 116(5):1029-1034.
- [16] Taylor KD, Plevy SE, Yang H i wsp. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001; 120(6):1347-1355.
- [17] Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S i wsp. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999; 117(4):761-769.

Badanie REACH

- [18] Hyams J, Crandall W, S. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007; 132(3):863–873.
- [19] Crandall W, Hyams J, Kugathasan S i wsp. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(2):183-190.

- [20] Thayu M, Leonard MB, Hyams JS i wsp. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6(12):1378-1384.
- [21] Hyams J, Walters TD, Crandall W i wsp. 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. 2011; 27(3):651-662.
- [22] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00207675>, wrzesień 2018.

Badanie SONIC

- [23] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W i wsp. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2010; 362:1383-1395.
- [24] Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ i wsp. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41(8):734-746.
- [25] Bouguen G, Sninsky C, Tang KL i wsp. Change in erythrocyte mean corpuscular volume during combination therapy with azathioprine and infliximab is associated with mucosal healing: a post hoc analysis from SONIC. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21(3):606-614.
- [26] Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. Gut. 2014; 63(1):88-95.
- [27] Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ i wsp. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. Gastroenterology. 2013; 145(5):978-986.e5.
- [28] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094458>, wrzesień 2018.

B. Badania o niższej wiarygodności

- [29] Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E i wsp. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012; 24(5):495-500.
- [30] Sieczkowska-Golub J, Meglicka M, Plocek A i wsp. Induction Therapy With Biosimilar Infliximab in Children With Crohn Disease. JPGN 2017; 65: 285-288.
- [31] Nikolaus S, Raedler A, Kühbacker T i wsp. Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. Lancet. 2000; 356(9240):1475-1479.
- [32] Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A i wsp. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2000; 95(11):3189-3194.
- [33] Kugathasan S. Prolonged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33 Suppl 1:S40-43.
- [34] van Balkom BP, Schoon EJ, Stockbrügger RW i wsp. Effects of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy on the quality of life in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16(6):1101-1107.
- [35] Schreiber S, Kuehbacher T, Mascheretti S i wsp. Clinical efficacy of treatment with infliximab in a German multicenter, prospective, open-label trial in refractory Crohn's disease. Gastroenterology. 2000; 118:A2970.
- [36] Herfarth H, Obermeier F, Andus T i wsp. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2002; 97(10):2688-2690.
- [37] Borrelli O, Bascietto C, Viola F i wsp. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. Dig Liver Dis. 2004; 36(5):342-347.
- [38] Orlando A, Colombo E, Kohn A i wsp. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. Dig Liver Dis. 2005; 37(8):577-583.
- [39] Van den Brande JM, Koehler TC, Zelinkova Z i wsp. Prediction of antitumour necrosis factor clinical efficacy by real-time visualisation of apoptosis in patients with Crohn's disease. Gut. 2007; 56(4):509-517.
- [40] Nakahigashi M, Yamamoto T. Increases in body mass index during infliximab therapy in patients with Crohn's disease: an open label prospective study. Cytokine. 2011; 56(2):531-535.

- [41] Van Assche G, Herrmann KA, Louis E i wsp. Effects of infliximab therapy on transmural lesions as assessed by magnetic resonance enteroclysis in patients with ileal Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(12):950-957.
- [42] Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M i wsp. Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(8):1480-1487.
- [43] Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M i wsp. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2014; 49(2):254-262.
- [44] Gecse KB, Lovász BD, Farkas K i wsp. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(2):133-140.
- [45] Farkas K, Rutka M, Bálint A i wsp. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis – experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15:1257-1262.
- [46] Park SH, Kim YH, Lee JH i wsp. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9 Suppl 1:35-44.
- [47] Paul S, Del Tedesco E, Marotte H i wsp. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(12):2568-2576.
- [48] Sakuraba H, Ishiguro Y, Hasui K i wsp. Prediction of maintained mucosal healing in patients with Crohn's disease under treatment with infliximab using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Digestion*. 2014; 89(1):49-54.
- [49] Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P i wsp. Splenic function and IgM-memory B cells in Crohn's disease patients treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(5):591-596.
- [50] Szymanska E, Dadalski M, Szymanska S i wsp. The impact of induction therapy with three doses of infliximab on deep histological healing in paediatric patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology Rev* 2016; 11 (3):176–180.
- [51] Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr*. 2000; 137(2):192-196.
- [52] Tursi A., Elisei W, Brandimarte G i wsp. Safety and effectiveness of infliximab for inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Eur.Rev Med Pharmacol.Sci*. 2010; 14(1):47–55.
- [53] Gouldthorpe O, Catto-Smith AG, Alex G i wsp. Loss of response to long-term infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013; 6(10):1322-1334.
- [54] Jung YS, Park DI, Kim YH i wsp. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *Journal of gastroenterology and hepatology (australia)*. 2015; 30(12): 1705-1712.
- [55] Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A i wsp. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(2):127-132.
- [56] Kim MJ, Lee JS, Lee JH i wsp. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta Paediatr*. 2011; 100(3):451-455.
- [57] Szabo D, Kokonyei G, Arato A i wsp. 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. *J.Crohns.Colitis*. 2014; 8(8):747–755.
- [58] Richmond L, Curtis L, Garrick V i wsp. Biosimilar infliximab use in paediatric IBD. *Arch Dis Child*. 2018; 103(1):89-91.
- [59] Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z i wsp. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(9):1062-1068.
- [60] Griffin LM, Thayu M, Baldassano RN i wsp. Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(7):2630-2639.
- [61] Stein R, Lee D, Leonard MB i wsp. Serum Infliximab, Antidrug Antibodies, and Tumor Necrosis Factor Predict Sustained Response in Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(6):1370-1377.
- [62] Ardizzone S, Colombo E, Maconi G i wsp. Infliximab in treatment of Crohn's disease: the Milan experience. *Dig Liver Dis*. 2002; 34(6):411-418.
- [63] Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E i wsp. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34(5):387-391.

- [64] Olbjørn C, Nakstad B, Småstuen MC i wsp. Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn's disease. Predictors of clinical outcome in a population-based cohort of newly diagnosed patients. *Scand J Gastroenterol*. 2014; 49(12): 1425-1431.
- [65] Hyams JS, Lerer T, Griffiths A i wsp. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm.Bowel Dis*. 2009; 15(6):816–822.
- [66] Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M i wsp. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009; 58(4):492–500.
- [67] Tiemi J, Komati S, Sdepanian VL. Effectiveness of infliximab in Brazilian children and adolescents with Crohn disease and ulcerative colitis according to clinical manifestations, activity indices of inflammatory bowel disease, and corticosteroid use. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50(6):628-633.
- [68] Choi CH, Song ID, Kim Y-H i wsp. Efficacy and safety of infliximab therapy and predictors of response in Korean patients with Crohn's disease: a nationwide, multicenter study. *Yonsei medical journal*. 2016; 57(6):1376-1385.
- [69] Witthöft T, Ludwig D. Effectiveness and tolerability of repeated treatment with infliximab in patients with Crohn's disease: a retrospective data analysis in Germany. *Int J Colorectal Dis*. 2005; 20(1):18-23.
- [70] Laharie D, Chanteloup E, Chabrun E i wsp. The tolerance and efficacy of a postponed retreatment with infliximab in Crohn's disease primary responders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(12):1240-1248.
- [71] Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C i wsp. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):425-431.

C. Badania nieopublikowane

- [72] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01181765>, wrzesień 2018.
- [73] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01442025>, wrzesień 2018.
- [74] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796250>, wrzesień 2018.
- [75] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01338740>, wrzesień 2018.
- [76] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02096861>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004497-10+>, wrzesień 2018.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [77] Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®.
- [78] Streszczenie Europejskiego Sprawozdania Oceniającego (EPAR). 2013.

FDA

- [79] Remicade® (infliximab) for IV injection. Warnings. 2009.
- [80] <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm270849.htm>, wrzesień 2018.
- [81] FDA. Clinical Review. CT-P13. 2015.
- [82] FDA. Inflectra label. 2016.

Health Canada

- [83] Health Product InfoWatch - October 2015. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-october-2015.html#a1.6>, wrzesień 2018.

The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

- [84] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=L04AB02&drug=REMSIMA+%28INFLIXIMAB%29>, wrzesień 2018.
- [85] Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and listeria monocytogenes meningitis. 2003.

- [86] Labadie J, Diemont WL. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. 2005.
- [87] Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. 2004.
- [88] ten Tusscher MPM, Jacobs PCJ, Busch MJWM i wsp. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. *BMJ*. 2003; 326: 579.
- [89] Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E i wsp. Increased risk of birth defects after tumor necrosis factor- α inhibitor therapy during pregnancy? A prospective multicenter cohort study. *Birth Defects Research (Part A)*. 2014; 100: 523.

The Uppsala Monitoring Centre

- [90] Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Uppsala Reports*. 2008; 41: 21.
- [91] Meyboom RHB, Star K, Bate J, Edwards R. TNF- α inhibitors and leukaemia: *International Pharmacovigilance Reports. Drug Safety*. 2008; 31(5): 445-7.

Inne doniesienia naukowe

Opracowania wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa:

- [92] Weber RW. Adverse reactions to biological modifiers. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 4(4):277-283.
- [93] Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J i wsp. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor (alpha). *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(10): 2968-2974.
- [94] Grinblat B, Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37(4):251-255.
- [95] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS i wsp. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(7):996-1001.
- [96] Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A i wsp. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(9):1700-1711.
- [97] Denadai R, Teixeira FV, Saad-Hossne R. The onset of psoriasis during the treatment of inflammatory bowel diseases with infliximab: should biological therapy be suspended? *Arq Gastroenterol*. 2012; 49(2):172-176.
- [98] Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F i wsp. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(7):517-524.
- [99] Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(12):1947-1955.
- [100] Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013; 173(15):1416-1428.
- [101] Singh JA, Wells GA, Christensen R, i wsp. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; NO: 2.
- [102] Toussi SS, Pan N, Walters HM i wsp. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor-Inhibitors: Systematic review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 57(9):1318-1330.
- [103] Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C i wsp. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):82-89.
- [104] Fiorino G, Allez M, Maiesci A i wsp. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(9):921-927.
- [105] Beyer M, Steinhoff M, Anagnostopoulos I i wsp. Hepatosplenic T-cell lymphomas and therapy with TNF-alpha-blocking biologics: a risk for psoriasis patients? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7(3):191-194.

- [106] Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2008; 159(6):1217-1228.
- [107] Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2005; 211(3):209-217.
- [108] Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed*. 2005; 4(6):363-368.
- [109] Bratcher JM, Korelitz BI. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5(1):9-16.
- [110] Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg*. 2007; 26(1):6-14.
- [111] Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007; 12(1):16-21.
- [112] Dommasch E, Gelfand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther*. 2009; 22(5):418-430.
- [113] Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C i wsp. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J*. 2009; 102(11):1133-1140.
- [114] Nozaki K, Silver RM, Stickler DE i wsp. Neurological deficits during treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Am J Med Sci*. 2011; 342(5):352-355.
- [115] Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9(9):496-503.
- [116] Mocci G, Marzo M, Papa A i wsp. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(10):769-779.
- [117] Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- α antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79 Suppl 1:S35-46.
- [118] Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 40(3):233-240.
- [119] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS i wsp. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(7):996-1001.
- [120] Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat*. 2009; 20(2):100-108.
- [121] Lee JH, Slifman NR, Gershon SK i wsp. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2565-2570.
- [122] Wallis RS, Broder M, Wong J i wsp. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 3):S194-S198.
- [123] Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 37:381-387.
- [124] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S i wsp. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine* 2007;86:242-251.
- [125] Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(12):1947-1955.
- [126] Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A i wsp. Anti-TNF+- therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014; 20(10):1862-1869.
- [127] Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L i wsp. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: A systematic review of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*. 2014; 46(7):546-554.
- [128] Baert F, De Vos M, Louis E i wsp. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? *Acta Gastroenterol. Belg*. 2007; 70(20):163-170.

- [129] Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(1):1–40.
- [130] Ferrero S; Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2004; 270(2):79–85.
- [131] Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Gastroenterology.* 2013; 108(8):1268–1276.
- [132] Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS i wsp. Review article: the effects of antitumor necrosis factor-alpha on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(12):1261–1272.
- [133] Nanau RM, Cohen LB, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2014; 17(4):485–582.
- [134] Subramanian V, Pollok RCG, Kang J-Y i wsp. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *British Journal of Surgery.* 2006; 93(7):793–799.
- [135] Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Mar;39(5):447-458.
- [136] Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: A systematic literature review. *World Journal of Gastroenterology.* 2013; 19(17):2591–2602.
- [137] Mozaffari S, Abdolghaffari AH, Nikfar S i wsp. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: A systematic review with meta-analysis. *Human and Experimental Toxicology.* 2015; 34(5):445-459.
- [138] Singh S, Nagpal SJS, Murad MH i wsp. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014; 12(2):210-218.
- [139] Nielsen OH, Loftus EV, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: A systematic review. *BMC Medicine.* 2013; 11(1):Article Number 174.
- [140] Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-TNF α treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(11):1057-1064.
- [141] Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ i wsp. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adultpatients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(7): 1051-1063.
- [142] Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I i wsp. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. *Mycoses.* 2017; 60(4):222-229.
- [143] Münger C, Juillerat P, Niess JH. Paradoxical Inflammation in IBD Patients Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. *Austin J Gastroenterol.* 2017; 4(2): 1081.
- [144] Brown G, Wang E, Leon A i wsp. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(2):334-341.
- [145] Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2016; 68(6):1237-1243.
- [146] Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(8): 979-988.
- [147] Androulakis I, Zavos C, Christopoulos P i wsp. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(47):13205-13211.
- [148] Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S i wsp. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(9):806-815.
- [149] Papaconstantinou I, Zeglinas C, Gazouli M i wsp. The impact of peri-operative anti-TNF treatment on anastomosis-related complications in Crohn's disease patients. A critical review. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18(6):1216-1224.
- [150] Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB i wsp. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(9):1443-1451.

- [151] Yang ZP, Hong L, Wu Q i wsp. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2014; 12(3):224-230.
- [152] Phelan C, Wooltorton E. Infliximab and serious hematologic events. *CMAJ*. 2004; 171(9):1045.
- [153] Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013; 7(11):868-877.
- [154] Shah ED, Farida JP, Siegel CA i wsp. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017; 23(4):570-577.
- [155] Wang Q, Wen Z, Cao Q. Risk of tuberculosis during infliximab therapy for inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and spondyloarthropathy: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016; 12(3):1693-1704.
- [156] Rampton DS1. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut*. 2005; 54(10):1360-1362.
- [157] Patel D, Madani S, Patel S i wsp. Review of pulmonary adverse effects of infliximab therapy in Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(6):769-775.
- [158] Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(4):493-501.
- [159] Murdaca G, Spanò F, Contatore M i wsp. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(1):43-52.
- [160] Khanna R, Feagan BG. Safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: current understanding of the potential for serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Jun;14(6):987-997.
- [161] Pagnini C, Arseneau KO, Cominelli F. Safety considerations when using anti-TNF α therapy to treat Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(1):31-44.

E. Opracowania (badania) wtórne

Przeglądy systematyczne z metaanalizą

- [162] Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG i wsp. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1291-1302.
- [163] Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG i wsp. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(1):3-13.
- [164] Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(5):632-647.
- [165] Kennedy NA, Warner B, Johnston EL i wsp. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(8):910-923.
- [166] Komaki Y, Yamada A, Komaki F i wsp. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(8):1043-1057.
- [167] Feng JS, Li JY, Chen XY i wsp. Strategies for Preventing Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease 1 Year after Surgery: A Network Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017. Article Number 7896160.
- [168] Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Do anti-tumor necrosis factors induce response and remission in patients with acute refractory Crohn's disease? A systematic meta-analysis of controlled clinical trials. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2007; 61(1):75-80.
- [169] Mardini H, Grigorian A, Selby L i wsp. Anti-TNF agents prevent endoscopic and clinical recurrence of crohn's disease after surgical resection: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109:500.

- [170] Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, i wsp. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2015; 13(13): 2233-2240.
- [171] Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015; 148(2):344–354.
- [172] Singh S, Garg SK, Pardi DS, i wsp. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89(12):1621–1635.
- [173] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD i wsp. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(12):1349–1362.
- [174] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de, Suray N i wsp. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn's Disease: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008; 6(6):644–653.
- [175] Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X i wsp. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: A meta-analysis of controlled trials. *Digestive and Liver Disease.* 2005; 47(3):191–196.
- [176] Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ i wsp. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(4):644–659.
- [177] Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N i wsp. Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Science.* 2013; 9(5):765–779.
- [178] Doherty G, Bennett G, Patil S i wsp. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006873.
- [179] Singh S, Fumery M, Sandborn WJ i wsp. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun 19; 48(4):394-409.

Przeгляdy systematyczne

- [180] Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ.* 2017; 357:j2505.
- [181] Papamichael K, Van Stappen T, Jairath V i wsp. Review article: pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(10):1158-1169.
- [182] Jacobs I, Petersel D, Isakov L i wsp. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs.* 2016; 30(6):525-570. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40259-016-0201-6#SupplementaryMaterial>.
- [183] Radin M, Sciascia S, Roccatello D i wsp. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017; 31(1):37-49.
- [184] McKeage K. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. *BioDrugs.* 2014; 28(3):313-321.
- [185] Blair HA, Deeks ED. Infliximab Biosimilar (CT-P13; Infliximab-dyyb): A Review in Autoimmune Inflammatory Diseases. *BioDrugs.* 2016; 30(5):469-480.
- [186] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor- α antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003.
- [187] Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27(1):11–18.
- [188] Akobeng AK. Crohn's disease: current treatment options. *Arch. Dis. Child.* 2008; 93(9):787–792.
- [189] Assasi N, Blackhouse G, Xie F i wsp. Patient outcomes after anti TNF- α drugs for Crohn's disease. *Expert Rev Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2010; 10(2):163–175.
- [190] Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for Crohn's disease? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20(2):151–159.
- [191] Bell SJ, Kamm MA. Review article: the clinical role of anti-TNF α antibody treatment in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14(5):501–514.

- [192] Bressler B, Sands BE. Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24(9):1283–1293.
- [193] Cohen LB, Nanau RM, Delzor F i wsp. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl. Res.* 2014; 163(6):533–556.
- [194] Danese S, Colombel JF, Reinisch W i wsp. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment--shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(8):857–869.
- [195] Nahar IK, Shojania K, Marra CA i wsp. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37(9):1256–1265.
- [196] 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.* 2010; 11(2):156–175.
- [197] Peyrin-Biroulet L, Lemann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(8):870–879.
- [198] Wilson DC, Thomas AG, Croft NM i wsp. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2010; 50(1):14–34.
- [199] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006893.

HTA

- [200] Hutfless S, Almashat S, Berger Z i wsp. Pharmacologic therapies for the management of Crohn's disease: comparative effectiveness (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2014.
- [201] Clark W, Raftery J, Song F i wsp. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Health Technology Assessment.* 2003;7(3).
- [202] Dretzke J, Edlin R, Round J i wsp. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-a) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technology Assessment Database.* 2011; 15(6).
- [203] Assasi N, Blackhouse G, Xie F i wsp. Anti-TNF-a drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2009.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

Brak oceny nasilenia choroby (nie podano początkowej wartości CDAI/PCDAI)

- [204] Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP i wsp. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm.Bowel Dis.* 2009; 15(3): 388–394.
- [205] Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H i wsp. 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.* 2012; 18(9): 1617–1623.
- [206] Eberhardson M, Söderling JK, Neovius M i wsp. Anti-TNF treatment in Crohn's disease and risk of bowel resection-a population based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46(6):589-598.
- [207] Brooks AJ, Sebastian S, Cross SS i wsp. Outcome of elective withdrawal of anti-tumor necrosis factor- α therapy in patients with Crohn's disease in established remission. *Journal of Crohn's and colitis.* 2015; 1–7.
- [208] Assa A, Hartman C, Weiss B i wsp. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's diseases. *J.Crohns.Colitis.* 2013; 7(5): 369–376.
- [209] Domenech E, Hinojosa J, Nos P i wsp. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: How long should patients be treated? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2005; 22(11–12): 1107–1113.
- [210] Wynands J, Belbouab R, Candon S i wsp. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition.* 2008; 46: 293–298.
- [211] Smits LJT, Grelack A, Derikx LAAP i wsp. Long-Term Clinical Outcomes After Switching from Remicade® to Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(11):3117-3122.

- [212] Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R i wsp. Effectiveness and Safety of CT-P13 (Biosimilar Infliximab) in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Real Life at 6 Months. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(5):1305-1312.
- [213] Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez i wsp. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(1):120-131.
- [214] Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ1 i wsp. Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(11):1287-1293.
- [215] Bar-Yoseph H, Waterman M, Almog R i wsp. Prevention of Antidrug Antibody Formation to Infliximab in Crohn's Patients With Prior Failure of Thiopurines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(1):69-75.
- [216] Thiebault H, Boyard-Lasselin P, Guignant C i wsp. Paradoxical articular manifestations in patients with inflammatory bowel diseases treated with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28(8):876-881.
- [217] Taxonera C, Barreiro-de-Acosta M, Bastida G i wsp. Outcomes of Medical and Surgical Therapy for Entero-urinary Fistulas in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(6):657-662.
- [218] Leombruno JP, Nguyen GC, Grootendorst P i wsp. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: a matched analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(8):838-848.
- [219] van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA i wsp. Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(5):549-555.
- [220] Kuin S, Stolte SB, van den Brink GR i wsp. Short article: Remicade infusions at home: an alternative setting of infliximab therapy for patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28(2):222-225.
- [221] Papamichael K, Karatzas P, Mantzaris GJ. De-escalation of Infliximab Maintenance Therapy from 8- to 10-week Dosing Interval Based on Faecal Calprotectin in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(3):371-372.
- [222] Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F i wsp. Association Between Infliximab Trough Levels and the Occurrence of Paradoxical Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Case-Control Study. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(11):982-987.
- [223] Ferges W, Rampertab SD, Shafqet M i wsp. Experience With Anti-TNF- α Biologic Agents in Succession in Patients With Crohn's Disease: A Retrospective Analysis of a Single Center. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50(4):326-330.
- [224] Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M i wsp. Bowel Damage as Assessed by the Lémann Index is Reversible on Anti-TNF Therapy for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(8):633-639.
- [225] Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M i wsp. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet.* 2000; 356(9244):1821-1822.
- [226] Arnott ID, McDonald D, Williams A i wsp. Clinical use of Infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(10):1639-1646.
- [227] Cohen RD. Efficacy and safety of repeated infliximab infusions for Crohn's disease: 1-year clinical experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7 Suppl 1:S17-22.
- [228] Hommes DW, van de Heistee BH, van der Spek M i wsp. Infliximab treatment for Crohn's disease: one-year experience in a Dutch academic hospital. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8(2):81-86.
- [229] van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ i wsp. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45(1):39-45; discussion 45-46.
- [230] Parsi MA, Achkar JP, Richardson S i wsp. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002; 123(3):707-713.
- [231] Gentile S, Guarino G, Bizzarro A i wsp. Infliximab does not interfere with insulin secretion, insulin resistance and production of GAD and islet cell antibodies in patients with Crohn's disease. *Diabetes Obes Metab.* 2002; 4(4):276-267.
- [232] Lönnkvist MH, Befrits R, Lundberg JO i wsp. Infliximab in clinical routine: experience with Crohn's disease and biomarkers of inflammation over 5 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21(10):1168-1176.

- [233] Zheng JJ, Zhi P, Wang YM i wsp. Short-term study of infliximab treatment for Crohn's disease in China. *J Dig Dis*. 2011; 12(2):105-109.
- [234] Sorrentino D1, Terrosu G, Paviotti A i wsp. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab--a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(5):1341-1348.
- [235] Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA i wsp. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(5):1133-1139.
- [236] Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L i wsp. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can J Gastroenterol*. 2009; 23(5):348-352.
- [237] Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahli M i wsp. Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10(4):346-351.
- [238] Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ i wsp. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(5):878-883.
- [239] Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP i wsp. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(3):445-449.
- [240] Marchal L, D'Haens G, Van Assche G i wsp. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19(7):749-754.
- [241] Luna-Chadid M, Pérez Calle JL, Mendoza JL i wsp. Predictors of response to infliximab in patients with fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96(6):379-381; 382-384.
- [242] Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D i wsp. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int*. 2005; 25(6):406-410.
- [243] Condino G, Calabrese E, Zorzi F i wsp. Anti-TNF-alpha treatments and obstructive symptoms in Crohn's disease: a prospective study. *Dig Liver Dis*. 2013; 45(3):258-262.
- [244] Krane MK, Allaix ME, Zoccali M i wsp. Preoperative infliximab therapy does not increase morbidity and mortality after laparoscopic resection for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56(4):449-457.
- [245] Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A i wsp. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(1):52-61.
- [246] Ungar B, Chowers Y, Yavzori M i wsp. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014; 63(8):1258-1264.
- [247] Lam MC, Lee T, Atkinson K1 i wsp. Time of infliximab therapy initiation and dose escalation in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(1):214-218.
- [248] Vester-Andersen MK, Prosborg MV, Jess T i wsp. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(5):705-714.
- [249] Park KT, Sin A, Wu M i wsp. Utilization trends of anti-TNF agents and health outcomes in adults and children with inflammatory bowel diseases: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20(7):1242-1249.
- [250] Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL i wsp. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(27):9170-9177.
- [251] Mandel MD, Balint A, Golovics PA i wsp. Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: Results from two referral centres. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(11):985-990.
- [252] Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG i wsp. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2015; 64(10):1539-1545.
- [253] Aggarwal D, Limdi JK. Anti-TNF therapy is associated with a reduction in radiation exposure in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(1):13-19.
- [254] Kotze PG, Ludvig JC, Teixeira FV i wsp. Disease duration did not influence the rates of loss of efficacy of the anti-TNF therapy in Latin American Crohn's disease patients. *Digestion*. 2015; 91(2):158-163.

- [255] Bank S, Andersen PS, Burisch J i wsp. Effectiveness of anti-tumour necrosis factor- α therapy in Danish patients with inflammatory bowel diseases. *Dan Med J*. 2015; 62(3). pii: A4994.
- [256] Ricart E, Panaccione R, Loftus EV i wsp. Successful management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Gastroenterology*. 1999; 117(2):429-432.
- [257] Pressman AR, Hutfless S, Velayos F i wsp. Patterns of infliximab use among Crohn's disease patients in a community setting. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(9):1265-1272.
- [258] Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A i wsp. The PROSIT-BIO Cohort: a Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. *Inflammatory bowel diseases*. 2017; 23(2): 233-243.
- [259] Bodini G, Del Nero L, Giannini E i wsp. Infliximab trough levels and anti-drug antibodies after induction as predictive factors of long term clinical remission. *Digestive and liver disease*. 2016(48):e163.
- [260] deBruyn JC, Jacobson K, El-Matary W. Long-term Outcomes of Infliximab use for Pediatric Crohn's disease: A Canadian Multicenter Clinical Practice Experience. [Article in Press] *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017.
- [261] Chaparro M, Martinez-Montiel P, Van Domselaar M i wsp. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: Efficacy and safety. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012; 6:62-67.
- [262] Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B i wsp. Tumor necrosis factor- α antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83(1):70-76.
- [263] de Ridder L, Rings EH, Damen GM i wsp. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(3):353-358.
- [264] Ferrante M, D'Haens G, Dewit O i wsp. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(2):243-249.
- [265] Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filippi J i wsp. Anti-TNF monotherapy for Crohn's disease: a 13-year multicentre experience. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016; 10(5):516-524.
- [266] Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L i wsp. Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab. *Aliment.Pharmacol.Ther*. 2009; 30(7):749-756.
- [267] Gonzalez-Lama Y, Lopez-San Roman A, Marin-Jimenez I i wsp. Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterol.Hepatol*. 2008; 31(7):421-426.
- [268] Poupardin C, Lęmann M, Gendre JP i wsp. Efficacy of infliximab in Crohn's disease. Results of a retrospective multicenter study with a 15-month follow-up. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2006; 30(2):247-252.
- [269] Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. Long-term durability of Crohn's disease treatment with infliximab. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008; 53(4):1033-1041.
- [270] Wenzl HH, Reinisch W, Jahnel J i wsp. Austrian infliximab experience in Crohn's disease: a nationwide cooperative study with long-term follow-up. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol*. 2004; 16(8):767-773.
- [271] Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A i wsp. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:745-750.
- [272] De Ridder L, Rings EH, Damen GM i wsp. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm.Bowel Dis*. 2008; 14(3):353-358.
- [273] Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L i wsp. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can.J.Gastroenterol*. 2009; 23(5):348-352.
- [274] Brandse JF, Peters CP, Gecse KB i wsp. Effects of infliximab retreatment after consecutive discontinuation of infliximab and adalimumab in refractory Crohn's disease. *Inflamm.Bowel Dis*. 2014; 20(2):251-258.
- [275] Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M i wsp. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: a retrospective study. *Digestive and Liver Disease*. 2014; 46:695-700.
- [276] Ripolles T, Paredes JM, Martinez-Perez MJ i wsp. Ultrasonographic Changes at 12 Weeks of Anti-TNF Drugs Predict 1-year Sonographic Response and Clinical Outcome in Crohn's Disease: a Multicenter Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2016; 22(10):2465-2473.
- [277] Tielbeek JA, Löwenberg M, Bipat S i wsp. Serial magnetic resonance imaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(9):1943-1950.

- [278] Magro F, Bastos R, Marques M i wsp. Infliximab dose intensification by shortening infusion intervals. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(3):432-434.
- [279] Lindsay JO, Armuzzi A, Gisbert JP i wsp. Indicators of suboptimal tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(10):1086-1091.
- [280] Sakuraba A, Sato T, Matsukawa H i wsp. The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open-labeled prospective study. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27(7):947-952.
- [281] Jahnsen J, Kaasen Jørgensen K. Experience with Biosimilar Infliximab (Remsima®) in Norway. *Dig Dis.* 2017; 35(1-2):83-90.
- [282] Holdam AS, Bager P, Dahlerup JF. Biological therapy increases the health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in a clinical setting. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(6):706-711.
- [283] Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S1 i wsp. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9 Suppl 1:45-52.
- [284] Buer LC, Moum BA, Cvancarova M i wsp. Switching from Remicade_ to Remsima_ is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *J Crohn's Colitis.* 2017;11:297-304.
- [285] Bortlik M, Duricova D, Machkova N i wsp. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(2):196-202.
- [286] Arslan S, Kav T, Besisik F i wsp. Clinical outcome of Crohn's disease treated with infliximab. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50(52):952-956.

Brak wyodrębnienia wyników dla infliksymabu lub pacjentów z chorobą Crohna

- [287] Amiot A, Setakhr V, Seksik P i wsp. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(9):1443-1449.
- [288] Kotze PG, Saab MP, Saab B i wsp. Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors Did Not Influence Postoperative Morbidity After Elective Surgical Resections in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(2):456-464.
- [289] Bodini G, Giannini EG, De Maria C i wsp. Anti-TNF therapy is able to stabilize bowel damage progression in patients with Crohn's disease. A study performed using the Lémann Index. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(2):175-180.
- [290] Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R i wsp. Tuberculosis in Anti-Tumour Necrosis Factor-treated Inflammatory Bowel Disease Patients After the Implementation of Preventive Measures: Compliance With Recommendations and Safety of Retreatment. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(10):1186-1193.
- [291] Nuti F, Civitelli F, Bloise S i wsp. Prospective Evaluation of the Achievement of Mucosal Healing with Anti-TNF- α Therapy in a Paediatric Crohn's Disease Cohort. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(1):5-12.
- [292] Paredes JM, Ripollés T, Cortés X i wsp. Abdominal sonographic changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(2):404-410.
- [293] Vespasiani Gentilucci U, Caviglia R, Picardi A i wsp. Infliximab reverses growth hormone resistance associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(9):1063-1071.
- [294] Syed A, Cross RK, Flasar MH. Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with infections after abdominal surgery in Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(4):583-593.
- [295] Merrick VM, Mortier K, Williams LJ i wsp. Real-Life Anti-Tumour Necrosis Factor Experience in > 500 Paediatric United Kingdom Inflammatory Bowel Disease Patients. [Article in Press] *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017.
- [296] Farkas K, Lakatos PL, Szűcs M i wsp. Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(11):2995-3001.
- [297] Viazis N, Koukouratos T, Anastasiou J i wsp. Azathioprine discontinuation earlier than 6 months in Crohn's disease patients started on anti-TNF therapy is associated with loss of response and the need for anti-TNF dose escalation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(4):436-441.
- [298] Civitelli F, Nuti F, Oliva S i wsp. Looking beyond Mucosal Healing: effect of Biologic Therapy on Transmural Healing in Pediatric Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases.* 2016; 22(10): 2418-2424.

Brak oceny istotnych punktów końcowych

- [299] Kang B, Choi SY, Chi S i wsp. Baseline Wall Thickness Is Lower in Mucosa-Healed Segments 1 Year After Infliximab in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(2):279-285.
- [300] Yamamoto K, Chiba T, Matsumoto T. Effect of tumor necrosis factor- α antagonists on oxidative stress in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(35):10208-10214.
- [301] Cornillie F, Shealy D, D'Haens G i wsp. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(4):463-473.
- [302] Bolognani D, Della Torre A, Lacquaniti A i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with crohn disease undergoing treatment with infliximab. *J Investig Med.* 2010; 58(3):569-571.
- [303] Li Z, Arijis I, De Hertogh G i wsp. Reciprocal changes of Foxp3 expression in blood and intestinal mucosa in IBD patients responding to infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(8):1299-1310.
- [304] Miheller P, Muzes G, Rác K i wsp. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(11):1379-1384.
- [305] Ferkolj I, Ihan A, Markovic S i wsp. Infliximab reduces the number of activated mucosal lymphocytes in patients with Crohn's disease. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006; 15(3):231-235.
- [306] Gao Q, Meijer MJ, Schlüter UG i wsp. Infliximab treatment influences the serological expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Jun;13(6):693-702.
- [307] Guidi L, De Franco A, De Vitis I i wsp. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue after infliximab therapy in Crohn's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006; 10(1):23-26.
- [308] Nancey S, Blanvillain E, Parmentier B i wsp. Infliximab treatment does not induce organ-specific or nonorgan-specific autoantibodies other than antinuclear and anti-double-stranded DNA autoantibodies in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(11):986-991.
- [309] Gao Q, Hogezaand RA, Lamers CB i wsp. Basic fibroblast growth factor as a response parameter to infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(5):585-592.
- [310] Warman A, Straathof JW, Derijks LJ. Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients in a teaching hospital setting: results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(3):242-248.
- [311] Subramaniam K, Fallon K, Ruut T i wsp. Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(5):419-428.
- [312] Otsubo T, Alshawi N, Wahed R i wsp. Infliximab-associated suppression of cytokine release by mucosal explants predicts success of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases.* 2016; 22: S43-44.
- [313] Rutella S, Fiorino G, Vetrano S i wsp. Infliximab therapy inhibits inflammation-induced angiogenesis in the mucosa of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(4):762-770.
- [314] Mascheretti S, Hampe J, Croucher PJ i wsp. Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene: an analysis in 534 patients from two multicenter, prospective GCP-level trials. *Pharmacogenetics.* 2002; 12(7):509-515.
- [315] Einarson TR, Bereza BG, Ying Lee X, i wsp. Dose escalation of biologics in Crohns disease: critical review of observational studies. *Current Medical Research and Opinion.* 2017; 33(8): 1433-1449.
- [316] Vespasiani Gentilucci U, Caviglia R, Picardi A i wsp. Infliximab reverses growth hormone resistance associated with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2005; 21(9): 1063-1071.
- [317] Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(5):619-625.
- [318] Gordon JP, Mcewan PC, Maguire A i wsp. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review and clinician surveys. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2015; 27(7):804-812.
- [319] Olteanu R, Zota A, Constantin M. Biosimilars: An update on clinical trials (review of published and ongoing studies). *Acta Dermatovenerologica Croatica.* 2017; 25(1):57-66.

- [320] Barnes EL, Allegretti JR. Are anti-tumor necrosis factor trough levels predictive of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease? a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016; 50(9):733-741.

Niezdogna populacja

- [321] Generini S, Giacomelli R, Fedi R i wsp. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(12):1664-1669.

Schemat dawkowania niezgodny z zalecanym

- [322] van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW i wsp. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995; 109(1):129-135.
- [323] Hommes DW, van Dullemen HM, Levi M i wsp. Beneficial effect of treatment with a monoclonal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody on markers of coagulation and fibrinolysis in patients with active Crohn's disease. *Haemostasis*. 1997; 27(6):269-277.
- [324] Babouri A, Roblin X, Filippi J i wsp. Tolerability of one hour 10mg/kg infliximab infusions in inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter cohort study. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(2):161-165.
- [325] Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M i wsp. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology*. 1999; 116(1):22-28.

Niezdodny komparator

- [326] Baldassano R, Braegger CP, Escher JC i wsp. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(4):833-838.
- [327] Farrell RJ, Alsahl M, Jeen YT i wsp. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2003, 124(4), 917-924.
- [328] Bhatia JK, Korelitz BI, Panagopoulos G i wsp. A prospective open-label trial of Remicade in patients with severe exacerbation of Crohn's disease requiring hospitalization: a comparison with outcomes previously observed in patients receiving intravenous hydrocortisone. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41(7):677-681.

Badania o niższej wiarygodności obejmujące też chorych z wartością CDAI<220 lub PCDAI<30 (szersza od wnioskowanej populacja), w których oceniano jednokrotne podanie leku u chorych bez przetok

- [329] Hlavaty T, Persoons P, Vermeire S i wsp. Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12(3):199-204.
- [330] Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. Crohn's disease, fatigue, and infliximab: is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue? *World J Gastroenterol*. 2007; 13(14):2089-2093.
- [331] Dideberg V, Louis E, Farnir F i wsp. Lymphotoxin alpha gene in Crohn's disease patients: absence of implication in the response to infliximab in a large cohort study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16(5):369-373.
- [332] Kupčova V1, Turecký L, Uhlíkova E. The role of oxidative stress in anti-tumor necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Curr Med Chem*. 2012; 19(30):5226-5231.
- [333] Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P i wsp. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37(7):818-824.
- [334] Franchimont N, Putzeys V, Collette J i wsp. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20(6):607-614.
- [335] Ogawa K, Matsumoto T, Esaki M i wsp. Profiles of circulating cytokines in patients with Crohn's disease under maintenance therapy with infliximab. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(5):529-535.
- [336] Vermeire S, Noman M, Van Assche G i wsp. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003; 125(1):32-39.

- [337] Asakura H, Yao T, Matsui T i wsp. Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (Infliximab) to tumor necrosis factor-alpha for Crohn's disease in Japan: evaluation by rapid turnover proteins, and radiologic and endoscopic findings. *Journal of gastroenterology and hepatology (australia)*. 2001; 16(7):763-769.
- [338] Baert F, Noman M, Vermeire S i wsp. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348(7):601-608.

Wartość CDAI/PCDAI niezgodna z wnioskowaną lub większość (70%-80%) chorych z przetokami okołoodbytniczymi

- [339] Biancone L, Cretella M, Tosti C i wsp. Local injection of infliximab in the postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63(3):486-492.
- [340] Present DH, Rutgeerts P, Targan S i wsp. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(18):1398-1405.
- [341] Cadahia V, Garcia-Carbonero A, Vivas S i wsp. Infliximab improves quality of life in the short-term in patients with fistulizing Crohn's disease in clinical practice. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96(6):369-374; 374-378.
- [342] Rodrigo L, Pérez-Pariente JM, Fuentes D i wsp. Retreatment and maintenance therapy with infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96(8):548-554; 554-558.
- [343] Levesque BG, Greenberg GR, Zou G i wsp. A prospective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(10):1126-1135.
- [344] Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY i wsp. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20(10):1708-1713.
- [345] Regueiro M, Feagan BG, Zou B i wsp. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016; 150(7):1568-1578.
- [346] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01190839>, wrzesień 2018.
- [347] EudraCT Number 2010-018431-18. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018431-18+>, wrzesień 2018.
- [348] Uyanikoglu A, Ermis F, Akyuz F i wsp. Infliximab in inflammatory bowel disease: attention to adverse events. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(16):2337-2342.
- [349] Iwańczak BM, Ryzko J, Jankowski P i wsp. Evaluation of the infliximab therapy of severe form of pediatric Crohn's disease in Poland: retrospective, multicenter studies. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2017; 26(1):51-56.
- [350] Regueiro M, El-Hachem S, Kip KE i wsp. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. *Dig.Dis.Sci*. 2011; 56(12): 3610–3615.
- [351] Regueiro M, Schraut W, Baidoo L i wsp. Infliximab Prevents Crohn's Disease Recurrence After Ileal Resection. *Gastroenterology*. 2009; 136(2): 441–450.
- [352] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00688636>, wrzesień 2018.
- [353] Regueiro M, Kip KE, Schraut W i wsp. Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011; 17(1): 118–126.
- [354] Regueiro M, Kip KE, Baidoo L i wsp. Postoperative Therapy With Infliximab Prevents Long-term Crohn's Disease Recurrence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(9): 1494–1502.
- [355] Kato K, Fukunaga K, Kamikozuru K i wsp. Infliximab therapy impacts the peripheral immune system of immunomodulator and corticosteroid naïve patients with Crohn's disease. *Gut and Liver*. 2011; 5(1):37-45.
- [356] Regueiro M, Feagan BG, Zou B i wsp. Infliximab for prevention of recurrence of post-surgical crohn's disease following ileocolonic resection: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2015; 148(4 Suppl. 1): S141.
- [357] Rodrigo L, Perez-Pariente JM, Fuentes D i wsp. Retreatment and maintenance therapy with infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp.Enferm.Dig*. 2004; 96(8): 548–558.

- [358] af Björkesten CG, Nieminen U, Turunen U i wsp. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47(5):528-537.
- [359] Miheller P, Muzes G, Zagoni T i wsp. Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis.* 2006; 24(1-2):201-206.

Wtórne niesystematyczne

- [360] Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(43):16014-16019.
- [361] Włodarczyk M, Fichna J, Sobolewska-Włodarczyk A. Pharmacology and metabolism of infliximab biosimilars - A new treatment option in inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep.* 2016; 68(4):797-801.
- [362] Isaacs JD, Cutolo M, Keystone EC i wsp. Biosimilars in immune-mediated inflammatory diseases: initial lessons from the first approved biosimilar anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. *J Intern Med.* 2016; 279(1):41-59.
- [363] Parashette KR, Makam RC, Cuffari C. Infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: a review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2010; 3:57-63.
- [364] Ben-Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S i wsp. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(12):1685-1696.
- [365] Schreiber S. An update on biosimilar drugs for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9 Suppl 1:1-3.
- [366] Present DH. Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease--healing of fistulae. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13 Suppl 4:23-8; discussion 38.
- [367] McConachie S, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease - Accumulating Clinical Evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017; 10(4):391-400.
- [368] Deiana S, Gabbani T, Annese V. Biosimilars in Inflammatory bowel disease: A review of post-marketing experience. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(2):197-203.
- [369] Caprilli R, Angelucci E, Cocco A i wsp. Efficacy of conventional immunosuppressive drugs in IBD. *Digestive and Liver Disease.* 2004; 36(11): 766-780.
- [370] Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2011; 33(9):987-955.
- [371] Huang V, Fedorak RN. Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.* 471-479.
- [372] D'Inca R, Caccarao R. Randomized controlled trials in maintenance of remission in Crohn's disease. *Rev Recent Clin.Trials.* 2012; 7(4): 270-283.

Protokół opracowania wtórnego

- [373] Ricciuto A, Church P, Stewart MJ i wsp. Biological interventions for induction of mucosal healing in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6.* Art. No.: CD012674.
- [374] Ricciuto A, Church P, Stewart MJ i wsp. Biological interventions for maintenance of mucosal healing in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6.* Art. No.: CD012677.
- [375] Hindryckx P, Zou GY, Feagan BG i wsp. Biologic drugs for induction and maintenance of remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8.* Art. No.: CD012751.
- [376] Deol N, Nguyen TM, Parker CE i wsp. Infliximab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4.* Art. No.: CD012623.
- [377] Battat R, Deol N, Nguyen TM i wsp. Infliximab for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3.* Art. No.: CD012609.

- [378] Bots S, Vande Casteele N, Brandse JF i wsp. Antibody development against biologic agents used for the treatment of inflammatory bowel disease and antibody prevention with immunosuppressives. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5. Art. No.: CD012147.

Opracowanie (badanie) wtórne w którym wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF- α

- [379] Ali UA, Martin ST, Rao AD i wsp. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in crohn's disease. Diseases of the Colon and Rectum. 2004; 57(5):663–674.
- [380] Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Gastroenterology. 2013; 108(8):1268–1276.
- [381] Zhao Y, Ren LH, Zhang HJ i wsp. Infliximab and adalimumab for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. Journal of Digestive Diseases. 2014; 14: 56.
- [382] Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG i wsp. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment.Pharmacol.Ther. 2015; 41(7):613–623.

Komentarz do badania pierwotnego

- [383] Cottone M, Mocciano F, Orlando A. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. 2009; 3(3):231-234.
- [384] Ricart E, Sandborn WJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn'S disease. Gastroenterology. 1999; 117(5):1247-1248.

Inne przyczyny

- [385] Mascheretti S, Hampe J, Kühbacher T i wsp. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab. Pharmacogenomics J. 2002; 2(2):127-136.
- [386] Keljo DJ, Markowitz J, Langton C i wsp. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2009; 15(3):383-387.

Brak dostępu do pełnych tekstów (brak możliwości oceny czy badania pierwotne dotyczyły pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Crohna)

- [387] deBruyn JC, Jacobson K, El-Matary W i wsp. Long-term Outcomes of Infliximab use for Pediatric Crohn's disease: a Canadian Multicenter Clinical Practice Experience. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017; (no pagination).
- [388] Caprioli F, Bosè F, Rossi RL i wsp. Reduction of CD68+ macrophages and decreased IL-17 expression in intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease strongly correlate with endoscopic response and mucosal healing following infliximab therapy. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19(4):729-739.
- [389] Ferkolj I, Ihan A, Markovic S. CD19+ in intestinal mucosa predict the response to infliximab in Crohn's disease. Hepatogastroenterology. 2005; 52(64):1128-33.
- [390] Louis E, Boverie J, Dewit O i wsp. Treatment of small bowel subocclusive Crohn's disease with infliximab: an open pilot study. Acta Gastroenterol Belg. 2007; 70(1):15-19.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [391] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, wrzesień 2018.
- [392] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, wrzesień 2018.
- [393] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, wrzesień 2018.
- [394] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Remsima® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp.k.
- [395] Program Lekowy. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. 2018.
- [396] Szymańska E, Kierkuś J. Monitorowanie aktywności choroby Crohna: skala kliniczna, endoskopowa oraz histologiczna. Postępy Nauk Medycznych. 2014; 3: 181-185. <http://www.czytelniamedyczna.pl/4745,monitorowanie-aktywnosci-choroby-crohna-skala-kliniczna-endoskopowa-oraz-histolo.html> (wrzesień 2018).

- [397] Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989; 30:983-989.
- [398] Irvine E, Feagan B, Rochon J i wsp. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994; 106: 287–296.
- [399] WareJE Jr, Sherbourne CD. The Mos 36-item short-form health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473-483.
- [400] WareJE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston, MA: The Health Institute, 1994.
- [401] Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM i wsp. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor- α -Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jan 16.
- [402] Leombruno JP, Nguyen GC, Grootendorst P i wsp. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: a matched analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2011; 20: 838–848.
- [403] Adamski Z, Linke K, Samborski W. Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Wyd. Termedia, Poznań 2010.
- [404] Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna. <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (wrzesień 2018).
- [405] Raport epidemiologiczno-społeczny. Nieswoiste choroby zapalne jelit- przeciwnik rosnący w siłę. Warszawa. 19 maja 2016.
- [406] Wagner A, Szycha M, Kierkuś J. Rola terapii biologicznej w podtrzymaniu remisji u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Pediatrics Polska*. 2013; 88(2): 131–137.
- [407] Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C i wsp. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:1797-1801.
- [408] van Staa TP, Cooper C, Brusse LS i wsp. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1591-1597.
- [409] Higgins PD, Skup M, Mulani PM i wsp. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 316-121.
- [410] Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB i wsp. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1428-1435. quiz 36.
- [411] Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD i wsp. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT Registry. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1409-1422.
- [412] Holko P, Kawalec P, Pilc A. Survival on biologic treatment of adult patient with severe Crohn disease in Poland. Data on file. Manuskrypt wysłany do redakcji.
- [413] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [414] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, wrzesień 2018.
- [415] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1013-1020.
- [416] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 10.
- [417] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [418] Sherbourne CD. The Mos 36-item short-form health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473-483.
- [419] Griffiths AM, Nicholas D, Smith C i wsp. Development of a quality-of-life index for pediatric inflammatory bowel disease: dealing with differences related to age and IBD type. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28:S46–S52.
- [420] Otley A, Smith C, Nicholas D i wsp. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35:557–563.

- [421] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [422] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach Programu Lekowego.
- [423] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Inflectra (infliksymab) w ramach Programu Lekowego.
- [424] http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/058/ORP/U_20_170_170522_opinia_128_choroba_Lesniowskie_go_Crohna.pdf, wrzesień 2018.
- [425] Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50). Uzupelnienie analizy klinicznej. Wrzesień 2018.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Odpowiedź na leczenie i remisja choroby przy jednokrotnym podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg..... | 12 |
| Tabela 2. Odpowiedź na leczenie i remisja choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I..... | 13 |
| Tabela 3. Odpowiedź na leczenie i remisja choroby podczas leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej u dzieci..... | 15 |
| Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna..... | 32 |
| Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [1]-[11], [12]-[17]..... | 36 |
| Tabela 6. Odpowiedź na leczenie przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo..... | 40 |
| Tabela 7. Remisja choroby Crohna przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo..... | 41 |
| Tabela 8. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja ogólna..... | 42 |
| Tabela 9. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja poddana ocenie endoskopowej..... | 42 |
| Tabela 10. Nasilenie choroby oceniane za pomocą indeksu CDEIS przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja poddana ocenie endoskopowej..... | 43 |
| Tabela 11. Stężenie białka C-reaktywnego przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja ogólna..... | 43 |
| Tabela 12. Stężenie białka C-reaktywnego przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo, populacja poddana ocenie endoskopowej..... | 44 |
| Tabela 13. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo..... | 44 |
| Tabela 14. Remisja choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I..... | 45 |
| Tabela 15. Remisja choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I..... | 46 |
| Tabela 16. Utrzymanie odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I..... | 46 |
| Tabela 17. Prawdopodobieństwo utrzymania/wystąpienia odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I..... | 47 |
| Tabela 18. Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I..... | 47 |
| Tabela 19. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I..... | 48 |
| Tabela 20. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I..... | 48 |
| Tabela 21. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I..... | 49 |
| Tabela 22. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I..... | 50 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 23. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I. | 51 |
| Tabela 24. Prawdopodobieństwo możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I. | 52 |
| Tabela 25. Prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita oceniane za pomocą badania endoskopowego przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; populacja poddana badaniom endoskopowym. | 53 |
| Tabela 26. Zmiana oceny nasilenia choroby w 54 tygodniu względem wartości początkowej, oceniana przy zastosowaniu indeksu CDEIS; populacja poddana badaniom endoskopowym. | 53 |
| Tabela 27. Gojenie się śluzówki u pacjentów zrandomizowanych do badania jako odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu; populacja poddana badaniom endoskopowym. | 54 |
| Tabela 28. Konieczność interwencji chirurgicznej w grupie pacjentów z chorobą Crohna przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania ACCENT I. | 54 |
| Tabela 29. Liczba hospitalizacji związanych z chorobą na 100 pacjentów przy podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg (terapia podtrzymująca) względem placebo. | 55 |
| Tabela 30. Profil bezpieczeństwa podania infliksymabu w dawce 5-20 mg/kg względem placebo w leczeniu choroby Crohna#. | 55 |
| Tabela 31. Profil bezpieczeństwa podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo w leczeniu choroby Crohna. | 56 |
| Tabela 32. Profil bezpieczeństwa podawaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg względem placebo w leczeniu choroby Crohna –poszczególne zdarzenia niepożądane. | 57 |
| Tabela 33. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie REACH [18]-[22]. | 59 |
| Tabela 34. Odpowiedź na leczenie i remisja choroby podczas leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej u dzieci. | 61 |
| Tabela 35. Ocena jakości życia podczas leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej u dzieci. | 62 |
| Tabela 36. Zmniejszenie stosowania kortykosteroidów podczas leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej u dzieci. | 62 |
| Tabela 37. Profil bezpieczeństwa leczenia infliksymabem stosowanym w dawce 5 mg/kg w terapii indukcyjnej i podtrzymującej u dzieci. | 65 |
| Tabela 38. Ogólna ocena stanu zdrowia podczas długoterminowego leczenia infliksymabem w populacji pediatrycznej. | 67 |
| Tabela 39. Profil bezpieczeństwa podczas długoterminowego leczenia infliksymabem w populacji pediatrycznej. | 69 |
| Tabela 40. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [77]. | 75 |
| Tabela 41. Stosunek ilościowy pacjentów ze zwiększoną aktywnością AIAT w badaniach klinicznych [77]. | 81 |
| Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. | 143 |
| Tabela 43. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2018 rok). | 144 |
| Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2018 rok). | 145 |
| Tabela 45. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. | 150 |
| Tabela 46. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych. | 152 |
| Tabela 47. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności. | 157 |
| Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badania ACCENT I [1]-[11]. | 171 |
| Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania ACCENT I [1]-[11]. | 172 |
| Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Targan i wsp. 1997 [12]-[17]. | 172 |
| Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie REACH [18]-[22]. | 173 |
| Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania otwartej fazy badania REACH [21]. | 174 |
| Tabela 53. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie SONIC [23]-[28]. | 175 |
| Tabela 54. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kierkus i wsp. 2012 [29]. | 176 |
| Tabela 55. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sieczkowska-Golub i wsp. 2017 [30]. | 176 |
| Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania Nikolaus i wsp. 2000 [31]. | 177 |
| Tabela 57. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kugathasan i wsp. 2000/2001 [32]-[33]. | 177 |
| Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do badania van Balkom i wsp. 2002 [34]. | 177 |
| Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do badania Orlando i wsp. 2005 [38]. | 178 |
| Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonej do badania Van den Brande i wsp. 2007 [39]. | 178 |
| Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do badania Nakahigashi i wsp. [40]. | 179 |
| Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do badania Van Assche i wsp. 2013 [41]. | 180 |
| Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hibi i wsp. 2014 [42]-[43]. | 180 |
| Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do badania Gecse i wsp. 2016 [44]. | 181 |
| Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sakuraba i wsp. 2014 [48]. | 182 |
| Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do badania Di Sabatino i wsp. 2008 [49]. | 183 |
| Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do badania Szymańska i wsp. 2016 [50]. | 183 |
| Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hyams i wsp. 2000 [51]. | 184 |
| Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tursi i wsp. 2010 [52]. | 184 |
| Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do badania Gouldthorpe i wsp. 2013 [53]. | 185 |
| Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do badania Jung i wsp. 2015 [54]. | 186 |
| Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sieczkowska i wsp. 2016 [55]. | 187 |
| Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kim i wsp. 2011 [56]. | 187 |
| Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do badania Szabo i wsp. 2014 [57]. | 188 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do badania Keil i wsp. 2016 [59]. | 188 |
| Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do badania Griffin i wsp. 2015 [60]/ Stein i wsp. 2016 [61]. | 189 |
| Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ardizzone i wsp. 2002 [62]. | 189 |
| Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rispo i wsp. 2005 [63]. | 190 |
| Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania Olbjørn i wsp. 2014 [64]. | 191 |
| Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hyams i wsp. 2009 [65]. | 191 |
| Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania Schnitzler i wsp. 2009 [66]. | 192 |
| Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tiemi i wsp. 2010 [67]. | 193 |
| Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania Choi i wsp. 2016 [68]. | 193 |
| Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do badania Witthöft i wsp. 2005 [69]. | 194 |
| Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do badania Laharie i wsp. 2009 [70]. | 195 |
| Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lionetti i wsp. 2003 [71]. | 196 |
| Tabela 87. Charakterystyka populacji nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna. | 198 |
| Tabela 88. Analiza wyników i wniosków z badania RCT niezakwalifikowanego do głównej części analizy – badanie o akronimie SONIC. | 200 |
| Tabela 89. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności. | 203 |
| Tabela 90. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych. | 218 |
| Tabela 91. Charakterystyka badań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa. | 234 |
| Tabela 92. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań randomizowanych. | 245 |
| Tabela 93. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. | 247 |
| Tabela 94. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. | 247 |
| Tabela 95. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. | 248 |
| Tabela 96. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. | 249 |
| Tabela 97. Ocena metodologii przeglądów systematycznych z meta-analizą w skali AMSTAR*. | 251 |
| Tabela 98. Ocena metodologii przeglądów systematycznych z meta-analizą w skali AMSTAR*. | 253 |
| Tabela 99. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*. | 255 |
| Tabela 100. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*. | 259 |
| Tabela 101. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej. | 261 |
| Tabela 102. Klasyfikacja doniesień naukowych*. | 262 |
| Tabela 103. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [414]. | 264 |
| Tabela 104. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*. | 265 |
| Tabela 105. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*. | 266 |
| Tabela 106. Formularz ekstrakcji danych z badań. | 266 |

Spis schematów

| | |
|---|-----|
| Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. | 147 |
| Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. | 148 |

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w porównaniu do placebo, w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna [77].

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [391] i *Cochrane Collaboration* [393] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [392]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (██████████) a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 09.01.-15.01.2018 roku oraz w dniu 01.09.2018 roku, data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2018. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań

(badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W procesie przeszukiwania nie stosowano ograniczeń dotyczących: stosowanego komparatora oraz stopnia nasilenia choroby. Badania odpowiadające analizowanej populacji oraz komparatorowi wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych referencji.

Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna.

| Słowa kluczowe | |
|--|---|
| Problem zdrowotny (populacja) | <i>Crohn's disease OR crohn disease OR Crohns Disease OR colon Crohn disease OR colonic crohn disease OR Crohn's Enteritis OR regional enterocolitis OR Regional Enteritis OR enteritis regionalis OR colon regional enteritis OR regional colitis OR Granulomatous Enteritis OR Ileocolitis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitides OR Regional Ileitis OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR morbus crohn</i> |
| AND | |
| Interwencja wnioskowana - infliksymab | <i>Infliximab OR monoclonal antibody cA2 OR MAb cA2 OR Remsima OR Remicade OR avakine OR inflectra OR revellax OR inflectra OR flixabi OR infliximab dyyb OR infliximab-dyyb</i> |
| AND | |
| Komparator (interwencja opcjonalna) - placebo | <i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i> |
| AND | |
| Punkty końcowe | <i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i> |
| AND | |
| Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne] | <i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched").</i> |
| Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne] | <i>Baza PubMed: Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study; Baza Embase: Humans; Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i> |
| AND | |
| Język | <i>English, Polish</i> |

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 43. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2018 rok).

| Zapytanie | Słowa kluczowe/ deskryptory | Wynik | | |
|---|--|---------------------|---------------------|-----------------------|
| | | PubMed ¹ | Embase ² | Cochrane ³ |
| Problem zdrowotny (populacja) | | | | |
| #1 | <i>Crohn's disease OR crohn disease OR Crohns Disease OR colon Crohn disease OR colonic crohn disease^{1,3} crohn AND ('disease'/exp OR disease) OR (crohns AND ('disease'/exp OR disease)) OR ('colon'/exp OR colon AND crohn AND ('disease'/exp OR disease)) OR (colonic AND crohn AND ('disease'/exp OR disease))²</i> | 51 283 | 97 281 | 3 729 |
| #2 | <i>Crohn's Enteritis OR regional enterocolitis OR Regional Enteritis OR enteritis regionalis OR colon regional enteritis OR regional colitis^{1,3} regional AND enterocolitis OR (regional AND enteritis) OR (enteritis AND regionalis) OR (colon AND regional AND enteritis) OR (regional AND colitis)²</i> | 39 561 | 3 832 | 265 |
| #3 | <i>Granulomatous Enteritis OR Ileocolitis OR Granulomatous Colitis^{1,3} (granulomatous AND enteritis OR ileocolitis OR granulomatous) AND colitis²</i> | 38 986 | 1 785 | 46 |
| #4 | <i>Terminal Ileitis OR Regional Ileitides OR Regional Ileitis^{1,3} ((terminal AND ileitis OR regional) AND ileitides OR regional) AND ileitis²</i> | 38 633 | 1 039 | 41 |
| #5 | <i>Inflammatory Bowel Disease^{1,3} inflammatory AND bowel AND disease AND 1²</i> | 38 402 | 81 587 | 2 305 |
| #6 | <i>morbus crohn^{1,3} morbus AND crohn²</i> | 38 389 | 1 288 | 52 |
| #7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 52 914 | 139 055 | 4 964 |
| Interwencja wnioskowana (infliksymab) | | | | |
| #8 | <i>Infliximab^{1,2,3}</i> | 13 060 | 44 643 | 1 904 |
| #9 | <i>monoclonal antibody ca2 OR MAb ca2^{1,3} (monoclonal AND antibody AND ca2 OR mab) AND ca2²</i> | 14 931 | 389 | 35 |
| #10 | <i>Remsima OR Remicade OR avakine OR inflectra OR revellex OR inflectra OR flixabi^{1,2,3}</i> | 13 105 | 4 735 | 139 |
| #11 | <i>infliximab dyyb OR infliximab-dyyb^{1,3} infliximab AND dyyb OR 'infliximab dyyb'²</i> | 6 | 41 | 3 |
| #12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 14 976 | 45 041 | 1 916 |
| Intwercja wnioskowana (infliksymab) - opracowania wtórne | | | | |
| #13 | #7 AND #12 | 3 921 | 16 713 | 670 |
| #14 | #13* | 1001 | 252 | 86 |
| #15 | #14^ | 856 | 241 | - |
| Intwercja wnioskowana (infliksymab) – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna) | | | | |
| #16 | #7 AND #12 | 3 921 | 16 713 | 670 |
| #17 | #16** | 1389 | 722 | 581 |
| #18 | #17^ | 1238 | 704 | - |
| #19 | #18 | 527# | 39^^ | - |

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Word variations have been searched; **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial; baza Embase = Humans, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish. #Z uwagi na zidentyfikowanie licznych badań o wyższej wiarygodności oraz brak podania stopnia nasilenia choroby w skali CDAI/PCDAI w większości opisów przypadków, w strategii wyszukiwania nie uwzględniono filtru dla ang. Case Reports (opisy przypadków).^z uwagi na zidentyfikowanie licznych badań o niższej wiarygodności opisanych w publikacjach pełnotekstowych, zdecydowano o nieuwzględnieniu badań o niższej wiarygodności opisanych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych - w tym celu w strategii wyszukiwania zastosowano dodatkowo następujące limity: Article, Article in Press, Short Survey.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Odszukano również pierwotne badania kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące infliksymab względem placebo w analizowanym wskazaniu, jak również badania o niższej wiarygodności spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2018 rok).

| Baza | Zapytanie | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|-----------|---------------------------------------|-------|
| Opracowania (badania) wtórne | | | |
| Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) | #1 | <i>Infliximab AND Crohn's disease</i> | 7 |
| Centre for Reviews and Dissemination (CRD) | #1 | <i>Infliximab AND Crohn's</i> | 8 |
| European Medicines Agency (EMA) | #1 | <i>Infliximab AND Crohn's disease</i> | 536 |
| Food and Drug Administration (FDA) | #1 | <i>Infliximab AND Crohn's disease</i> | 80 |
| Health Canada (HC) | #1 | <i>Infliximab</i> | 112 |
| International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) | #1 | <i>Infliximab</i> | 1 |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) | #1 | <i>Infliximab</i> | 44 |
| National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) | #1 | <i>Infliximab</i> | 86 |
| National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA) | #1 | <i>Infliximab</i> | 2 |
| Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb | #1 | <i>Infliximab</i> | 0 |
| The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) | #1 | <i>Infliximab</i> | 3 |
| The Uppsala Monitoring Centre | #1 | <i>Infliximab</i> | 2 |
| Thompson Micromedex® | #1 | <i>Infliximab</i> | 0 |
| Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) | #1 | <i>Infliksymab</i> | 1 |
| Badania pierwotne | | | |

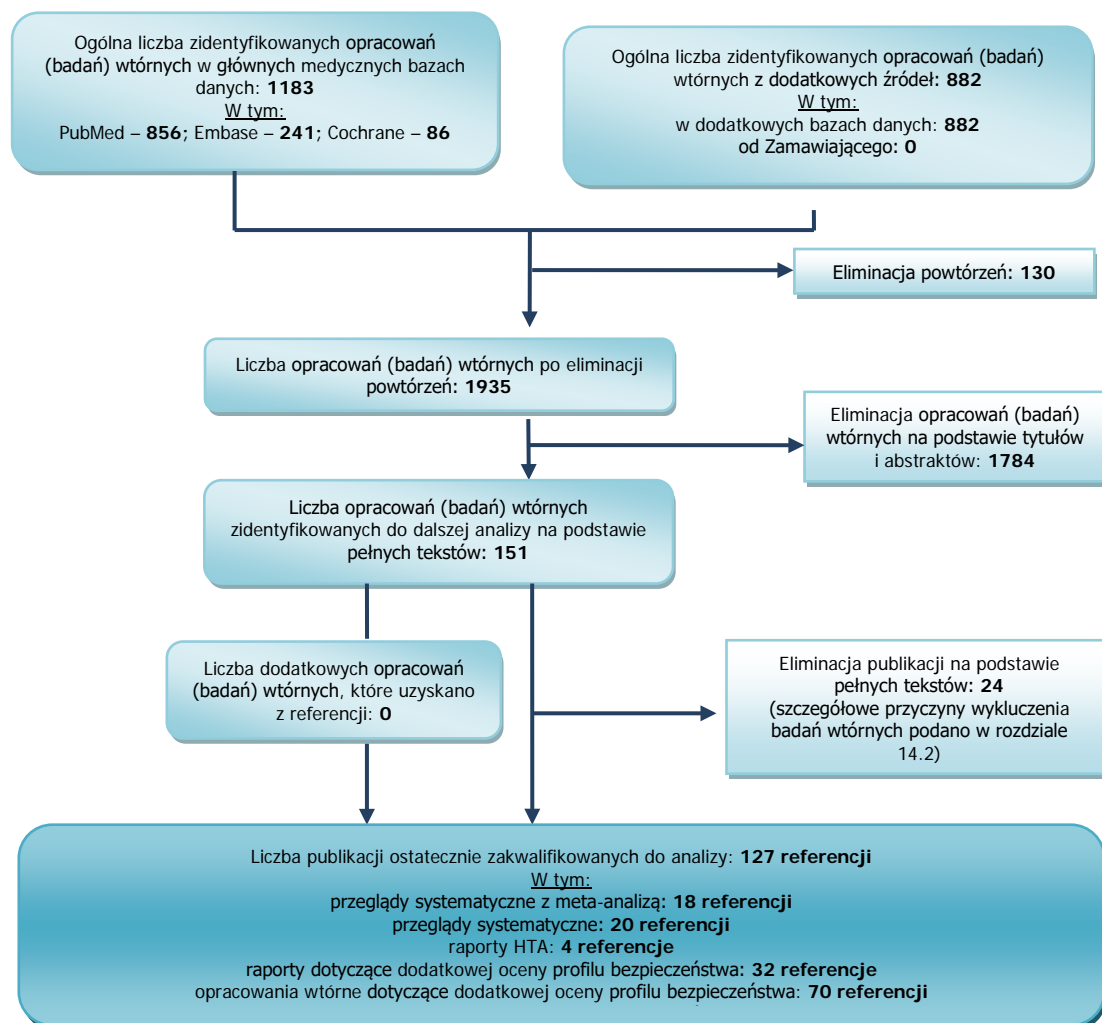
| Baza | Zapytanie | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|-----------|---------------------------------------|-------|
| Trip Database | #1 | <i>Infliximab AND Crohn's disease</i> | 491 |
| U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov | #1 | <i>Infliximab AND Crohn's disease</i> | 84 |
| EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu | #1 | <i>Infliximab AND Crohn's disease</i> | 64 |

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

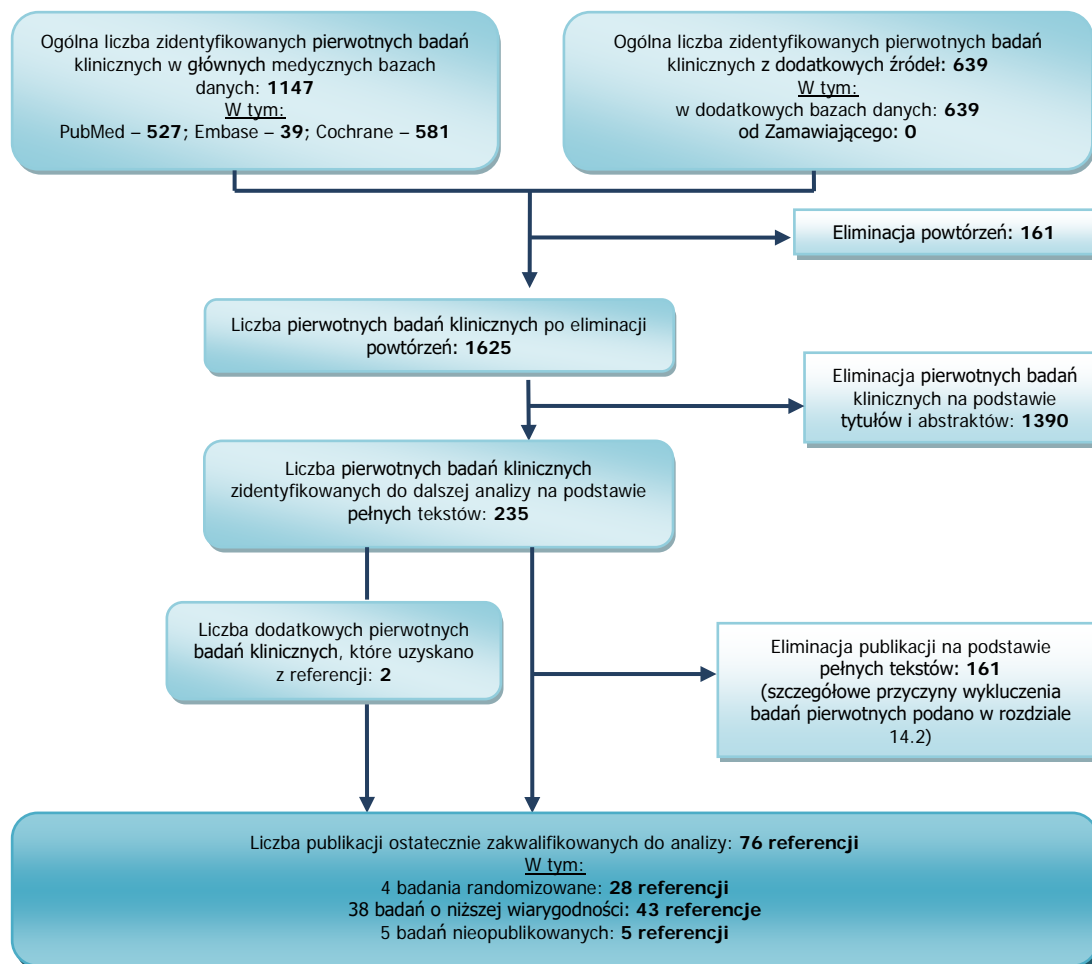


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 42 opracowania (badania) wtórne:
 - 18 przeglądów systematycznych z meta-analizą: [162]–[179],
 - 20 przeglądów systematycznych: [180]–[199],
 - 4 raporty HTA: [200]–[203],
- 85 referencji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [77]-[161] (ChPL [77], streszczenie EPAR [78], 4 raporty FDA [79]-[82], 1 raport *Health Canada* [83], 6 raportów *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [84]-[89], 2 raporty *Uppsala Monitoring Centre* [90]-[91] oraz 70 opracowań wtórnych [92]-[161]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej (efektywność kliniczna i praktyczna)



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 3 randomizowane badania kliniczne [1]-[11], [12]-[17], [18]-[22] włączone do głównej części analizy klinicznej,
- 1. randomizowane badanie kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej [23]-[28],
- 38 badań o niższej wiarygodności (nierandomizowane, bez grupy kontrolnej) opisanych w 43 referencjach [29]-[71],
- 5 badań nieopublikowanych [72]-[76].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których infliksymab podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w terapii skojarzonej z innymi lekami (uwzględniano tylko badania w których oceniany lek dodano do stosowanej już najlepszej standardowej opieki), co pozostaje w zgodzie z dotychczas stosowanym podejściem analitycznym [422],
 - w leczeniu chorych z przetokami okołodbytnicznymi oraz u chorych z ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI>300 lub PCDAI>50) – populacja już leczona w ramach Programu Lekowego,
 - w dawkach niezgodnych z zaleceniami, w postaci podania podskórnego lub w trakcie 1-godzinnej infuzji (schemat leczenia niezgodny z ChPL i Programem Lekowym [395]),
 - w terapii po wcześniejszym niepowodzeniu/nieskuteczności/utracie odpowiedzi na leczenie infliksymabem (kryterium zgodne z Programem Lekowym),
 - w leczeniu pacjentów, którzy w momencie włączania do badania byli w stanie remisji (ze względu na brak możliwości oceny nasilenia choroby),
 - pacjentom wcześniej nieleczonym wobec wnioskowanego wskazania, czyli z noworozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna (kryterium zgodne z Programem Lekowym),
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - w których infliksymab porównywano z komparatorem innym niż placebo (np. z leczeniem skojarzonym z innym lekiem lub z innym produktem leczniczym zawierającym infliksymab),
 - pierwotnych opisujących wyłącznie profil bezpieczeństwa leczenia infliksymabem (poszerzoną ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o liczne opracowania wtórne),
 - będących opisami przypadków (z uwagi na zidentyfikowanie licznych badań o wyższej wiarygodności),

- o pierwotnych badań o niższej wiarygodności i opracowań wtórnych opisanych jedynie w postaci abstraktów oraz opracowań wtórnych dotyczących oceny bezpieczeństwa opisanych jedynie w postaci abstraktów (z uwagi na zidentyfikowanie dużej liczby publikacji pełnotekstowych),
- o w których nie podano wartości CDAI/PCDAI umożliwiającej precyzyjne określenie nasilenia choroby lub nie podano informacji odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji; włączenie takich badań klinicznych wiązałoby się z ryzykiem oceny efektów w grupie pacjentów, której nie dotyczy analizowany problem decyzyjny; jest to zgodne z dotychczasowym podejściem analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [423],
- o badań o niższej wiarygodności, które oceniały efektywność jednokrotnego podania infliksymabu w szerszej populacji (badania do których włączano pewien odsetek chorych z wartością CDAI<220 lub PCDAI<31), z uwagi na fakt, że efektywność jednokrotnego podania leku została wykazana w licznych badaniach o wyższej wiarygodności i w populacji obejmującej tylko chorych z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Crohna,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 45. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

| Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej | Referencje |
|--|----------------|
| Pierwotne badania kliniczne – brak oceny nasilenia choroby w skali CDAI/PCDAI | [204]-[286] |
| Pierwotne badania kliniczne – brak wyodrębnienia wyników dla infliksymabu lub pacjentów z chorobą Crohna | [287]-[298] |
| Pierwotne badania kliniczne – brak oceny istotnych punktów końcowych [^] | [299]-[320] |
| Pierwotne badania kliniczne – niezgodna populacja/schemat dawkowania niezgodny z zalecanym | [321]-[338] |
| Pierwotne badania kliniczne - wartość CDAI/PCDAI niezgodna z wnioskowaną lub ponad 80% chorych z przetokami okołodbytniczymi | [339]-[359] |
| Opracowanie (badanie) wtórne nie będące przeglądem systematycznym, metaanalizą, analizą zbiorczą, raportem HTA | [360]-[372] |
| Protokół opracowania wtórnego | [373]-[378] |
| Opracowanie (badanie) wtórne w którym wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF- α | [379]-[382] |
| Komentarz do badania pierwotnego | [383]-[384] |
| Inne przyczyny | [385]*-[386]** |
| Pierwotne badania kliniczne - brak dostępu do pełnych tekstów [^] | [387]-[390] |

*ocena farmakogenetyczna wyników badań pierwotnych. ** wartość PCDAI podana tylko dla choroby okołodbytnicznej, brak podania schematu dawkowania infliksymabu. [^]brak możliwości weryfikacji czy badania pierwotne dotyczyły pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Crohna. [^] punkty końcowe dotyczące m. in. oceny poziomu cytokin, markerów komórkowych, markerów kostnych, czynników transkrypcyjnych.

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [394].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 46. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Okres leczenia i obserwacji | Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|---------------------------------------|--|---|--|---|---|--|
| Badanie o akronimie ACCENT I [1]-[11] | <p>Wieloośrodkowe (55 ośrodków klinicznych w Ameryce Północnej, Europie i Izraelu), randomizowane, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA[^], brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem placebo.</p> <p>Czas badania: 26 lutego 1999 – 24 stycznia 2000. Sponsor: Centocor. Badanie opublikowane.</p> <p>Niskie (niejasne w odniesieniu do metod przeprowadzenia randomizacji) ryzyko wystąpienia błędów systematycznych.</p> | <p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego Crohna trwającą co najmniej 3 miesiące, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Wszyscy pacjenci w tygodniu 0 otrzymali infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg. Następnie chorych zrandomizowano do trzech grup:</p> <p>Grupa I: placebo w tygodniu 2. i 6., oraz co 8 tygodni; N=188, pacjenci którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu: N=110.</p> <p>Grupa II: infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 2. i 6., oraz co 8 tygodni; N=192, pacjenci którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu: N=113.</p> <p>Grupa III: infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 2. i 6., następnie dożylnie w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni; N=193, pacjenci którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu: N=112 (schemat leczenia w grupie III nie był zgodny z zalecanym w ChPL Remsima[®] [77] i Programie Lekowym [395], z tego powodu wyniki dla tej grupy nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej).</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>) oraz w populacji, która odpowiedziała na leczenie w 2 tygodniu terapii.</p> | <p>Okres leczenia: do 46. tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, następnie co 8 tygodni) Okres obserwacji: 54 tygodnie (13,5 miesiąca).</p> | <p>Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia (spośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania): Grupa I: 38/110 (20%); Grupa II: 49/113 (26%); Grupa III: 37/112 (19%).</p> | <p>-odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po pierwszej infuzji infliksymabu (po 2 tygodniach) i uzyskali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie, -czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie u pacjentów którzy odpowiadali na leczenie w 2. tygodniu terapii (po jednej infuzji infliksymabu), -jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life, HRQoL</i>) oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ (ang. <i>Inflammatory bowel-disease questionnaire</i>), -nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>Crohn's disease activity index, CDAI</i>), -odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie o co najmniej 70 punktów wskaźnika CDAI oraz zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 25% względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie, -remisja choroby definiowana</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> -dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego Crohna, trwającą co najmniej 3 miesiące, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów, -pacjenci mogli otrzymywać: 5-aminosalicylaty lub antybiotyki w stabilnej dawce na 4 tygodnie przed włączeniem do badania, kortykosteroidy (prednizon, prednizolon lub budezonid) w dawce ≤40 mg ekwiwalentu dawki dobowej prednizonu w stabilnej dawce na 3 tygodnie przed włączeniem do badania, azatioprynę lub 6-merkaptopurynę w stabilnej dawce na 8 tygodni przed włączeniem do badania lub metotreksat w stabilnej dawce na 6 tygodni przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci stosujący wcześniej infliksymab lub inne inhibitory TNF-α.</p> |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|
| | | <p>Dodatkowe leczenie: chorzy, którzy otrzymywali 5-aminosalicylaty, antybiotyki, kortykosteroidy, azatioprynę, 6-merkaptopuryne i metotreksat przed włączeniem do badania, kontynuowali ich przyjmowanie w stabilnych dawkach podczas badania.</p> | | | <p>jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali wartość wskaźnika CDAI mniejszą niż 150 punktów w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie, -odsetek pacjentów u których obserwowano gojenie się śluzówki, -liczba hospitalizacji z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, -odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje w obrębie brzucha, -dzienna dawka kortykosteroidów (mediana) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie, - profil bezpieczeństwa.</p> | |
| <p>Badanie Targan i wsp. 1997 [12]-[17]</p> | <p>Wieloośrodkowe (18 ośrodków klinicznych w Ameryce Północnej i Europie), randomizowane, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA^, brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem placebo. Czas badania: 21 lipiec 1995 – 12 marzec 1996. Sponsor: Centocor. Inc., oraz grant (FD-R-001276) <i>Food and Drug Administration Orphan Products Development Division</i>. Badanie opublikowane. Niskie (niejasne w odniesieniu do metod przeprowadzenia randomizacji i błędu systematycznego z wycofania) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p> | <p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna trwającą co najmniej 6 miesięcy, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wynosił 220–400 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa kontrolna: jednokrotne podanie placebo w 2-godzinnej infuzji: N=25. Grupa badana: jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 2-godzinnej infuzji: N=27.</p> <p>Pozostałe grupy: jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 10 mg/kg (N=28) lub 20 mg/kg (N=28) w 2-godzinnej infuzji (schemat leczenia niezgodny z zalecanym w ChPL Remsima® [77] i Programie Lekowym [395], z tego powodu wyniki dla tych grup nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej).</p> <p>Nie podano definicji populacji w której oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.</p> <p>Dodatkowe leczenie: chorzy, którzy otrzymywali mesalaminę, kortykosteroidy, azatioprynę lub merkaptopuryne przed włączeniem do</p> | <p><u>Okres leczenia:</u> jednokrotne podanie leku. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p> | <p>Brak podania informacji na temat pacjentów utraconych z badania lub tych którzy go nie ukończyli.</p> | <p>-odpowiedź na leczenie po 2, 4 i 12 tygodniach, -remisja choroby po 2, 4 i 12 tygodniach, -nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI po 2 i 4 tygodniach, - jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ, po 2 i 4 tygodniach, -stężenie białka C-reaktywnego, po 2 i 4 tygodniach, - profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> -dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wynosił 220–400 punktów, -choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy, -pacjenci oporni na wcześniej stosowane leczenie, -pacjenci mogli otrzymywać: mesalaminę przez osiem lub więcej tygodni i w stabilnej dawce na 4 tygodnie przed włączeniem do badania, kortykosteroidy w maksymalnej dawce dobowej 40 mg przez osiem lub więcej tygodni i w stabilnej dawce na 2 tygodnie przed włączeniem do badania, merkaptopuryne lub azatioprynę przez sześć lub więcej miesięcy i w stabilnej dawce na 8 tygodni przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub terapią eksperymentalną w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie, -objawowe zwężenie lub zwężenie jelit, -proktokolektomia lub całkowita kolektomia, -stomia, -alergia na białka mysie w historii</p> |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|---|
| | | <p>badania, kontynuowali ich przyjmowanie w stabilnych dawkach podczas badania.</p> <p>Dawka kortykosteroidów mogła być stopniowo zmniejszana począwszy od ośmiu tygodni od rozpoczęcia badania. Leczenie tymi lekami lub za pomocą metotreksatu lub cyklosporyny nie mogło być inicjowane podczas trwania badania.</p> | | | | <p>choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> -wcześniejsze leczenie mysim, chimerycznym lub humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, - leczenie pozajelitowymi kortykosteroidami lub kortykotropiną w ciągu czterech tygodni przed badaniem. |
| <p>Badanie o akronimie REACH [18]-[22]</p> | <p>Wieloośrodkowe (34 ośrodki kliniczne w Ameryce Północnej, Europie i Izraelu), randomizowane, otwarte, grupy równoległe, typu IIA[^], brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>) i brak możliwości oceny podejścia do testowanej hipotezy przez autorów analizy.</p> <p>Czas badania: 24 luty 2003 – 31 marzec 2004.</p> <p>Sponsor: Centocor.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Niskie (niejasne w odniesieniu do metod przeprowadzenia randomizacji oraz w związku z brakiem maskowania) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p> | <p>Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna trwającą co najmniej 3 miesiące, u których wskaźnik nasilenia choroby PCDAI wynosił > 30 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie indukcyjne - infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6 (N=112). Pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w 10. tygodniu (N=103) zrandomizowano do dwóch grup:</p> <p>Grupa I: terapia podtrzymująca - infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni (N=52).</p> <p>Grupa II: terapia podtrzymująca - infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg co 12 tygodni (N=51).</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).</p> <p>Dodatkowe leczenie: pacjenci mogli otrzymywać aminosalicylaty, doustne kortykosteroidy, żywienie dojelitowe, lub antybiotyki w stabilnych dawkach, dozwolone były również zmiany dawkowania oraz rozpoczęcie/zakończenie dodatkowej terapii zgodnie ze standardami opieki medycznej.</p> | <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 54 tygodnie (13,5 miesiąca).</p> | <p>Spośród 112 pacjentów włączonych, 24 (21,4%) nie ukończyło badania.</p> | <ul style="list-style-type: none"> -odpowiedź na leczenie po 10., 30. i 54. tygodniach, -remisja choroby po 10., 30. i 54. tygodniach, -nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika PCDAI po 10., 30. i 54. tygodniach, -ocena jakości życia po 10., 30. i 54. tygodniach, -zmniejszenie stosowania kortykosteroidów po 10., 30. i 54. tygodniach, -ocena wysokości ciała i markerów wzrostu kości, -ocena skuteczności leczenia u chorych ze zmianami okołodobytniczymi, - profil bezpieczeństwa. | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku 6-17 lat, u których wskaźnik nasilenia choroby PCDAI wynosił > 30 punktów, - choroba Leśniowskiego-Crohna trwającą co najmniej 3 miesiące, -wcześniejsze leczenie immunomodulatorami (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat) przez okres przynajmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania, leki podawane w stabilnej dawce co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania, -pacjenci mogli otrzymywać: aminosalicylaty podawane w stabilnej dawce co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania, doustne kortykosteroidy stosowane w dawce ≤60 mg ekwiwalentu dawki dobowej prednizonu w stabilnej dawce na 1 tydzień przed włączeniem do badania, żywienie dojelitowe ustabilizowane na co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania lub antybiotyki w stabilnej dawce na 1 tydzień przed włączeniem do badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niedozwolone było stosowanie kortykosteroidów podawanych pozajelitowo lub doodbytniczo, ich podawanie musiało być zakończone co najmniej 2 tygodnie przed okresem skringingu, -pacjenci stosujący wcześniej infliksymab lub inne inhibitory TNF-α. |
| <p>Badanie o akronimie REACH –</p> | <p>Wieloośrodkowe (17 ośrodków klinicznych w Ameryce Północnej, Europie i Izraelu),</p> | <p>Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna trwającą co najmniej 3 miesiące, u których wskaźnik</p> | <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 3 lat.</p> | <p>Spośród 60 pacjentów, 18 (30%) nie ukończyło badania: 3 z powodu</p> | <ul style="list-style-type: none"> - ogólna ocena stanu zdrowia, -ocena wysokości ciała w skali | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku 6-17 lat, u których |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|---|--|
| <p>faza otwarta [21]</p> | <p>nierandomizowane, otwarte badanie bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: 8 marzec 2004 – 23 sierpień 2007. Sponsor: Centocor. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p> | <p>nasilenia choroby PCDAI wynosił > 30 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci, którzy ukończyli 46 tydzień terapii w ramach randomizowanej fazy badania REACH otrzymywali leczenie zgodne z wcześniejszym schematem terapii podtrzymującej: infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg (N=33) lub 10 mg/kg co 8 tygodni (N=15) lub w dawce 5 mg/kg co 12 tygodni (N=12). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania. Dodatkowe leczenie: dozwolone były zmiany dawkowania oraz rozpoczęcie/zakończenie dodatkowej terapii zgodnie z standardami opieki medycznej.</p> | | <p>niewystarczającej skuteczności, jeden z powodu zdarzeń niepożądanych, 12 z przyczyn administracyjnych, a 2 chorych zostało utraconych z badania.</p> | <p>z-score, profil bezpieczeństwa.</p> | <p>wskaźnik nasilenia choroby PCDAI wynosił > 30 punktów, - choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca co najmniej 3 miesiące (choroba potwierdzona na podstawie badania endoskopowego lub wyniku biopsji na co najmniej 3 miesiące przed skriningiem), -wcześniejsze leczenie immunomodulatorami (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat) przez okres przynajmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania, leki podawane w stabilnej dawce co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania, -pacjenci mogli otrzymywać: aminosalicylaty podawane w stabilnej dawce co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania, doustne kortykosteroidy stosowane w dawce ≤60 mg ekwiwalentu dawki dobowej prednizonu w stabilnej dawce na 1 tydzień przed włączeniem do badania, żywienie dojelitowe ustabilizowane na co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania lub antybiotyki w stabilnej dawce na 1 tydzień przed włączeniem do badania, -chorzy, którzy ukończyli 46. tydzień badania o akronimie REACH i w ocenie lekarza prowadzącego mogli odnieść dalsze korzyści z leczenia infliksymabem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niedozwolone było stosowanie kortykosteroidów podawanych pozajelitowo lub doodbytniczo, -pacjenci stosujący wcześniej infliksymab lub inne inhibitory TNF-α.</p> |
| <p>Badanie RCT nie spełniające kryteriów włączenia do głównej części analizy</p> | | | | | | |
| <p>Badanie o akronimie SONIC [23]-[28]</p> | <p>Wieloośrodkowe (92 ośrodki kliniczne), randomizowane, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA[^], brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), autorzy analizy założyli że badanie było</p> | <p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego Crohna trwająca co najmniej 6 tygodni, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wynosił 220–450 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> Pacjentów zrandomizowano do trzech grup:</p> | <p><u>Okres leczenia:</u> do 50. tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, następnie co 8 tygodni) <u>Okres obserwacji:</u> do</p> | <p>Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia w grupie I: 58 z 169, w tym 5 pacjentów utracono z badania; w grupie II: 84 z 170, w tym 5 pacjentów utracono z badania; w grupie III 48 z 169, w tym</p> | <p>-remisja choroby (wartość wskaźnika CDAI < 150 punktów), -odpowiedź na leczenie (odpowiedź 70-punktowa: redukcja początkowej wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów; odpowiedź 100-</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> -dorośli (co najmniej 21 lat) pacjenci z chorobą Leśniowskiego Crohna, trwająca co najmniej 6 tygodni, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–450 punktów, -pacjenci z zależnością od kortykosteroidów (wartość wskaźnika</p> |

| | | | | | | |
|--|---|---|--------------------|--|---|---|
| | <p>typu <i>superiority</i> względem placebo. Czas badania: marzec 2005 – listopad 2008. Sponsor: Centocor i Schering-Plough. Badanie opublikowane.</p> <p>Niskie (niejasne w odniesieniu do metod przeprowadzenia randomizacji) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p> | <p>Grupa I: infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg + doustne placebo w tygodniach: 0, 2 i 6, następnie co 8 tygodni; N=169;</p> <p>Grupa II: doustna azatiopryna w dawce 2,5 mg/kg + infuzje placebo w tygodniach: 0, 2 i 6, następnie co 8 tygodni; N=170;</p> <p>Grupa III: infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg + doustnie azatiopryna w dawce 2,5 mg/kg w tygodniach: 0, 2 i 6, następnie co 8 tygodni; N=169;</p> <p>Pacjenci leczeni do 30 tygodnia (podania w tygodniach: 0, 2, 6, 14 i 22), następnie chorzy mieli opcję kontynuowania przydzielonej terapii do 50 tygodnia, w sposób zamaskowany.</p> <p>W niniejszej analizie wykorzystano wyniki raportowane dla grupy II i III traktując je jako porównanie pomiędzy infliksymabem a placebo (efekt azatiopryny równoważył się), nie oceniano wyników dla grupy I.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>), bezpieczeństwo w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Dodatkowe leczenie: mesalamina w stabilnej dawce, terapia kortykosteroidami mogła być kontynuowana lub rozpoczynana, a ich dawka dowolnie zmieniana do 14. tygodnia (maksymalna dawka dobowo – 40 mg), po 14. tygodniu dawka kortykosteroidów była zmniejszana; budezonid w stabilnej lub zmniejszanej dawce do 14. tygodnia, która była redukowana po 14 tygodniu.</p> | <p>50 tygodni.</p> | <p>2 pacjentów utracono z badania.</p> | <p>punkтова: redukcja początkowej wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów), -remisja choroby uzyskana bez stosowania kortykosteroidów (remisja choroby u pacjentów, którzy nie otrzymywali budezonidu w dawce dobowej większej niż 6 mg lub systemowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 tygodnie), -gojenie śluzówki (brak owrzodzeń śluzówki w 26. tygodniu u pacjentów z owrzodzeniem śluzówki na początku badania), -jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ, - profil bezpieczeństwa.</p> | <p>CDAI co najmniej 220 punktów po redukcji dawki kortykosteroidów), u których planowano kolejny cykl leczenia kortykosteroidami w okresie 12 miesięcy lub brak odpowiedzi na co najmniej 4-tygodniowe leczenie mesalaminą (w dawce $\geq 2,4$ g/dobę) lub budezonidem (w dawce ≥ 6 mg/dobę), -brak wcześniejszego leczenia azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub metotretksatem lub leczeniem anty-TNF.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -zespół krótkiego jelita, stomia, objawowe zwężenie, ropień, -zabieg chirurgiczny w obrębie brzucha w okresie ostatnich 6 miesięcy, -gruźlica w historii choroby lub dodatnie wyniki testów utajonej gruźlicy, -infekcje oportunistyczne w okresie ostatnich 6 miesięcy, -aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, infekcja wirusem HIV, -stwardnienie rozsiane, nowotwór, homozygotyczna mutacja lub heterozygotyczność wobec metyltransferazy tiopurynowej.</p> |
|--|---|---|--------------------|--|---|---|

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 47. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności.

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Okres leczenia i obserwacji | Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania | Najważniejsze oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|--|---|---|--|---|--|--|
| POPULACJA Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ DO CIĘŻKIEJ CHOROBA COHNA (WARTOŚĆ WSKAŹNIKA CDAI>220, WARTOŚĆ WSKAŹNIKA PCDAI>31) | | | | | | |
| Badania prospektywne eksperymentalne | | | | | | |
| Kierkus i wsp. 2012 [29] | Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Polsce), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów. | Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, u których wskaźnik nasilenia choroby PCDAI wynosił >30 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> infliksymbab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia; N=66. Leczenie dodatkowe-wszyscy chorzy otrzymywali immunomodulatory (azatioprynę lub metotreksat). | Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia. Okres obserwacji: 10 tygodni. | Nie podano. | -odpowiedź na leczenie (spadek wartości PCDAI do zakresu pomiędzy 15-30), -remisja choroby (wartość PCDAI < 10), -stężenie białka C-reaktywnego (CRP), -wskaźnik BMI, -ocena gojenia się śluzówki w badaniu endoskopowym, -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, -wskaźnik nasilenia choroby PCDAI >30 punktów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano. |
| Sieczkowska-Golub i wsp. 2017 [30] | Wieloośrodkowe (3 ośrodki kliniczne w Polsce), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów. | Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, u których średni wskaźnik nasilenia choroby PCDAI wynosił 52,5 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> infliksymbab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia; N=36. Leczenie dodatkowe - 94% chorych otrzymywało dodatkowo: immunomodulatory - azatioprynę lub metotreksat (75%), steroidy (19%), kwas 5-aminosalicylowy (81%). | Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia. Okres obserwacji: 14 tygodni. | 2 (5,6%) pacjentów nie ukończyło badania. | -odpowiedź na leczenie (spadek wartości PCDAI ≥ 12,5 punkta), -remisja choroby (wartość PCDAI < 10), -stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i innych markerów stanu zapalnego, -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, -pacjenci leczeni infliksymbabem (Remicade® w okresie marzec 2014-lipiec 2015), którzy mogli zostać przedstawieni na terapię lekiem biopodobnym (CT-P13 – Remsima®), -średnia do ciężkiej choroby Crohna lub zmiany okołodbytnicze. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano. |
| Nikolaus i wsp. 2000 [31] | Wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w Niemczech), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: granty przyznane w Niemczech. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 | Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, wskaźnik nasilenia choroby CDAI >200 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> jednokrotne podanie infliksymbabu w dawce 5 mg/kg; N=24. Leczenie dodatkowe - wszyscy chorzy otrzymywali glukokortykoidy w wysokiej dawce (10 mg lub więcej), chorzy stosowali leczenie immunosupresyjne oraz inne terapie w stabilnej dawce. | Okres leczenia: jednokrotne podanie infliksymbabu. Okres obserwacji: 16 tygodni. | Nie podano. | -remisja choroby (wartość CDAI < 150), -nawrót choroby (wzrost wartości CDAI ≥ 50 od wartości najniższej w okresie remisji i wynik CDAI ≥ 150). | <u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na leczenie glukokortykoidami, -potwierdzony endoskopowo stan zapalny okrężnicy esowatej, - średnia do ciężkiej choroby Crohna – wskaźnik CDAI > 200. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano. |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | punktów. | | | | | |
|--|---|---|--|---|---|--|
| <p>Kugathasan i wsp. 2000/2001 [32]-[33]</p> | <p>Wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: nie podano. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 8 punktów.</p> | <p>Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, trwającą ≥ 4 miesięcy, oporną na konwencjonalne leczenie, wskaźnik nasilenia choroby PCDAI >30 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg; N=15, Leczenie dodatkowe - chorzy mogli otrzymywać dodatkowe leczenie stosowane w chorobie Crohna, w tym kortykoidy.</p> | <p>Okres leczenia: jednokrotne podanie infliksymabu. Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p> | <p>Nie podano.</p> | <p>-odpowiedź na leczenie (spadek wyniku PCDAI o co najmniej 25 punktów), -dobowa dawka sterydów, -nawrót choroby – konieczność dodatkowego leczenia lub zabiegu chirurgicznego i wzrost o co najmniej 15 punktów wyniku wskaźnika PCDAI, -remisja choroby (wartość PCDAI≤ 10), -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni (wiek 6-18) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na leczenie konwencjonalne, -średnia do ciężkiej choroby Crohna – wskaźnik PCDAI>30. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -chorzy z przetokami.</p> |
| <p>van Balkom i wsp. 2002 [34]</p> | <p>Wieloośrodkowe (5 ośrodków klinicznych w Holandii), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Schering-Plough</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p> | <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wskaźnik nasilenia choroby CDAI >200 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg u chorych z aktywną chorobą; N=23; dodatkowo, u chorych z przetokami infliksymab podawany w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu leczenia; N=33. Ogółem włączono 65 chorych, z których 9 wycofano z badania. Leczenie dodatkowe - nie podano.</p> | <p>Okres leczenia: jednokrotne podanie infliksymabu u chorych z aktywną chorobą, dodatkowo u chorych z przetokami podania w 2. i 6. tygodniu. Okres obserwacji: do 10 tygodni.</p> | <p>9 z 65 chorych.</p> | <p>-jakość życia oceniana według kwestionariusza IBDQ.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, - średnia do ciężkiej choroby Crohna – wskaźnik CDAI >200. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze leczenie infliksymabem, -poważna infekcja, -objawowe zwężenie lub zwężenie jelita krętego, -brak pełnych wyników oceny jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IBDQ.</p> |
| <p>Schreiber 2000 [35]/ Herfarth i wsp. 2002 [36]</p> | <p>Wieloośrodkowe (nie podano liczby ośrodków klinicznych, przeprowadzone w Niemczech), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: kwiecień 1999-wrzesień 1999. Sponsor: <i>Schering-Plough/Essex Pharmaceutical</i>. Badanie opublikowane (ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu referencję [35] opisano na podstawie abstraktu). Ocena w skali NICE: 7</p> | <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na leczenie konwencjonalne, wskaźnik nasilenia choroby CDAI w zakresie 220-450 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg u chorych z aktywną chorobą; dodatkowo, u chorych z przetokami infliksymab podawany w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu leczenia; N=153, analizy przedstawiono dla N=71 [35]; analizowani chorzy z bólem lub zapaleniem stawów: N=59 [36]. Leczenie dodatkowe - nie podano.</p> | <p>Okres leczenia: jednokrotne podanie infliksymabu u chorych z aktywną chorobą, dodatkowo u chorych z przetokami podania w 2. i 6. tygodniu. Okres obserwacji: 12 tygodni.</p> | <p>Wszyscy chorzy ukończyli badanie [35], z przeprowadzonych analiz wykluczono 12 chorych z powodu zaburzeń protokołu [36].</p> | <p>-remisja choroby (wartość CDAI<150) w 4 tygodniu, -odpowiedź na leczenie (redukcja >70 punktów i $>25\%$ redukcja wyniku wskaźnika CDAI) [35], -zapalenie stawów, -ból stawów [36].</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, - średnia do ciężkiej choroby Crohna – wskaźnik CDAI w zakresie: 220-450, -przewlekła (trwająca >6 miesięcy), aktywna choba Crohna obejmująca odcinek jelita krętego i/lub okrężnicy, -chorzy z przetokami lub bez, -pacjenci oporni na leczenie [glikokortykoidy (>10 mg/dobę przez co najmniej 3 miesiące i zmiana na <20 mg – średnia dawka dobową w ostatnich 4 tygodniach i <5 mg – średnia dawka dobową w ostatnich 2 tygodniach); azatiopryna (stosowana >3 miesiące w dawce ≥ 2 mg/kg masy ciała/na dobę); 6-merkaptopuryna (stosowana >3 miesiące w dawce ≥ 1 mg/kg masy ciała/na dobę); metotreksat (stosowany > 3 miesięcy).</p> |

| | punktów. | | | | | Kryteria wykluczenia: -nie podano. |
|--|--|--|--|--------------|---|--|
| Borrelli i wsp. 2014 [37] | Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny we Włoszech), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów. | Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na leczenie konwencjonalne, u których średni wskaźnik nasilenia choroby PCDAI (SD) wynosił 34,11±5,15 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia; N=18, u 8 pacjentów z remisją w 8. tygodniu stosowano terapię podtrzymującą: infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; N=18. Leczenie dodatkowe – wszyscy chorzy otrzymywali azatioprynę oraz kortykosteroidy, 15 pacjentów mesalaminę. | Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia oraz do 6 miesięcy podtrzymującej u części chorych. Okres obserwacji: 6 miesięcy. | Brak danych. | -remisja choroby (wartość PCDAI < 10), -remisja stanu zapalnego w śluzówce (>50% spadek wyniku badania endoskopowego i histologicznego), -ocena nasilenia choroby w skali PCDAI, -ocena masy i wysokości ciała w skali z-score, -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie i trwającą co najmniej 6 miesięcy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -objawowe zwężenie lub zwężenie jelit, -jawna lub utajona gruźlica. |
| Orlando i wsp. 2005 [38] | Wieloośrodkowe (12 ośrodków klinicznych we Włoszech), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: kwiecień 1999-grudzień 2003. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów. | Dorośli pacjenci z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna, wskaźnik nasilenia choroby CDAI w zakresie >220-400 punktów lub choroby z przetokami. <u>Schemat leczenia:</u> -u chorych z chorobą Crohna manifestującą się jelitowo (N=312) stosowano jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg lub 3 podania w tygodniach: 0, 2, i 6; u chorych z przetokami infliksymab podawany w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu leczenia (N=190), do badania włączono również N=71 chorych z obydwojoma powyższymi typami choroby, ogółem analizowano 573 pacjentów. Leczenie dodatkowe – kortykosteroidy, antybiotyki, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat. | Okres leczenia: jednokrotne lub trzykrotne podanie infliksymabu u chorych z aktywną chorobą, u chorych z przetokami 3 podania w 0., 2. i 6. tygodniu. Okres obserwacji: 6 miesięcy. | Nie podano. | -odpowiedź na leczenie (redukcja ≥70 punktów wartości wskaźnika CDAI po 12 tygodniach), -remisja (CDAI < 150 u pacjentów z oporną chorobą), -ogólna ocena leczenia (osiągnięcie remisji lub odpowiedzi na leczenie), -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, - średnia do ciężkiej choroby Crohna – wskaźnik CDAI w zakresie: >220-400, -chorzy z przetokami lub bez. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -objawowe zwężenie, -ropień, -nowotwór w historii choroby. |
| Van den Brande i wsp. 2007 [39] | Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Holandii), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 | Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, średnia wartość wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła 381 punktów (zakres: 229-587). <u>Schemat leczenia:</u> jednokrotne podanie infliksymabu w infuzji w dawce 5 mg/kg; N=14. Leczenie dodatkowe – dodatkowe leczenie stosowane w stabilnej dawce (tiopuryny, metotreksat, kortykosteroidy). | Okres leczenia: jednokrotne podanie infliksymabu. Okres obserwacji: 2 tygodnie. | Nie podano. | -odpowiedź na leczenie (spadek wartości wskaźnika CDAI o > 100 punktów), -stężenie białka C-reaktywnego, -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, - średnia do ciężkiej choroby Crohna – średnia wartość wskaźnika CDAI wynosiła 381 (zakres: 229-587), -pacjenci przyjmujący stabilne dawki dotychczasowej terapii (tiopuryny i metotreksat w stabilnej dawce przez ostatnie 8 tygodni, kortykosteroidy w stabilnej dawce przez ostatnie 2 tygodnie). |

| | punktów. | | | | | |
|------------------------------------|--|---|---|--|--|--|
| Nakahigashi i wsp. [40] | Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Japonii), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów. | Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, średnia±SD wartość wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła 310±10 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., w ramach indukcji oraz co 8 tygodni w ramach podtrzymania; N=50. Leczenie dodatkowe – dodatkowe leczenie azatiopryną lub mesalaminą kontynuowane w stabilnej dawce, dawka kortykosteroidów powinna być zmniejszana lub powinny być odstawiane wraz z poprawą stanu zdrowia. | Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej, następnie terapia podtrzymująca. Okres obserwacji: 60 tygodni. | Nie podano. | -odpowiedź na leczenie (redukcja ≥70 punktów wyniku wskaźnika CDAI), -remisja (CDAI<150), -wskaźnik BMI, -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze leczenie infliksymabem w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem badania. <u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -z zajęciem jelita cienkiego/okrężnicy, -oporność na leczenie: mesalaminą, dietą, kortykosteroidami lub immunosupresantami, -możliwość przyjęcia terapii indukcyjnej i podtrzymującej infliksymabem, -średnia do ciężkiej choroby Crohna – średnia±SD wartość wskaźnika CDAI wynosiła 310. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -poważne zmiany okołoodbytnicze, -zwężenie jelit lub aktywne przetoki wewnętrzne. |
| Van Assche i wsp. 2013 [41] | Wieloośrodkowe (nie podano liczby ośrodków), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: lipiec 2007-wrzesień 2010. Sponsor: <i>Centocar BV Leiden</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów. | Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, wartość wskaźnika CDAI >220 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., w ramach indukcji oraz co 8 tygodni w ramach podtrzymania; N=20. Leczenie dodatkowe – dodatkowe leczenie kontynuowane w stabilnej dawce przez 26 pierwszych tygodni, dawka kortykosteroidów powinna być zmniejszana lub powinny być odstawiane wraz z poprawą stanu zdrowia. | Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej, następnie terapia podtrzymująca. Okres obserwacji: do 2 lat. | 1 pacjent wykluczony z badania, w okresie 2 lat terapii leczenia nie ukończyło 10 chorych. | -remisja (wartość wskaźnika CDAI<150), -stężenie białka C-reaktywnego, -jakość życia oceniana w kwestionariuszu IBDQ, -masa ciała, -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci (wiek ≥18 do ≤65 lat) z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -oporność na leczenie kortykosteroidami lub immunosupresantami, -średnia do ciężkiej choroby Crohna - wartość wskaźnika CDAI >220, -zwiększony kontrast gadolinem w jelicie cienkim i ściśnienie ściany jelita w początkowym badaniu kontrastowym rezonansu magnetycznego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -aktywna lub utajona gruźlica, -przeciwwskazania do rezonansu magnetycznego, wcześniejsza resekcja jelita o długości ponad 100 cm lub udokumentowany ropień brzuszny lub wewnętrzna przetoka, -przeciwwskazania do leczenia anty-TNF. |

| | | | | | | |
|--|---|---|---|--|---|---|
| <p>Hibi i wsp. 2014 [42]-[43]</p> | <p>Wieloośrodkowe (nie podano liczby ośrodków, przeprowadzone w Japonii), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p> | <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, wartość wskaźnika CDAI >220-400 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymbab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., w ramach indukcji (N=64) oraz co 8 tygodni w ramach podtrzymania; N=62. Chorzy, u których nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie w tygodniach: 14. 22., 30., 38. lub 46. otrzymywali infliksymbab w dawce 5 mg/kg w odstępach 4-tygodniowych.</p> <p>Leczenie dodatkowe – dodatkowe leczenie obejmowało podawanie kortykosteroidów, 5-aminosalicylatów, immunomodulatorów, metronidazolu/ciprofloksacyny i żywienia dojelitowego.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymbabu w terapii indukcyjnej, następnie terapia podtrzymująca do 50 tygodnia. Okres obserwacji: 50 tygodni.</p> | <p>Do 14. tygodnia z badania wykluczono 5 chorych, do 50. tygodnia kolejnych 7. chorych, z badania nie utracono chorych.</p> | <p>-odpowiedź na leczenie (spadek o $\geq 25\%$ i redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości wskaźnika CDAI), -remisja (wartość wskaźnika CDAI <150), -utrata odpowiedzi na leczenie (wartość CDAI ≥ 175 i wzrost o $\geq 35\%$ i ≥ 70 punktów w porównaniu z najniższym wynikiem wskaźnika CDAI raportowanym do 10. tygodnia), -stężenie białka C-reaktywnego, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -oporność na wcześniejsze leczenie, -średnia do ciężkiej choroby Crohna - wartość wskaźnika CDAI >220-400 punktów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p> |
| <p>Gecse i wsp. 2016 [44]/Farkas i wsp. 2015 [45]</p> | <p>Wieloośrodkowe (12 ośrodków klinicznych na Węgrzech), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: maj 2016-maj 2015. Sponsor: Hospira. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p> | <p>Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>W referencji Farkas i wsp. 2015 [45] opisano wstępne wyniki badania, pochodzące z 1. ośrodka klinicznego, w niniejszej analizie przedstawiono bardziej aktualne wyniki, dla większej liczby chorych podane w referencji [44].</p> <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których mediana wartości wskaźnika CDAI wynosiła 324 punkty (IQR: 310-353).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymbab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia w ramach indukcji, następnie co 8 tygodni w ramach podtrzymania (u chorych z odpowiedzią na leczenie w 14. tygodniu); N=126.</p> <p>Leczenie dodatkowe –steroidy, kwas aminosalicylowy, azatiopryna.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, następnie co 8 tygodni. Okres obserwacji: 54 tygodnie.</p> | <p>Nie podano.</p> | <p>-remisja (wartość wskaźnika CDAI <150, u pacjentów z przetokami całkowite zamknięcie wszystkich przetok), -odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI, u chorych z przetokami spadek o $\geq 50\%$ liczby przetok), -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie lub z przetokami, -średnia do ciężkiej choroby Crohna - mediana wartości wskaźnika CDAI wynosiła 324 punkty (IQR: 310-353).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| <p>Park i wsp. 2015 [46]</p> | <p>Wieloośrodkowe (15 ośrodków klinicznych w Korei Południowej), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^].</p> | <p>Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Dorośli pacjenci, z oporną na konwencjonalne</p> | <p>Okres leczenia: lek stosowany zgodnie z ChPL Remsima® [77]. Okres obserwacji: 30 tygodni.</p> | <p>Nie podano.</p> | <p>-remisja (wartość wskaźnika CDAI <150, u pacjentów z przetokami brak sączących przetok), -odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI i</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nieskuteczność dotychczasowego konwencjonalnego leczenia lub przeciwwskazania do niego lub pacjenci leczeni infliksymbabem, którzy mogli</p> |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | | | | |
|--|---|---|---|--------------------|--|--|
| | <p>Czas badania: styczeń 2013 – listopad 2014. Sponsor: <i>Celltrion</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p> | <p>leczenie chorobą Leśniowskiego-Crohna, wartość wskaźnika CDAI 220-450.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab w dawce 5 mg/kg stosowany zgodnie z ChPL Remsima® [77], dozwolone było zwiększenie dawki zgodnie z zaleceniami; pacjenci z aktywną chorobą (N=83) lub przetokami (N=12).</p> <p>Leczenie dodatkowe – dozwolona kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia w stabilnej dawce (sterydy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, aminosalicylaty).</p> | | | <p>≥25% redukcja ogólnego wyniku CDAI, u chorych z przetokami spadek o ≥50% liczby sączących przetok), -u pacjentów leczonych wcześniej infliksymabem oceniano odsetek pacjentów z kontrolą choroby (brak pogorszenia choroby – pogorszenie definiowano jako wzrost o ≥70 punktów od wyniku minimalnego i całkowity wynik CDAI ≥175 oraz wzrost wartości CDAI ≥35% od wartości początkowej lub wprowadzenie nowego leczenia wobec choroby Crohna), -profil bezpieczeństwa.</p> | <p>zostać przestawieni na terapię lekiem biopodobnym (CT-P13 – Remsima®), -średnia do ciężkiej choroby Crohna - wartość wskaźnika CDAI 220-450 lub chorzy z przetokami. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -przeciwwskazania do stosowania infliksymabu.</p> |
| <p>Paul i wsp. 2013 [47]</p> | <p>Jednośrodkowe (1 ośrodek kliniczny we Francji), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: czerwiec 2010-maj 2011. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Dorośli pacjenci, z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których średni±SD wskaźnik nasilenia choroby CDAI wynosił 280±35 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> pacjenci, którzy uzyskali remisję po leczeniu indukcyjnym i byli leczeni infliksymabem w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni w ramach podtrzymania; N=55. Chorzy, u których nastąpiła utrata początkowej odpowiedzi na leczenie otrzymywali infliksymab w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni (N=34).</p> <p>Leczenie dodatkowe – dodatkowe leczenie stosowane w ustabilizowanych dawkach.</p> | <p>Okres leczenia: terapia podtrzymująca. Okres obserwacji: nie podano.</p> | <p>Nie podano.</p> | <p>-utrata odpowiedzi na leczenie (aktywna choroba - wartość CDAI >220 i stężenie białka C-reaktywnego > 10 mg/l i poziom fekalnej kalprotektyny >450 µg/g w stolcu, aktywna choroba musiała wystąpić po wcześniejszej odpowiedzi na leczenie na co najmniej 4 pierwsze infuzje leku).</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, trwającą co najmniej 3 miesiące, -wskazanie do terapii podtrzymującej infliksymabem, -średnia do ciężkiej choroby Crohna - średni±SD wskaźnik nasilenia choroby CDAI wynosił 280±35 punktów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wyłącznie okołodbytnicza forma choroby, -infliksymab w terapii podtrzymującej w dawce wyższej niż 5 mg/kg, -brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne.</p> |
| <p>Badania prospektywne opisowe</p> | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--------------------------------|--|--|
| <p>Sakuraba i wsp. 2014 [48]</p> | <p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Japonii), prospektywne badanie opisowe, typu IVA[^]. Czas badania: 2009-2012. Sponsor: granty Ministerstwa Zdrowia w Japonii. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wartość wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła u chorych od 98-499 punktów (w niniejszej analizie podano tylko wyniki dla chorych z wynikiem > 220 punktów).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., w ramach indukcji oraz co 8 tygodni w ramach podtrzymania; N=13.</p> <p>Leczenie dodatkowe – dozwolona kontynuacja dotychczasowego leczenia, m. in. aminosalicylaty, immunomodulatory.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej, następnie terapia podtrzymująca. Okres obserwacji: do 3 lat.</p> | <p>Brak.</p> | <p>-ocena nasilenia choroby jako wynik wskaźnika CDAI, -stężenie białka C-reaktywnego.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, - wartość wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła u chorych od 98-499 punktów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -ciąża, -przeciwwskazania do stosowania infliksymabu, -przeciwwskazania do badań radiologicznych, -ropień, przetoki jelita czczego i jelita krętego-okrężnicy. |
| <p>Di Sabatino i wsp. 2008 [49]</p> | <p>Prospektywne badanie opisowe, przeprowadzone we Włoszech (nie podano liczby ośrodków), typu IVA[^]. Czas badania: nie podano. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 4 punkty.</p> | <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wartość wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła u chorych od 154-450 punktów (w niniejszej analizie podano tylko wyniki dla chorych z wynikiem > 220 punktów).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., w ramach indukcji; N=15.</p> <p>Leczenie dodatkowe – dozwolona kontynuacja dotychczasowego leczenia - aminosalicylaty, sulfasalazyna, dawka stosowanych kortykosteroidów była stopniowo zmniejszana do odstawienia.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej. Okres obserwacji: 10 tygodni.</p> | <p>Brak.</p> | <p>-remisja (wartość wskaźnika CDAI < 150, u pacjentów z przetokami przerwanie sączenia z przetok i całkowite zamknięcie wszystkich przetok), -odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥70 punktów wyjściowej wartości wskaźnika CDAI, u chorych z przetokami redukcja liczby, rozmiaru, sączenia lub dyskomfortu związanego z przetokami).</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -oporność na leczenie steroidami lub obecność przetok, - wartość wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła u chorych od 154-450 punktów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nie podano. |
| Badania retrospektywne | | | | | | |
| <p>Szymańska i wsp. 2016 [50]</p> | <p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Polsce), retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: 2005-2013. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 3 punkty.</p> | <p>Pediatryczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wcześniej leczoną konwencjonalnie, u których średni wskaźnik nasilenia choroby PCDAI wynosił 55 punktów (IQR: 40,0-85,0).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> chorzy leczeni infliksymabem podawanym w 3 dawkach (terapia indukcyjna) - nie podano opisu dawkowania; N=56.</p> <p>Leczenie dodatkowe – azatiopryna.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej. Okres obserwacji: 10 tygodni.</p> | <p>Badanie retrospektywne.</p> | <p>-remisja choroby (wartość PCDAI < 10), -ocena gojenia się śluzówki w badaniu endoskopowym.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pediatryczni pacjenci z średnią do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczeni infliksymabem (3 podania). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nie podano. |
| <p>Hyams i wsp. 2000 [51]</p> | <p>Wieloośrodkowe (3 ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych),</p> | <p>Pediatryczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wcześniej leczoną konwencjonalnie, u których wskaźnik nasilenia choroby PCDAI wynosił > 30</p> | <p>Okres leczenia: 1-3 podania infliksymabu, dodatkowe dawki</p> | <p>Badanie retrospektywne.</p> | <p>-ocena objawów choroby dokonywana przez lekarza, -wartość wskaźnika PCDAI, -stosowanie kortykosteroidów,</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pediatryczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nieskuteczność dotychczasowego |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | | | | |
|--------------------------------------|---|--|--|--------------------------------|---|---|
| | <p>retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> chorzy leczeni infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5 mg/kg w jednej do 3 dawek; N=19. Pacjenci otrzymywali dodatkowe dawki infliksymabu po 12 tygodniach, jeśli ich stan zdrowia się pogorszył (PCDAI≥30), po wcześniejszej poprawie. Chorzy otrzymywali maksymalnie 10 dodatkowych podań leku.</p> <p>Leczenie dodatkowe – wszyscy chorzy otrzymywali kortykosteroidy, 14 pacjentów azatioprynę lub 6-merkaptopurynę, podczas okresu obserwacji nie rozpoczynano nowego leczenia.</p> | <p>leku w okresie do 9 miesięcy.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni wobec wszystkich chorych, do 9 miesięcy u 5 chorych.</p> | | <p>-konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p>leczenia, -średnia do ciężkiej choroby Crohna - wartość wskaźnika PCDAI >30.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| <p>Tursi i wsp. 2010 [52]</p> | <p>Retrospektywne (nie podano liczby ośrodków), badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Czas badania: wrzesień 2004 – grudzień 2008.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 3 punkty.</p> | <p>Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Dorośli pacjenci, z wcześniej leczoną konwencjonalnie przez co najmniej 6 miesięcy chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których średni wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 295 punktów (zakres: 258-346).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, u chorych z odpowiedzią na leczenie w 6. tygodniu kontynuacja terapii infliksymabem podawanym w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni; N=39.</p> <p>Leczenie dodatkowe – wszyscy chorzy otrzymywali doustne immunomodulatory (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna).</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej, następnie terapia podtrzymująca.</p> <p>Okres obserwacji: średnia - 19 miesięcy (zakres 12-44).</p> | <p>Badanie retrospektywne.</p> | <p>-odpowiedź na leczenie (brak definicji), -jakość życia oceniana według kwestionariusza IBDQ, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z średnią do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczeni konwencjonalnie przez co najmniej 6 miesięcy, -wykluczenie gruźlicy, infekcji HBV oraz wirusem cytomegalii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|---|
| <p>Gouldthorpe i wsp. 2013 [53]</p> | <p>Retrospektywne (1 ośrodek kliniczny w Australii), badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: listopad 2004 – czerwiec 2011. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 3 punkty.</p> | <p>Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Croha, u których wskaźnik nasilenia choroby PCDAI wynosił ≥ 30.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab podawany w ramach terapii podtrzymującej, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła: 1,54 roku (zakres: 0,29-5,75); nie podano szczegółów dawkowania, do badania zakwalifikowano 71 chorych.</p> <p>Leczenie dodatkowe – immunomodulatory, kortykosteroidy.</p> | <p>Okres leczenia: terapia podtrzymująca w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła: 1,54 roku (zakres: 0,29-5,75).</p> | <p>Badanie retrospektywne.</p> | <p>-remisja choroby (PCDAI < 10), -utrata odpowiedzi na leczenie (pogorszenie choroby), -wzrost i masa ciała pacjentów, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -średnia do ciężkiej choroby Crohna - wartość wskaźnika PCDAI > 30, -leczenie terapią podtrzymującą.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| <p>Jung i wsp. 2015 [54]</p> | <p>Wieloośrodkowe (6 ośrodków klinicznych w Korei Południowej), retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: listopad 2012-styczeń 2015. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Dorośli pacjenci, z oporną na konwencjonalne leczenie chorobą Leśniowskiego-Crohna, wartość wskaźnika CDAI ≥ 220.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., w ramach indukcji oraz co 8 tygodni w ramach podtrzymania; N=59.</p> <p>Leczenie dodatkowe –chorzy otrzymywali 5-aminosalicylaty, antybiotyki, kortykosteroidy, azatioprynę.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej, następnie terapia podtrzymująca. Okres obserwacji: 54 tygodnie.</p> | <p>Badanie retrospektywne.</p> | <p>-remisja (wartość wskaźnika CDAI < 150, u pacjentów z przetokami całkowite zamknięcie wszystkich przetok), -odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI i $\geq 25\%$ redukcja ogólnego wyniku CDAI, u chorych z przetokami spadek o $\geq 50\%$ liczby lub rozmiaru przetok), -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nieskuteczność dotychczasowego konwencjonalnego leczenia lub pacjenci leczeni infliksymabem, którzy mogli zostać przestawieni na terapię lekiem biopodobnym (CT-P13 – Remsima®), -choroba z manifestacją jelitową lub przetokami, -średnia do ciężkiej choroby Crohna - wartość wskaźnika CDAI ≥ 220.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| <p>SZERSZA POPULACJA – OBEJMUJĄCA RÓWNIEŻ PEWIEN ODSETEK PACJENTÓW Z WARTOŚCIĄ WSKAŹNIKA CDAI < 220 LUB WARTOŚCIĄ WSKAŹNIKA PCDAI < 31)</p> <p>Badania prospektywne eksperymentalne</p> | | | | | | |
| <p>Sieczkowska i wsp. 2016 [55]</p> | <p>Wieloośrodkowe (3 ośrodki kliniczne w Polsce), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: czerwiec –październik 2014. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p> | <p>Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, u których średnia \pmSD wartość wskaźnika nasilenia choroby PCDAI wynosiła 49 ± 12 punktów (zakres: 15-65).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany w ramach indukcji a następnie podtrzymania – u 81% w</p> | <p>Okres leczenia: leczenie indukcyjne i podtrzymujące. Okres obserwacji: średnia wynosiła $8 \pm 2,6$ miesiąca (zakres: 2-11).</p> | <p>Spośród 32 chorych, do końca okresu obserwacji leczenie kontynuowało 20 chorych.</p> | <p>-remisja choroby (wartość PCDAI < 10), -stężenie białka C-reaktywnego (CRP), -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, -pacjenci leczeni infliksymabem (Remicade®), którzy mogli zostać przestawieni na terapię lekiem biopodobnym (CT-P13 – Remsima®), -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna – średnia \pmSD wartość PCDAI wynosiła 49 ± 12 punktów (zakres: 15-65) lub pacjenci ze zmianami okołodobytycznymi.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> |

| | | | | | | |
|----------------------------------|--|---|---|-------------|--|---|
| | | w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni; N=32. Leczenie dodatkowe - kwas 5-aminosalicylowy, azatiopryna, metotreksat. | | | | -nie podano. |
| Kim i wsp. 2011 [56] | Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Korei Południowej), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: marzec 2001-sierpień 2008. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 4 punkty. | Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, u których średnia±SD wartość wskaźnika PCDAI przed pierwszą infuzją infliksymabu wynosiła 32,7±16,8 punktów. Analizowano również chroch, wcześniej nieleczonych, u których zastosowano infliksymab w terapii I linii, ponieważ ta populacja jest niezgodna z wnioskowaną, wyniki dla niej nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej. <u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia w ramach indukcji, następnie co 8 tygodni do 10 miesięcy w ramach podtrzymania; N=11. Leczenie dodatkowe – kortykosteroidy, azatiopryna, mesalamina. | Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, następnie co 8 tygodni do 10. miesiąca. Okres obserwacji: 12 miesięcy. | Nie podano. | -remisja choroby (wartość PCDAI<10), -nawrót choroby (wartość PCDAI>10 punktów), -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna – średnia±SD wartość wskaźnika PCDAI przed pierwszą infuzją infliksymabu wynosiła 32,7±16,8 punktów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -gruźlica. |
| Szabo i wsp. 2014 [57] | Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny na Węgrzech), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: grant węgierskiej Akademii Nauk. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów. | Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, u których mediana wartości wskaźnika PCDAI wynosiła 35,0 punktów (IQR: 25-40,6). <u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia w ramach indukcji, następnie co 8 tygodni w ramach podtrzymania; N=51. Leczenie dodatkowe – kortykosteroidy, azatiopryna, kwas 5-aminosalicylowy, antybiotyki. | Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, następnie co 8 tygodni. Okres obserwacji: 54 tygodnie. | Nie podano. | -remisja choroby (uzyskanie wyniku w skali PCDAI<12,5 punktu), -wartość wskaźnika PCDAI, -ocena jakości życia przy zastosowaniu kwestionariusza IMPACT-III, -stężenie białka C-reaktywnego. | <u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna – mediana wartości wskaźnika PCDAI wynosiła 35,0 punktów (IQR: 25-40,6). <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano. |
| Richmond i wsp. 2018 [58] | Wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w Wielkiej Brytanii), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID [^] . Czas badania: sierpień 2015- czerwiec 2016. | Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna. Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których mediana (IQR) wartości wskaźnika PCDAI wynosiła | Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia. Okres obserwacji: 12 tygodni. | Nie podano. | -remisja choroby, -nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika PCDAI, -profil bezpieczeństwa. | <u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna - mediana (IQR) wartości wskaźnika PCDAI wynosiła 27,5 punktów (7,5-55). |

| | | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|
| | <p>Sponsor: <i>Napp Pharmaceuticals</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 4 punkty.</p> | <p>27,5 punktów (7,5-55).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia w ramach indukcji; N=29.</p> <p>Leczenie dodatkowe – immunomodulatory, kortykosteroidy.</p> | | | | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze leczenie anty-TNF.</p> |
| <p>Keil i wsp. 2016 [59]</p> | <p>Wieloośrodkowe (10 ośrodków klinicznych w Czechach), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: od stycznia 2014.. Sponsor: <i>EGIS s.r.o. i Celltrion Healthcare Co., Ltd.</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p> | <p>Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których mediana (zakres) wartości wskaźnika CDAI wynosiła 186 punktów (0,0-345,0) u mężczyzn i 283 punktów (0,0-400,0) u kobiet.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia w ramach indukcji oraz w 14. tygodniu; N=30.</p> <p>Leczenie dodatkowe –kortykosteroidy, aminosalicylaty, azatiopryna.</p> | <p>Okres leczenia: 4 podania w 0., 2., 6. i 14. tygodniu leczenia. Okres obserwacji: 14 tygodni.</p> | <p>Nie podano.</p> | <p>-odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI), -remisja (wartość wskaźnika CDAI < 150), -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna - mediana (zakres) wartości wskaźnika CDAI wynosiła 186 punktów (0,0-345,0) u mężczyzn i 283 punktów (0,0-400,0) u kobiet, -choroba oporna na konwencjonalne leczenie lub pacjenci z przetokami.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze leczenie anty-TNF, -powikłania choroby wymagające zabiegu chirurgicznego, -przeciwwskazania do leczenia anty-TNF.</p> |
| <p>Griffin i wsp. 2015 [60]/Stein i wsp. 2016 [61]</p> | <p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: 2006-2011. Sponsor: granty <i>National Institutes of Health</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>Pediatryczni i dorośli (wiek 5-21 lat) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, średnia do ciężkiej choroby Crohna (PCDAI > 30) rozpoznana u 50% chorych na początku badania.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia w ramach indukcji, następnie w ramach podtrzymania; N=90 [60]; N=77 [61].</p> <p>Leczenie dodatkowe – kortykosteroidy, aminosalicylaty, merkaptopuryna, azatiopryna, metotrexat.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, następnie terapia podtrzymująca do 12. miesiąca. Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p> | <p>Z 90 chorych włączonych do badania, 12-miesięczny okres trwania badania ukończyło 76 chorych.</p> | <p>-remisja choroby (PCDAI < 10 punktów), -wartość wskaźnika PCDAI, -stężenie białka C-reaktywnego, -możliwość zakończenia leczenia kortykosteroidami, -ocena parametrów wzrostu chorych.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pediatryczni i dorośli (wiek 5-21 lat) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -średnia do ciężkiej choroby Crohna (PCDAI > 30) rozpoznana u 50% chorych na początku badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze leczenie anty-TNF, -ciąża, -zaburzenia psychiczne lub rozwojowe uniemożliwiające udział w badaniu, -schorzenia inne niż choroba Crohna lub terapie, mające wpływ na ocenę parametrów wzrostu u chorych.</p> |
| <p>Ardizzone i wsp. 2002 [62]</p> | <p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny we Włoszech), prospektywne badanie eksperymentalne bez</p> | <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na leczenie konwencjonalne, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI mieścił się w zakresie > 150 do < 400 punktów.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia. Okres obserwacji: 10 tygodni.</p> | <p>Czterech chorych nie ukończyło badania zgodnie z protokołem.</p> | <p>-remisja choroby (wartość CDAI ≤ 150, u pacjentów z przetokami całkowite zamknięcie wszystkich przetok w 10. tygodniu),</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie lub z przetokami,</p> |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | | | | |
|---------------------------------|--|---|--|-------------|---|--|
| | <p>grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: czerwiec 1999-luty 2002. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p> | <p><u>Schemat leczenia:</u> infiksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia; N=63.</p> <p>Leczenie dodatkowe – kortykosteroidy, aminosalicylaty, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, sulfasalazyna, antybiotyki.</p> | | | <p>-odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI, u pacjentów z przetokami redukcja liczby, rozmiar lub zmniejszenie sączenia z przetok), -stężenie białka C-reaktywnego, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p>-nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna - wskaźnik nasilenia choroby CDAI w zakresie > 150 do < 400 punktów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -zaburzenia funkcji wątroby lub jelit, -istotna klinicznie choroba płuc, -ogólnoustrojowa infekcja, -ciąża lub jej planowanie, -nowotwór lub gruźlica w historii choroby.</p> |
| Rispo i wsp. 2005 [63] | <p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny we Włoszech), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: wrzesień 2002-czerwiec 2004. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i objawami pozajelitowymi, oporną na leczenie konwencjonalne, u których mediana wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła 330 punktów (zakres: 180-410).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infiksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia; N=30.</p> <p>Leczenie dodatkowe – kortykosteroidy.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia. Okres obserwacji: 10 tygodni.</p> | Nie podano. | <p>-zmiana wartości wskaźnika CDAI, -ocena nasilenia objawów pozajelitowych, -możliwość zaprzestania terapii kortykosteroidami, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie lub z przetokami, -objawy pozajelitowe, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna - mediana wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła 330 punktów (zakres: 180-410).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| Olbjørn i wsp. 2014 [64] | <p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Norwegii), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^]. Czas badania: maj 2005-grudzień 2007. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, u których mediana wartości wskaźnika PCDAI wynosiła 25 punktów (zakres: 2-50).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infiksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia w ramach indukcji, następnie co 8 tygodni w ramach podtrzymania; N=18.</p> <p>Leczenie dodatkowe – kortykosteroidy, azatiopryna.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, następnie co 8 tygodni. Okres obserwacji: do 2 lat.</p> | Nie podano. | <p>-remisja choroby (uzyskanie wyniku w skali PCDAI < 10 punktów), -wartość wskaźnika PCDAI, -stężenie białka C-reaktywnego, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna - mediana wartości wskaźnika PCDAI wynosiła 25 punktów (zakres: 2-50).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| Hyams i wsp. 2009 [65] | <p>Wieloośrodkowe (21 ośrodków klinicznych Stanach Zjednoczonych i Kanadzie), prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, typu IID[^].</p> | <p>Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których średnia\pmSD wartość wskaźnika PCDAI wynosiła 35 ± 16 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infiksymab stosowany w ramach terapii podtrzymującej; N=202; pacjenci poddani obserwacji przez co najmniej 1. rok: N=128.</p> | <p>Okres leczenia: terapia podtrzymująca w okresie 1. roku. Okres obserwacji: do 3 lat.</p> | Nie podano. | <p>-odpowiedź na leczenie (brak objawów lub łagodne objawy w ocenie lekarza prowadzącego w 1., 2. lub 3. roku terapii, bez stosowania kortykosteroidów lub konieczności operacji), -remisja choroby (brak objawów w ocenie lekarza prowadzącego w 1., 2. lub 3. roku terapii, bez</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna – średnia\pmSD wartość wskaźnika PCDAI wynosiła 35 ± 16 punktów, -pacjenci leczeni terapią</p> |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|---|
| | <p>Czas badania: styczeń 2002-wrzesień 2007. Sponsor: <i>Centacor, Inc. (Malvern, PA), Astra Zeneca.</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p> | <p>Leczenie dodatkowe –kortykosteroidy, immunomodulatory.</p> | | | <p>stosowania kortykosteroidów lub konieczności operacji) -nieaktywna postać choroby (brak konieczności stosowania kortykosteroidów lub przeprowadzenia operacji), -profil bezpieczeństwa.</p> | <p>podtrzymującą, u których okres obserwacji wyniósł co najmniej 1. rok. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| Badania prospektywne opisowe | | | | | | |
| <p>Schnitzler i wsp. 2009 [66]</p> | <p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Belgii), prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: listopad 1994-styczeń 2007. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p> | <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których mediana wartości wskaźnika CDAI wynosiła 253 punktów (IQR: 175-336). <u>Schemat leczenia:</u> infliksymab nie podano szczegółowego schematu leczenia, pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie infliksymabem w 10. tygodniu, a następnie byli leczeni co 8 tygodni lub epizodycznie; N=614. Leczenie dodatkowe –steroidy, azatiopryna, kwas aminosalicylowy, 6-merkaptopuryna, metotreksat.</p> | <p>Okres leczenia: leczenie indukcyjne, następnie terapia podtrzymująca lub leczenie epizodyczne. Okres obserwacji: mediana 55 miesięcy (IQR: 27-83) miesięcy.</p> | <p>Nie podano.</p> | <p>-utrzymanie odpowiedzi na leczenie, -konieczność zabiegu chirurgicznego, -możliwość przerwania leczenia steroidami, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna – mediana wartości wskaźnika CDAI wynosiła 253 (IQR: 175-336). <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| <p>Tiemi i wsp. 2010 [67]</p> | <p>Prospektywne badanie opisowe, jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Brazylii), typu IVA[^]. Czas badania: kwiecień 2004-czerwiec 2006. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 4 punkty.</p> | <p>Do badania włączono chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w niniejszej analizie podano informacje tylko dla pacjentów z chorobą Crohna. Pediatriczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których średnia±SD wartość wskaźnika nasilenia choroby PCDAI wynosiła 31,9±13,4 punktów. <u>Schemat leczenia:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. w terapii indukcyjnej i w 14. i 22 tygodniu w ramach podtrzymania; N=14. Leczenie dodatkowe –kortykosteroidy, mesalazyna, azatiopryna.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w ramach indukcji oraz 2 podania w ramach podtrzymania (14 i 22 tydzień). Okres obserwacji: 22 tygodnie.</p> | <p>Brak.</p> | <p>-odpowiedź na leczenie (redukcja ale nie całkowite ustąpienie objawów), -remisja (całkowite ustąpienie objawów), -brak odpowiedzi (brak zmian nasilenia objawów), -zmiana wartości wskaźnik PCDAI, -zaprzestanie terapii kortykosteroidami.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pediatryczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -oporność na leczenie konwencjonalne, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna – średnia±SD wartość wskaźnika nasilenia choroby PCDAI wynosiła 31,9±13,4 punktów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -gruźlica i infekcje.</p> |
| Badania retrospektywne | | | | | | |
| <p>Choi i wsp. 2016 [68]</p> | <p>Wieloośrodkowe (29 ośrodków klinicznych w Korei Południowej), retrospektywne badanie opisowe bez</p> | <p>Dorośli pacjenci, z oporną na konwencjonalne leczenie chorobą Leśniowskiego-Crohna, średnia±SD wartość wskaźnika CDAI wynosiła 279,3±92,0 punktów.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej, następnie terapia</p> | <p>Badanie retrospektywne, podano jednak, że z badania utracono 16 chorych.</p> | <p>-remisja (wartość wskaźnika CDAI < 150, u pacjentów z przetokami całkowite zamknięcie wszystkich przetok), -odpowiedź na leczenie</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nieskuteczność dotychczasowego konwencjonalnego leczenia,</p> |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | | | | |
|---|---|---|---|--------------------------------|--|--|
| | <p>grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: 2002-styczeń 2011. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p> | <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., w ramach indukcji oraz co 8 tygodni w ramach podtrzymania u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne; N=317.</p> <p>Leczenie dodatkowe –chorzy otrzymywali 5-aminosalicylaty, antybiotyki, kortykosteroidy, azatioprynę lub 6-merkaptopurynę.</p> | <p>podtrzymująca. Okres obserwacji: 54 tygodnie.</p> | | <p>(redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI i $\geq 25\%$ redukcja ogólnego wyniku CDAI, u chorych z przetokami spadek o $\geq 50\%$ liczby przetok i sączących zmian), -częściowa odpowiedź oznaczała uzyskanie odpowiedzi na leczenie bez uzyskania remisji, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p>-przynajmniej jedno podanie infliksymabu, -choroba z manifestacją jelitową lub przetokami, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna - średnia\pmSD wartość wskaźnika CDAI wynosiła 279,3\pm92,0 punktów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| <p>Witthöft i wsp. 2005 [69]</p> | <p>Wieloośrodkowe (16 ośrodków klinicznych w Niemczech), retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: lipiec 1999 - maj 2001. Sponsor: <i>Essex Pharma GmbH</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>Dorośli pacjenci, z oporną na konwencjonalne leczenie chorobą Leśniowskiego-Crohna, wartość wskaźnika CDAI w zakresie >150 do <300.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab (nie podano szczegółów dawkowania), mediana liczby infuzji leku na pacjenta wynosiła 2,9; N=147.</p> <p>Leczenie dodatkowe – chorzy otrzymywali 5-aminosalicylaty, kortykosteroidy, azatioprynę.</p> | <p>Okres leczenia: mediana liczby infuzji leku na pacjenta wynosiła 2,9. Okres obserwacji: do 52 tygodni.</p> | <p>Badanie retrospektywne.</p> | <p>-ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku przez lekarzy w 5-punktowej skali, -stężenie białka C-reaktywnego, -możliwość przerwania leczenia steroidami.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nieskuteczność dotychczasowego konwencjonalnego leczenia lub obecność przetok, -łagodna do średnio ciężkiej choroby Crohna - wartość wskaźnika CDAI w zakresie >150 do <300. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| <p>Laharie i wsp. 2009 [70]</p> | <p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny we Francji), retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: styczeń 2001 – sierpień 2008. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p> | <p>Dorośli pacjenci, z chorobą Leśniowskiego-Crohna, średnia\pmSD wartość wskaźnika CDAI wynosiła 232\pm98 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6., w ramach indukcji oraz co najmniej jedno podanie infliksymabu po 14. tygodniu, u chorych, u których nastąpił nawrót choroby; N=61.</p> <p>Leczenie dodatkowe –chorzy otrzymywali, kortykosteroidy, azatioprynę, 6-merkaptopurynę, metotreksat.</p> | <p>Okres leczenia: 3 podania infliksymabu w terapii indukcyjnej, następnie co najmniej jedno podanie infliksymabu po 14. tygodniu. Okres obserwacji: do 38 tygodni.</p> | <p>Badanie retrospektywne.</p> | <p>-remisja (wartość wskaźnika CDAI <150, u chorych z przetokami spadek o $\geq 50\%$ liczby przetok, w 14. tygodniu), -korzyść kliniczna z ponownego zastosowania infliksymabu (w 4 tygodnie od podania spadek wartości CDAI >100 punktów lub u chorych z przetokami spadek o $\geq 50\%$ liczby przetok oraz brak nietolerancji leczenia), -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli (>17 lat) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -co najmniej jednokrotne podanie infliksymabu po nasileniu choroby występującym po wcześniejszej skuteczności leczenia indukcyjnego, -łagodna do średnio ciężkiej choroby Crohna - średnia\pmSD wartość wskaźnika CDAI wynosiła 232\pm98 punktów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p> |
| <p>Lionetti i wsp. 2003 [71]</p> | <p>Wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych we Włoszech), retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: październik 1999 – marzec 2002. Sponsor: nie podano.</p> | <p>Pediatryczni pacjenci, z chorobą Leśniowskiego-Crohna oporną na konwencjonalne leczenie, średnia\pmSD wartość wskaźnika PCDAI wynosiła 41,2\pm21 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg (nie podano dokładnego schematu podawania – od 1 do 8 infuzji); N=22.</p> | <p>Okres leczenia: od 1 do 8 infuzji leku. Okres obserwacji: 18 tygodni do 2,5 lat.</p> | <p>Badanie retrospektywne.</p> | <p>-zmiana wartości wskaźnika PCDAI, -stężenie białka C-reaktywnego, -odpowiedź i remisja u pacjentów z przetokami, -profil bezpieczeństwa.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pediatryczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nieskuteczność dotychczasowego konwencjonalnego leczenia lub obecność przetok, -nasilenie choroby obejmujące również chorych z średnio ciężką i ciężką chorobą Crohna - średnia\pmSD wartość wskaźnika nasilenia choroby PCDAI wynosiła 41,2\pm21.</p> |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|---------------------------------------|
| | Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów. | Leczenie dodatkowe –chorzy otrzymywali, kortykosteroidy, azatioprynę, 6-merkaptopurynę, metotreksat, antybiotyki, kwas 5-aminosalicylowy. | | | Kryteria wykluczenia: -nie podano. |
|--|--|---|--|--|---------------------------------------|

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badania ACCENT I [1]-[11].

| Cecha | | Badanie o akronimie ACCENT I [2] | | |
|---|---|--|--|---|
| | | Placebo w trakcie leczenia podtrzymującego N=188 | Infliksymab 5 mg/kg w trakcie leczenia podtrzymującego N=192 | Infliksymab 10 mg/kg w trakcie leczenia podtrzymującego N=193 |
| Kobiety; n (%) | | 106 (56%) | 112 (58%) | 116 (60%) |
| Rasa; n (%) | Biała | 180 (96%) | 185 (96%) | 184 (95%) |
| | Czarna | 4 (2%) | 3 (2%) | 5 (3%) |
| | Inna | 4 (2%) | 4 (2%) | 4 (2%) |
| Wiek; mediana | | 36 | 35 | 35 |
| Czas trwania choroby; mediana [lata] | | 7,5 | 7,5 | 8,7 |
| Wskaźnik CDAI; mediana | | 292 | 303 | 297 |
| Pacjenci stosujący równocześnie inne leki; n (%) | 5-aminosalicylany | 82 (44%) | 103 (54%) | 103 (53%) |
| | 6-MP/azatiopryna | 60 (32%) | 40 (21%) | 45 (23%) |
| | Metotreksat | 5 (3%) | 11 (6%) | 7 (4%) |
| Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy; n (%) | | 96 (51%) | 97 (51%) | 99 (51%) |
| Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy >20 mg/dzień; n (%) | | 32 (17%) | 27 (14%) | 34 (18%) |
| Ekspozycja na infliksymab; średnia liczba infuzji; [mediana ekspozycji (mg/kg)] | | 2,2 [9,7] | 6,7 [40,0] | 6,8 [64,9] |
| Całkowita liczba infuzji infliksymabu łącznie dla wszystkich pacjentów | | 405 | 1287 | 1319 |
| Infuzje infliksymabu w trakcie których doszło do wystąpienia reakcji na wlew | | 27 (7%) | 94 (7%) | 65 (5%) |
| Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po leczeniu infliksymabem; n (%) | Reakcje na wlew | 24 (13%) | 62 (32%) | 47 (24%) |
| | Poważne reakcje na wlew | 1 (0,5%) | 4 (2%) | 1 (0,5%) |
| | Reakcje na wlew skutkujące przerwaniem leczenia | 0 (0%) | 12 (6%) | 4 (2%) |
| | Reakcje przypominające chorobę posurowiczą | 2 (1%) | 5 (3%) | 6 (3%) |
| Pacjenci, którzy przeszli do leczenia epizodycznego | | 92 (49%) | 58 (30%) | 51 (26%) |
| Ekspozycja na infliksymab w trakcie leczenia epizodycznego; średnia liczba infuzji [mediana ekspozycji (mg/kg)] | | 2,2 [10] | 1,8 [14,8] | 1,9 [15,0] |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | |
|-----------|---|
| KOMENTARZ | Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych. |
|-----------|---|

Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania ACCENT I [1]-[11].

| Cecha | | Badanie o akronimie ACCENT I [1] | | |
|---|--------------------------------|--|--|---|
| | | Wszyscy pacjenci N=573 | Pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu N=335 | Pacjenci nieodpowiadający na leczenie w 2. tygodniu N=238 |
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 239 (42) | 130 (39) | 109 (46) |
| | Kobiety | 334 (58) | 205 (61) | 129 (54) |
| Rasa; n (%) | Biała | 549 (96) | 315 (94) | 234 (98) |
| | Czarna | 12 (2) | 10 (3) | 2 (1) |
| | Azjatycka | 5 (1) | 4 (1) | 1 |
| | Inna | 7 (1) | 6 (2) | 1 |
| Wiek; mediana (IQR) [lata] | | 35 (28–46) | 35 (27–46) | 37 (30–46) |
| Czas trwania choroby; mediana (zakres) [lata] | | 7,9 (3,9–14,7) | 7,5 (3,7–14,2) | 9,3 (4,6–15,3) |
| Zajęcie odcinka żołądkowo-jelitowego; n/N (%) | Jelito kręte | 137/568 (24) | 74/331 (22) | 63/237 (27) |
| | Okreźnica | 109/568 (19) | 74/331 (22) | 35/237 (15) |
| | Jelito kręte i okreźnica | 322/568 (57) | 183/331 (55) | 139/237 (59) |
| | Odcinek żołądkowo-dwunastniczy | 43/573 (8) | 24/335 (7) | 19/238 (7) |
| Wcześniejsze resekcje segmentalne; n/N (%) | | 291/573 (51) | 148/335 (44) | 143/238 (60) |
| Wskaźnik CDAI; mediana (IQR) | | 297 (260–342) | 299 (264–342) | 291 (249–340) |
| Wynik oceny jakości życia w kwestionariuszu IBDO; mediana (IQR) | | 127 (110–147) | 129 (114–147) | 125 (106–145) |
| Stężenie białka C-reaktywnego; mediana (IQR) [mg/dl] | | 0,8 (0,4–2,3) | 1,1 (0,4–2,8) | 0,6 (0,4–1,5) |
| Pacjenci stosujący równocześnie inne leki; n (%) | 5-aminosalicylany | 288 (50) | 159 (47) | 129 (54) |
| | 6-MP/azatiopryna | 144 (25) | 81 (24) | 63 (27) |
| | Metotreksat | 23 (4) | 10 (3) | 13 (6) |
| Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy; n (%) | W dowolnej dawce | 293 (51) | 175 (52) | 118 (50) |
| | W dawce > 20 mg na dobę | 93 (16) | 61 (18) | 32 (13) |
| KOMENTARZ | | Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, za wyjątkiem czasu trwania choroby, wcześniejszych resekcji segmentalnych i stężenia białka C-reaktywnego. | | |

Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania Targan i wsp. 1997 [12]-[17].

| Cecha | Badanie Targan i wsp. 1997 [12] | | | |
|-------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Placebo; N=25 | Infliksymab 5 mg/kg; N=27 | Infliksymab 10 mg/kg; N=28 | Infliksymab 20 mg/kg; N=28 |
| | | | | |

| | | | | | |
|---|---|--|-------------|-------------|-------------|
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [lata] | | 10,4 (7,7) | 12,5 (10,3) | 11,5 (9,6) | 13,5 (8,8) |
| Zajęcie jelita; n (%) | Jelito kręte | 8 (32) | 3 (11) | 4 (14) | 2 (7) |
| | Jelito kręte i okrężnica | 10 (40) | 15 (56) | 14 (50) | 19 (68) |
| | Okrężnica | 7 (28) | 9 (33) | 10 (36) | 7 (25) |
| Wcześniejsze resekcje segmentalne; n (%) | | 13 (52) | 12 (44) | 14 (50) | 14 (50) |
| Wiek; średnia (SD); [lata] | | 38,5 (11,0) | 37,0 (11,8) | 39,3 (10,6) | 36,0 (9,7) |
| Mężczyźni; n (%) | | 15 (60) | 14 (52) | 13 (46) | 13 (46) |
| Masa ciała; średnia (SD); [kg] | | 71,4 (14,4) | 68,1 (17,7) | 74,2 (19,5) | 68,4 (16,0) |
| Wysokość ciała; średnia (SD); [cm] | | 172 (11) | 169 (8) | 171 (10) | 171 (9) |
| Pacjenci stosujący równocześnie inne leki; n (%) | ekwiwalent dawki prednizonu < 20 mg/dobę doustnie | 10 (40) | 8 (30) | 8 (29) | 10 (36) |
| | ekwiwalent dawki prednizonu ≥ 20 mg/dobę doustnie | 6 (24) | 7 (26) | 8 (29) | 7 (25) |
| | Merkaptopuryna | 4 (16) | 4 (15) | 4 (14) | 4 (14) |
| | Azatiopryna | 7 (28) | 5 (19) | 4 (14) | 8 (29) |
| | Doustne aminosalicylaty | 17 (68) | 16 (59) | 18 (64) | 13 (46) |
| Wskaźnik CDAI; średnia (SD) | | 288 (54) | 312 (56) | 318 (59) | 307 (50) |
| Wynik oceny jakości życia w kwestionariuszu IBDQ; średnia (SD) | | 128 (29) | 122 (29) | 116 (23) | 118 (28) |
| Stężenie białka C-reaktywnego; średnia (SD); [mg/l] | | 12,8 (13,9) | 22,1 (23,6) | 23,2 (34,2) | 22,4 (23,9) |
| Komentarz | | Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów z grupy placebo występowała choroba zlokalizowana wyłącznie w jelicie (p=0,02). | | | |

Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie REACH [18]-[22].

| Cecha | | Badanie o akronimie REACH [18] | | |
|-------------|-----------|--|------------------------------|--|
| | | Infliksymab w dawce 5 mg/kg w terapii podtrzymującej | | Wszyscy pacjenci – terapia indukcyjna i podtrzymująca infliksymabem w dawce 5 mg/kg; N=112 |
| | | podawany co 8 tygodni; N=52 | podawany co 12 tygodni; N=51 | |
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 33 (63,5) | 29 (56,9) | 66 (58,9) |
| | Kobiety | 19 (36,5) | 22 (43,1) | 46 (41,1) |
| Rasa; n (%) | Kaukaska | 43 (82,7) | 42 (82,4) | 94 (83,9) |
| | Czarna | 7 (13,5) | 8 (15,7) | 15 (13,4) |
| | Azjatycka | 1 (1,9) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | | |
|--|---|--------------|--------------|--------------|
| | Inna | 1 (1,9) | 1 (2,0) | 2 (1,8) |
| Zajęcie odcinka żołądkowo-jelitowego; n (%) | Jelito kręte | 37 (71,2) | 38 (74,5) | 79 (70,5) |
| | Okreźnica | 48 (92,3) | 41 (80,4) | 96 (85,7) |
| | Górny odcinek żołądkowo-jelitowy | 20 (38,5) | 17 (33,3) | 40 (35,7) |
| Pacjenci stosujący równocześnie inne leki; n (%) | 6-MP/azatiopryna | 46 (88,5) | 47 (92,2) | 100 (89,3) |
| | Metotreksat | 7 (13,5) | 2 (3,9) | 11 (9,8) |
| | 5-aminosalicylany | 31 (59,6) | 25 (49,0) | 59 (52,7) |
| Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy; n (%) | w dawce ≤ 1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu | 23 (44,2) | 10 (19,6) | 35 (31,3) |
| | >1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu | 1 (1,9) | 2 (3,9) | 4 (3,6) |
| Wiek; średnia (SD); [lata] | | 12,9 (2,5) | 13,7 (2,4) | 13,3 (2,5) |
| Masa ciała średnia (SD); [kg] | | 45,0 (17,3) | 41,9 (11,5) | 43,8 (14,6) |
| Wysokość ciała średnia (SD); [cm] | | 153,1 (15,2) | 153,0 (14,6) | 153,1 (15,0) |
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [lata] | | 2,3 (1,5) | 1,6 (1,3) | 2,0 (1,4) |
| Czas trwania objawów choroby; średnia (SD); [miesiące] | | 6,6 (7,9) | 8,2 (9,6) | 7,2 (8,5) |
| Wskaźnik PCDAI; średnia (SD) | | 42,1 (9,2) | 40,1 (6,8) | 41,2 (8,3) |
| Odczyn Biernackiego; średnia (SD) [mm/godz.] | | 37,3 (18,7) | 41,9 (26,8) | 38,9 (23,1) |

Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania otwartej fazy badania REACH [21].

| Cecha | | Faza otwarta badania REACH [21] | | | |
|---|----------------------------------|---|--|--|--------------|
| | | Infliksymab w dawce 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; N=33 | Infliksymab w dawce 5 mg/kg podawany co 12 tygodni; N=12 | Infliksymab w dawce 10 mg/kg podawany co 8 tygodni; N=15 | Ogółem; N=60 |
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 20 (60,6) | 7 (58,3) | 7 (46,7) | 34 (56,7) |
| | Kobiety | 13 (39,4) | 5 (41,7) | 8 (53,3) | 26 (43,3) |
| Rasa; n (%) | Kaukaska | 25 (75,8) | 10 (83,3) | 13 (86,7) | 48 (80,0) |
| | Czarna | 6 (18,2) | 2 (16,7) | 1 (6,7) | 9 (15,0) |
| | Azjatycka | 1 (3,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,7) |
| | Inna | 1 (3,0) | 0 (0,0) | 1 (6,7) | 2 (3,3) |
| Zajęcie odcinka żołądkowo-jelitowego; n (%) | Jelito kręte | 22 (66,7) | 9 (75,0) | 9 (60,0) | 40 (66,7) |
| | Okreźnica | 27 (81,8) | 9 (75,0) | 14 (93,3) | 50 (83,3) |
| | Górny odcinek żołądkowo-jelitowy | 15 (45,5) | 2 (16,7) | 6 (40,0) | 23 (38,3) |

| | | | | | |
|---|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Pacjenci stosujący równocześnie inne leki; n (%) | 6-MP/azatiopryna | 29 (87,9) | 11 (91,7) | 14 (93,3) | 54 (90,0) |
| | Metotreksat | 4 (12,1) | 0 (0,0) | 2 (13,3) | 6 (10,0) |
| | 5-aminosalicylany | 23 (69,7) | 5 (41,7) | 11 (73,3) | 39 (65,0) |
| Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy; n (%) | w dawce ≤1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu | 14 (42,4) | 1 (8,3) | 6 (40,0) | 21 (35,0) |
| | >1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu | 0 (0,0) | 1 (8,3) | 0 (0,0) | 1 (1,7) |
| Wiek; średnia (SD); [lata] | | 12,8 (2,1) | 13,7 (2,2) | 13,7 (3,4) | 13,2 (2,5) |
| Masa ciała; średnia (SD); [kg] | | 43,4 (18,8) | 42,1 (4,9) | 45,8 (15,8) | 43,7 (16,0) |
| Wysokość ciała; z-score (SD) | | -0,98 (1,16) | -1,04 (1,07) | -0,35 (1,59) | -0,84 (1,28) |
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [lata] | | 2,0 (1,5) | 1,5 (0,7) | 1,7 (1,3) | 1,8 (1,3) |
| Czas trwania objawów choroby; średnia (SD); [miesiące] | | 3,0 (2,4) | 2,4 (2,3) | 3,8 (2,7) | 3,1 (2,4) |
| Wskaźnik PCDAI; średnia (SD) | | 41,7 (8,8) | 37,1 (6,0) | 47,0 (10,1) | 42,1 (9,2) |
| Odczyn Biernackiego; średnia (SD) [mm/godz.] | | 37,8 (20,2) | 33,8 (19,7) | 53,6 (25,0) | 41,0 (22,4) |

Tabela 53. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie SONIC [23]-[28].

| Cecha | | Badanie o akronimie SONIC [23] | | | | wartość p dla porównania pomiędzy 3 grupami |
|--|---|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---|
| | | azatiopryna + placebo; N=170 | infliksymbab + placebo; N=169 | azatiopryna + infliksymbab; N=169 | wszyscy pacjenci; N=508 | |
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 90 (52,9) | 84 (49,7) | 88 (52,1) | 262 (51,6) | 0,83 |
| Rasa; n (%) | Biała | 147 (91,3) | 146 (93,0) | 142 (94,0) | 435 (92,8) | 0,22 |
| Mediana wieku [lata] | | 35,0 | 35,0 | 34,0 | 34,0 | 0,95 |
| Mediana masy ciała [lata] | | 69,6 | 68,9 | 72,0 | 70,2 | 0,45 |
| Mediana czasu trwania choroby [lata] | | 2,4 | 2,2 | 2,2 | 2,3 | 0,60 |
| Mediana stężenia białka C-reaktywnego [mg/dl] | | 1,0 | 1,1 | 1,0 | 1,1 | 0,40 |
| Wskaźnik CDAI; średnia (SD) | | 287,2 (52,9) | 284,8 (62,1) | 289,9 (55,0) | 287,3 (56,7) | 0,59 |
| Zajęcie odcinka żołądkowo-jelitowego; n/N (%) | Jelito kręte lub okrężnica | 170/170 (100,0) | 163/169 (96,4) | 167/169 (98,8) | 500/508 (98,4) | - |
| | Jelito kręte | 68/170 (40,0) | 54/163 (33,1) | 54/167 (32,3) | 176/500 (35,2) | 0,34 |
| | Okrężnica | 33/170 (19,4) | 45/163 (27,6) | 40/167 (24,0) | 118/500 (23,6) | - |
| | Jelito kręte i okrężnica | 69/170 (40,6) | 64/163 (39,3) | 73/167 (43,7) | 206/500 (41,2) | - |
| | Górny odcinek żołądkowo-jelitowy | 7/170 (4,1) | 12/169 (7,1) | 16/169 (9,5) | 35/508 (6,9) | 0,15 |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | | | | |
|--|--------|------------|------------|------------|------------|------|
| Dowolne systemowe kortykosteroidy w zależności od dawki dobowej; n (%) | 0 | 130 (76,5) | 117 (69,2) | 122 (72,2) | 369 (72,6) | 0,59 |
| | <20 mg | 14 (8,2) | 19 (11,2) | 14 (8,3) | 47 (9,3) | - |
| | ≥20 mg | 26 (15,3) | 33 (19,5) | 33 (19,5) | 92 (18,1) | - |
| Budezonid; n (%) | | 25 (14,7) | 28 (16,6) | 19 (11,2) | 72 (14,2) | 0,36 |
| 5-aminosalicylaty; n (%) | | 104 (61,2) | 87 (51,5) | 85 (50,3) | 276 (54,3) | 0,09 |

Tabela 54. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kierkus i wsp. 2012 [29].

| Cecha | | Infliksymab; N=66 |
|--|------------------------------------|-------------------|
| Płeć, n (%) | Mężczyźni | 29 (44) |
| | Kobiety | 37 (66) |
| Wiek; średnia (SD); [lata] | | 14,06 (3,59) |
| Wiek w momencie diagnozy; średnia (SD); [lata] | | 8,4 (7,3) |
| Wskaźnik PCDA1; średnia (SD) | | 51,8 (10,9) |
| Zajęty rejon; (%) | jelito cienkie | 43 |
| | okreźnica | 91 |
| | górnny odcinek żołądkowo-jelitowy | 32 |
| Parametry laboratoryjne; średnia (SD) | hemoglobina [g/dl] | 10,1 (2,2) |
| | płytki krwi (x 10 ⁹ /l) | 402 (150) |
| | albuminy [g/l] | 30,0 (1,1) |
| | odczyn Biernackiego [mm/godz.] | 53,0 (11,2) |
| | CRP [mg/l] | 3,2 (4,2) |

Tabela 55. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sieczkowska-Golub i wsp. 2017 [30].

| Cecha | | Infliksymab; N=36 |
|---|------------------------------|-------------------|
| Wiek w momencie diagnozy; średnia (SD); [lata] | | 11,79 (4,07) |
| Klasyfikacja paryska choroby Crohna; n | A1b/A1a | 31/5 |
| | L1/L2/L3/L4a/L4b | 7/6/20/19/0 |
| | B1/B2/B3/B2B3/p | 25/9/1/0/7 |
| | G0/G1 | 28/8 |
| Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia CT-P13 (Remsima®); średnia (zakres) [miesiące] | | 14 (0,5–164) |
| Wcześniejsze leczenie anty-TNF; n (%) | ogółem | 9 (25) |
| | lek oryginalny (infliksymab) | 8 (22) |

| | | |
|--|-------------------|------------|
| | adalimumab | 1 (3) |
| Czas od wcześniejszego leczenia anty-TNF do leczenia CT-P13 (Remsima®); średnia (zakres) [miesiące] | | 15 (10–72) |
| Liczba wcześniejszych podań anty-TNF, n (%) | | 9 (5–78) |

Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania Nikolaus i wsp. 2000 [31].

| Cecha | | Infliksymab; N=24 |
|---|-----------|-------------------|
| Płeć; n | Mężczyźni | 11 |
| | Kobiety | 13 |
| Wiek; mediana (IQR); [lata] | | 28,5 (24–34) |
| Aktywne przetoki; n | | 6 |
| Zajęcie jelita krętego; n | | 16 |
| Czas trwania choroby; mediana (IQR); [lata] | | 6,5 (4–12) |
| Wskaźnik CDAI; mediana (IQR) | | 275 (230–340) |
| Dawka przewlekle stosowanych steroidów (ekwiwalent prednizonu); mediana (IQR) | | 20 (15–30) |
| Stosowanie azatiopryny w okresie poprzednich 6 miesięcy | | 14 |

Tabela 57. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kugathasan i wsp. 2000/2001 [32]-[33].

| Cecha | | Infliksymab; N=15 |
|---|------------------|--------------------|
| Płeć; n | Mężczyźni | 12 |
| | Kobiety | 3 |
| Wiek; średnia (SD) | | 12,8 (3,2) |
| Czas trwania choroby (zakres); [miesiące] | | 4-60 |
| Stosowane wcześniej leczenie; n/N | Kortykosteroidy | 15/15 |
| | 6-merkaptopuryna | 13/15 |
| | Metotreksat | 2/15 |
| | Antybiotyki | 8/15 |
| | Cyklosporyna | 2/15 |
| Wskaźnik PCDAI; średnia (SD); zakres | | 52,8 (12,9); 30-75 |

Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do badania van Balkom i wsp. 2002 [34].

| Cecha | Infliksymab; N=56 | |
|------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Pacjenci z aktywną chorobą | Pacjenci z przetokami |
| Liczba mężczyzn/kobiet | 4/19 | 8/25 |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | |
|---|--|--------------|--------------|
| Wiek; średnia (SD); [lata] | | 31,3 (9,4) | 33,4 (9,8) |
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [lata] | | 6,7 (3,9) | 8,8 (9,4) |
| Wskaźnik CDAI; średnia (SD) | | 311 (83,4) | 203 (131,0) |
| Wynik oceny jakości życia w skali IBDQ; średnia (SD) | wynik ogólny | 117,5 (17,7) | 151,8 (33,9) |
| | w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit | 39,1 (6,0) | 51,5 (10,7) |
| | w części dotyczącej stanu ogólnoustrojowego | 14,8 (4,9) | 20,5 (6,0) |
| | w części dotyczącej stanu emocjonalnego | 47,5 (9,2) | 56,8 (14,3) |
| | w części dotyczącej stosunków społecznych | 16,1 (6,7) | 22,9 (8,0) |

Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do badania Orlando i wsp. 2005 [38].

| Cecha | | Inflixymab; N=573 | | | |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---|---------------|
| | | Pacjenci chorobą jelitową; N=312 | Pacjenci z przetokami*; N=190 | Pacjenci z chorobą jelitową i przetokami; N=71 | Ogółem; N=573 |
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 129 (41) | 98 (52) | 38 (54) | 265 (46) |
| | Kobiety | 183 (59) | 92 (48) | 33 (46) | 308 (54) |
| Wiek; mediana; [lata] | | bd | bd | bd | 30.1 |
| Status palacza tytoniu; n (%) | Obecni palacze tytoniu | 105 (34) | 75 (40) | 31 (44) | 211 (37) |
| | Niepalący | 174 (56) | 92 (48) | 33 (46) | 299 (52) |
| | Byli palacze | 30 (9) | 19 (10) | 5 (7) | 54 (9) |
| | Brak danych | 3 (1) | 4 (2) | 2 (3) | 9 (2) |
| Lokalizacja choroby jelitowej; n (%) | Jelito czcze | 97 (3) | 36 (19) | 10 (14) | 143 (25) |
| | Jelito kręte i okrężnica | 138 (43) | 94 (49) | 43 (60) | 275 (48) |
| | Okrężnica | 73 (23) | 57 (30) | 16 (23) | 146 (25) |
| | Inna | 4 (1) | 3 (2) | 2 (3) | 9 (2) |
| Wcześniejszy brzuszny zabieg chirurgiczny; n (%) | | 105 (34) | 92 (48) | 26 (37) | 223 (39) |
| Objawy pozajelitowe; n (%) | | 169 (54) | 55 (29) | 30 (42) | 254 (44) |
| Terapia immunomodulatorami; n (%) | | 130 (42) | 51 (27) | 30 (42) | 211 (37) |

*przetoki okołodbytnicze występowały u 188 (72%) chorych.

Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonej do badania Van den Brande i wsp. 2007 [39].

| Cecha | Inflixymab; N=14 |
|---------------------------------------|------------------|
| Mężczyźni/kobiety; n | 9/5 |
| Wiek; średnia (zakres); [lata] | 34 (21–47) |

| | | |
|--|-------------------------------|---------------|
| Wskaźnik CDAI; średnia (zakres) | | 381 (229–587) |
| Stężenie białka C-reaktywnego; średnia (zakres); [mg/l] | | 55,9 (3–154) |
| Początkowy wynik oceny endoskopowej (SES); n | poważny (3 punkty) | 5 |
| | umiarkowany (2 punkty) | 7 |
| | łagodny (1 punkt) | 1 |
| | nie oceniano | 1 |
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [lata] | | 4,9 (0,5–15) |
| Lokalizacja choroby; n | jelito grube | 9 |
| | jelito grube i cienkie | 5 |
| Obecność przetok/brak przetok; n | | 6/8 |
| Dodatkowo stosowane leki; n | Kwas 5-aminosalicylowy | 7 |
| | Kortykosteroidy | 9 |
| | Azatiopryna | 7 |
| | 6-tioguanina | 1 |
| | Metotreksat | 5 |

Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do badania Nakahigashi i wsp. [40].

| Cecha | | Infliksymab; N=50 |
|---|-----------------------------------|--------------------------|
| Wiek; średnia (SD); [lata] | | 30 ± 1,6 |
| Mężczyźni/kobiety; n | | 32/18 |
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [miesiące] | | 40 ± 6,4 |
| Palacze tytoniu; n | | 6 |
| Wcześniejsza resekcja jelita; n | | 14 |
| Lokalizacja choroby; n | jelito cienkie | 10 |
| | okreźnica | 16 |
| | jelito cienkie i okreźnica | 24 |
| Leki stosowane na początku badania; n | Mesalamina | 48 |
| | Dieta | 28 |
| | Kortykosteroidy | 13 |
| | Azatiopryna | 17 |
| Wskaźnik CDAI; średnia (SD) | | 310 ± 10 |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do badania Van Assche i wsp. 2013 [41].

| Cecha | Infliksymab; N=20 | |
|--|------------------------------|-------|
| Mężczyźni/kobiety; n | 7/13 | |
| Wiek; mediana (zakres); [lata] | 29 (19–54) | |
| Czas trwania choroby; mediana (zakres); [lata] | 4,8 (0,3–21,0) | |
| Wskaźnik CDAI; mediana (zakres) | 277 (245–317) | |
| Stężenie białka C-reaktywnego (CRP); mediana (zakres); [mg/l] | 15,3 (6,0–25,0) | |
| Wskaźnik Harvey-Bradshaw (HBI); mediana (zakres) | 9,0 (7,3–10,0) | |
| Masa ciała; mediana (zakres); [kg] | 65 (57–80) | |
| Dodatkowe leki; n/N | Azatiopryna/6-merkaptopuryna | 11/20 |
| | Ogólnoustrojowe steroidy | 4/20 |
| | Budezonid | 7/20 |
| | Kwas aminosalicylowy | 3/20 |

Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hibi i wsp. 2014 [42]-[43].

| Cecha | Infliksymab; N=57 (pacjenci odpowiadający na leczenie w 10. tygodniu i oceniani w 14. tygodniu) [43] | |
|---|--|-----------|
| Mężczyźni/kobiety; n | 43/14 | |
| Wiek; mediana (zakres); [lata] | 29,0 (24,0–36,0) | |
| Czas trwania choroby; mediana (zakres); [lata] | 5,4 (0,5–27,0) | |
| Lokalizacja choroby; n | jelito cienkie | 13 |
| | okreźnica | 14 |
| | jelito cienkie i okreźnica | 30 |
| Wcześniejszy zabieg chirurgiczny z powodu choroby Crohna; n (%) | 21 (36,8) | |
| Resekcja/ chirurgia zężeń (ang. <i>strictureplasty</i>); n | 20/8 | |
| Dodatkowe leki; n (%) | Kortykosteroidy | 19 (33,3) |
| | 5-aminosalicylaty | 55 (96,5) |
| | Immunomodulatory | 8 (14,0) |
| | Metronidazol/ciprofloksacyna | 9 (15,8) |
| | Żywnienie dojelitowe | 36 (63,2) |
| Wskaźnik CDAI; mediana (zakres) | 283,0 (248,0–329,0) | |
| Wynik oceny jakości życia w kwestionariuszu IBDQ; mediana (zakres) | 148,0 (132,0–164,0) | |
| Sączące się przetoki (brak/1/2/3 lub więcej) | 50/3/3/1 | |
| Stężenie CRP; mediana (zakres); [mg/dl] | 1,6 (0,7–4,0) | |

| | |
|---|---------------|
| Poziom albuminy; mediana (zakres); [g/dl] | 3,8 (3,4–4,2) |
|---|---------------|

Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do badania Gecse i wsp. 2016 [44].

| Cecha | | Infliksymab; N= 126 |
|--|-----------------------------------|------------------------|
| Płeć; n | Mężczyźni | 56 |
| | Kobiety | 70 |
| Wskazanie do leczenia; n (%) | manifestacja jelitowa | 420 (68) |
| | przetoki | 170 (28) |
| | manifestacja głównie pozajelitowa | 24 (4) |
| Wiek w momencie diagnozy; mediana (IQR); [lata] | | 24 (19–35) |
| Czas trwania choroby; mediana (IQR); [lata] | | 6 (3–11) |
| Wartość CDAI; mediana (IQR); N=93 | | 324 (310–353) |
| Wartość PDAI; mediana (IQR); N=33 | | 10 (9–11) |
| Lokalizacja choroby; % | L1/L2/L3/L4/wszystkie L4 | 16,7/39,7/42,1/1,6/8,8 |
| | B1/B2/B3 | 57,9/22,2/19,8 |
| | okołodbytnicza | 33,3 |
| Wcześniejsza operacja; % | | 26,2 |
| Leki kiedykolwiek stosowane; % | 5-aminosalicylaty | 84,9 |
| | Steroidy | 81,7 |
| | Azatiopryna | 87,3 |
| | anty-TNF (infliksymab/adalimumab) | 26,2 (22,3/3,9) |
| Leki kiedykolwiek stosowane na początku badania; % | 5-aminosalicylaty | 69,0 |
| | Steroidy | 47,6 |
| | Azatiopryna | 62,5 |

Charakterystyka populacji włączonej do badania Park i wsp. 2015 [46].

| Cecha | | Aktywna choroba (CDAI: 220-450) | | Obecność przetok | |
|--|-----------|---|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| | | wcześnie nieleczeni infliksymabem; N=43 | wcześnie leczeni infliksymabem; N=40 | wcześnie nieleczeni infliksymabem; N=8 | wcześnie leczeni infliksymabem; N=4 |
| Wiek; średnia (SD); zakres; [lata] | | 31,8 (10,88); 18-67 | 31,1 (10,41) 19-60 | 27,9 (10,13) 18-48 | 33,0 (13,34) 20-45 |
| Płeć; n (%) | mężczyźni | 34 (79,1) | 24 (60,0) | 6 (75,0) | 3 (75,0) |
| | kobiety | 9 (20,9) | 16 (40,0) | 2 (25,0) | 1 (25,0) |
| Masa ciała; średnia (SD); zakres; [lata] | | 57,1 (12,13); 35-80 | 58,9 (13,45); 37-97 | 71,2 (11,77); 57-93 | 64,4 (12,36); 50-79 |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| Początkowa aktywność choroby; średnia (SD); zakres | 340,0 (90,35); 181-564 | 168,9 (112,65); 24-412 | 1,6 (0,92); 1-3 | 0,5 (0,58); 0-1 |
|--|----------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| Czas od ostatniego podania poprzedniego leczenia infliksymabem do zastosowania CT-P13; n (%) | < 6 tygodni | - | 3 (7,5) | - |
| | ≥ 6 tygodni do < 1 tygodni | - | 22 (55,0) | - |
| | ≥ 10 tygodni | - | 15 (37,5) | - |
| | mediana (tygodnie) | - | 9,0 | - |

Charakterystyka populacji włączonej do badania Paul i wsp. 2013 [47].

| Cecha | Infliksymab; N=55 | |
|--|--|-----------|
| Wiek; średnia (SD); [lata] | 35,5 (12,2) | |
| Stosunek płci męskiej/żeńskie | 1 | |
| Klasyfikacja choroby; n (%) | A2 | 45 (82) |
| | A3 | 10 (18) |
| | L1 jelito kręte | 22 (39,5) |
| | L2 okrężnica | 8 (14,5) |
| | L3 jelito kręte i okrężnica | 25 (45,8) |
| | P współistniejące zmiany okołoodbytnicze | 12 (20,8) |
| | B1 postać niezwiązująca, niepenetrująca | 28 (52) |
| | B2 postać związująca | 18 (33,3) |
| | B3 postać penetrująca | 9 (18,7) |
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [lata] | 7,5 (4,3) | |
| Czas trwania terapii infliksymabem; średnia (SD); [miesiące] | 13,9 (8,4) | |
| Wcześniejsze leczenie adalimumabem; n (%) | 8 (13) | |
| Remisja choroby w momencie włączania do badania; n (%) | 40 (72) | |
| Równoczesne stosowanie tiopuryn; n (%) | 20 (41) | |
| Palacze tytoniu; (%) | 65 | |
| Wskaźnik CDAI; średnia (SD) | 280 (35) | |
| Średnie stężenie białka C-reaktywnego; średnia (SD) [mg/l] | 33 (33) | |
| Poziom feralnej kalprotektyny (µg/g stolca); średnia (SD) | 780 (250) | |

Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sakuraba i wsp. 2014 [48].

| Cecha | Infliksymab; N=13 |
|--|-------------------|
| Mężczyźni/ kobiety | 9/4 |
| Wiek; (zakres); [lata] | 23-44* |
| Czas trwania choroby; (zakres); [lata] | 4,2-20,4 |

| | | |
|---|---------------------------------|---------|
| Stężenie białka C-reaktywnego (CRP); (zakres); [mg/dl] | | 0,1-7,1 |
| Wskaźnik CDAI; (zakres) | | 98-499 |
| Zajęty region; n | Jelito kręte i okrężnica | 11 |
| | Okrężnica | 2 |
| Zabieg chirurgiczny; n | | |
| Dodatkowe leki; n (%) | Aminosalicylaty | 13 |
| | Azatiopryna | 1 |
| | Glukokortykosteroidy | 7 |
| | Metronidazol | 3 |
| | 6-merkaptopuryna | 3 |

*jeden pacjent w wieku 12 lat.

Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do badania Di Sabatino i wsp. 2008 [49].

| Cecha | | Infliksymab; N=13 |
|---|--|--------------------------|
| Mężczyźni/ kobiety; n | | 9/6 |
| Wiek; (zakres); [lata] | | 21-64 |
| Czas trwania choroby; (zakres); [lata] | | 1-12 |
| Wskazanie do leczenia infliksymabem | oporność na leczenie steroidami | 8 |
| | obecność przetok | 7 |
| Wskaźnik CDAI; (zakres) | | 154-450 |
| Zajęty region; n | Jelito kręte | 1 |
| | Jelito kręte i okrężnica | 12 |
| | Okrężnica | 2 |
| Wcześniejsze leczenie; n (%) | Antybiotyki | 11 |
| | Azatiopryna | 9 |
| | Steroidy | 12 |
| | 6-merkaptopuryna | 1 |

Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do badania Szymańska i wsp. 2016 [50].

| Cecha | | Infliksymab; N=56 |
|---|------------------|--------------------------|
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 32 (57,1) |
| | Kobiety | 24 (42,9) |
| Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia biologicznego; średnia (SD); [lata] | | 13,0 (6,3) |
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [miesiące] | | 18,5 (8,5) |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | |
|--|--|-----------------|
| Wskaźnik PCDAI; mediana (IQR) | | 55 (40,0–85,0) |
| Zajęty region; (%) | Izolowana choroba w obrębie jelita krętego (L1) | 19,6 |
| | Okreźnica (L2) | 21,4 |
| | Jelito kręte i okreźnica (L3) | 48,2 |
| | Górny odcinek odcinka żołądkowo-jelitowego (L4) | 10,8 |
| Wynik w skali SES-CD; mediana (IQR) | | 10,0 (0,0–32,0) |
| Wynik oceny w skali histologicznej; mediana (IQR) | | 5,5 (0,0–10,0) |
| Wcześniej stosowane leki; n (%) | Azatiopryna | 56 (100) |
| | Steroidy | 56 (100) |
| | Metotreksat | 7 (12,5) |
| | Cyklosporyna | 1 (1,79) |
| Równoczesne stosowanie azatiopryny; n (%) | | 56 (100) |

Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hyams i wsp. 2000 [51].

| Cecha | | Infliksymab; N=19 |
|--|---|--------------------------|
| Mężczyźni/kobiety; n | | 10/9 |
| Wiek; średnia (SD); zakres [lata] | | 14,4 (3,0); 9-19 |
| Zajęty obszar; n (%) | Jelito kręte | 3 (14) |
| | Jelito kręte i okreźnica | 13 (71) |
| | Okreźnica | 3 (14) |
| | Żołądek i dwunastnica | 2 (10) |
| Czas trwania choroby od diagnozy; średnia (SD); zakres [lata] | | 3,5 (2,6); 0,1-9,5 |
| Wcześniejszy zabieg chirurgiczny; n (%) | | 6 (31) |
| Dodatkowe leki; n (%) | Kortykosteroidy | 19 (100) |
| | 6-merkaptopuryna/ azatiopryna | 16 (80) |
| | Amino-salicylaty | 14 (73) |
| | Antybiotyki | 7 (39) |
| Przyczyna stosowania infliksymabu; n (%) | Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie | 7 (37) |
| | Zależność od kortykosteroidów | 12 (63) |

Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tursi i wsp. 2010 [52].

| Cecha | | Infliksymab; N=39 |
|----------------|------------------|--------------------------|
| Płeć; n | Mężczyźni | 18 |
| | Kobiety | 21 |

| | | |
|--|--|---------------|
| Postać choroby; n (%) | Choroba jelitowa | 32 (82,05) |
| | Przetoki | 7 (17,95) |
| Wiek w momencie diagnozy; średnia (zakres); [lata] | | 27,45 (14-51) |
| Wiek w momencie pierwszej infuzji infliksymabu; średnia (zakres); [lata] | | 31,05 (15-55) |
| Czas trwania choroby przed leczeniem infliksymabem; średnia (zakres); [lata] | | 4 (1-7) |
| Okres obserwacji podczas leczenia infliksymabem; średnia (zakres); [miesiące] | | 19 (12-44) |
| Wskaźnik CDAI w momencie infuzji; średnia (zakres) | | 295 (258-346) |
| Zajęty region; n (%) | Jelito kręte | 8 (20,51) |
| | Okreźnica | 10 (25,64) |
| | Jelito kręte i okreźnica | 16 (44,45) |
| | Zmiany okołodbytnicze | 3 (7,69) |
| | Górny odcinek odcinka żołądkowo-jelitowego (L4) | 2 (5,13) |
| Palacze tytoniu; n (%) | | 17 (43,58) |
| Leki stosowane podczas 1. infuzji infliksymabu; n (%) | Amino-salicylaty | 29 (66,66) |
| | Steroidy | 39 (100) |
| | Azatiopryna | (76,92) |
| | 6-merkaptopuryna | 11 (28,21) |

Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do badania Gouldthorpe i wsp. 2013 [53].

| Cecha | Infliksymab; N=71 | |
|--|---|--------------|
| Kobiety; n (%) | 23 (32,4) | |
| Wiek; mediana; zakres [lata] | 14,4 (3,95–20,1) | |
| Czas trwania choroby; mediana ; zakres [tygodnie] | chorzy leczeni przed rokiem 2007 | 135 (12–578) |
| | chorzy leczeni po roku 2007 | 54 (5–128) |
| Wiek w momencie diagnozy; n (%) | <16 lat | 65 (91,5) |
| | >16 lat | 6 (8,45) |
| Zajęty obszar; n (%) | Jelito kręte | 4 (5,63) |
| | Jelito kręte i okreźnica | 45 (63,4) |
| | Okreźnica | 22 (31,0) |
| | Górny odcinek żołądkowo-jelitowy | 41 (57,7) |
| Manifestacja; n (%) | Zapalna | 60 (83) |
| | Zwężająca | 4 (7) |
| | Penetrująca | 7 (10) |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | |
|--------------------------------------|--|-----------|-----------|
| | Okołoodbytnicza | 28 (39,4) | |
| Ocena nasilenia choroby; n (%); N=59 | ciężka (PCDAI≥40) | 33 (55,9) | |
| | średnio ciężka (PCDAI: 30-37,5) | 26 (44,1) | |
| Dodatkowe leki; n (%) | Kortykosteroidy | ≥1 mg/kg | 3 (4,23) |
| | | <1 mg/kg | 10 (14,1) |
| | Budezonid | 3 (4,23) | |
| | Tiopuryny | 46 (64,8) | |
| | Metotreksat | 10 (14,1) | |
| | Brak | 15 (21,1) | |

Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do badania Jung i wsp. 2015 [54].

| Cecha | Inflixymab; N=59 | |
|---|---|---|
| | Pacjenci wcześniej nieleczeni anty-TNF; N=32 | Pacjenci wcześniej leczeni anty-TNF; N=27 |
| Płeć męska; n (%) | 26 (81,3) | 20 (74,1) |
| Wiek w momencie diagnozy; średnia (SD); [lata] | 27,9 (13,3) | 24,5 (9,4) |
| Czas trwania choroby do rozpoczęcia leczenia biologicznego; średnia (SD); [lata] | 5,5 (4,9) | bd |
| Liczba infuzji infliksymabu; średnia (SD); zakres | 7,0 (2,9) 3–14 | 8,0 (3,4) 2–16 |
| Wskaźnik CDAI podczas 1. podania leku; średnia (SD) | 266 (50) | bd |
| Wskazanie do leczenia; n (%) | manifestacja jelitowa | 31 (96,9) |
| | przetoki | 1 (3,1) |
| Klasyfikacja montrealaska choroby; n (%) | L1 jelito kręte | 11 (34,4) |
| | L2 okrężnica | 1 (3,1) |
| | L3 jelito kręte i okrężnica | 20 (62,5) |
| | L4 wyizolowana choroba górnego odcinka | 7 (21,9) |
| | P współistniejące zmiany okołoodbytnicze | 13 (40,6) |
| | B1 postać niezweżająca, niepenetrująca | 20 (62,5) |
| | B2 postać zweżająca | 4 (12,5) |
| | B3 postać penetrująca | 8 (25,0) |
| Wcześniejsza resekcja jelitowa; n (%) | 8 (25,0) | 9 (33,3) |
| Obecni lub byli palacze tytoniu; n (%) | 10 (31,3) | bd |
| Dodatkowe leki; n (%) | 5-aminosalicylaty | 29 (90,6) |
| | Antybiotyki | 7 (21,9) |
| | Kortykosteroidy | 4 (12,5) |
| | | 3 (11,1) |

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna (AK) -przegląd systematyczny badań



| | | | |
|--|---------------------------|-------------------|-------------------|
| | Azatiopryna | 20 (62,5) | 14 (51,6) |
| | Dawka azatiopryny [mg/kg] | 1,0 (0,5) 0,4–2,1 | 0,9 (0,5) 0,4–2,1 |

Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sieczkowska i wsp. 2016 [55].

| Cecha | | Infliksymab; N=32 |
|---|---------------------------------------|----------------------|
| Wiek w momencie diagnozy; średnia (SD); zakres [lata] | | 11,1 (3,3); 2,7–15,3 |
| Klasyfikacja paryska choroby Crohna; n | A1b/A1a | 8/24 |
| | L1/L2/L3/L4a/L4b | 8/9/12/5/2 |
| | B1/B2/B3/B2B3/p | 20/8/0/4/7 |
| Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia CT-P13 (Remsima®); średnia (SD) [lata] | | 1,8 (1,2) |
| Stężenie białka C-reaktywnego; średnia (SD); [mg/dl] | | 1,6 (1,9) |
| Odczyn Biernackiego; średnia (SD); [mm/godz.] | | 28 (21) |
| Stężenie hemoglobiny; średnia (SD); [mg/dl] | | 12,2 (1,4) |
| Wskaźnik CDAI podczas rozpoczęcia leczenia biologicznego; średnia (SD); zakres | | 49 (12); 15-65 |
| Liczba podań oryginalnego infliksymabu; średnia (SD); zakres | | 9,9 (6,4); 4-29 |
| Dodatkowe leczenie; n | kwasy 5-aminosalicylowy | 1 |
| | azatiopryna | 8 |
| | kwasy 5-aminosalicylowy i azatiopryna | 11 |
| | metotreksat | 1 |
| | kwasy 5-aminosalicylowy i metotreksat | 8 |
| | brak leczenia | 3 |

Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kim i wsp. 2011 [56].

| Cecha | Infliksymab; N=11 |
|--|-------------------|
| Mężczyźni/kobiety; n | 7/4 |
| Wiek; średnia (SD); [lata] | 13,6 (1,7) |
| Czas od diagnozy choroby do leczenia infliksymabem; średnia (SD); [miesiące] | 11,5 (7,4) |
| Całkowita liczba infuzji infliksymabu; średnia (SD) | 7,3 (3,7) |
| Wskaźnik CDAI w momencie diagnozy; średnia (SD) | 43,2 (12,7) |
| Wskaźnik CDAI w momencie infuzji; średnia (SD) | 32,7 (16,8) |

Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do badania Szabo i wsp. 2014 [57].

| Cecha | | Infliksymab; N=51 |
|--|--|-------------------|
| Mężczyźni/kobiety; n | | 21/30 |
| Wiek; średnia (zakres) [lata] | | 15,25 (11-18) |
| Czas trwania choroby; średnia (zakres); [lata] | | 2,29 (0,1-10) |
| Dodatkowe leczenie; n | azatiopryna + kwas 5-aminosalicylowy + steroidy +antybiotyki | 4 |
| | azatiopryna + kwas 5-aminosalicylowy + steroidy | 11 |
| | azatiopryna + kwas 5-aminosalicylowy + antybiotyki | 4 |
| | kwas 5-aminosalicylowy + azatiopryna | 24 |
| | kwas 5-aminosalicylowy + antybiotyki | 1 |
| | kwas 5-aminosalicylowy + steroidy | 1 |
| | azatiopryna | 3 |
| | kwas 5-aminosalicylowy | 1 |

Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do badania Keil i wsp. 2016 [59].

| Cecha | | Infliksymab; N=30 | |
|--|---|-------------------|------------------|
| Mężczyźni/kobiety; n | | 14/16 | |
| Lokalizacja choroby; n (%) | jelito cienkie | 23 (76,7) | |
| | okreźnica | 22 (73,3) | |
| | zmiany okołodbytnicze | 9 (30,0) | |
| | inny typ przetok | 2 (6,7) | |
| Wcześniejsze leczenie; n (%) | 5-aminosalicylaty | 47 (90,4) | |
| | kortykosteroidy (doustne) | 46 (88,5) | |
| | azatiopryna | 39 (75,0) | |
| | inne | 10 (19,2) | |
| Równoczesne leczenie z infliksymabem; n (%) | 5-aminosalicylaty | 40 (76,9) | |
| | kortykosteroidy (doustne) w niskiej dawce | 14 (26,9) | |
| | azatiopryna | 29 (55,8) | |
| | inne | 4 (7,7) | |
| Pacjenci z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wspólnie; N=52 | | Mężczyźni | Kobiety |
| Wiek przed terapią; mediana (zakres); [lata] | | 37 (19,0–71,0) | 39 (18,0–61,0) |
| Wiek w momencie diagnozy; mediana (zakres); [lata] | | 30 (14,0–58,0) | 28,5 (13,0–55,0) |
| Wskaźnik CDAI; mediana (zakres) | | 186 (0,0–345,0) | 283 (0,0–400,0) |

| | | |
|--|-----------------|----------------|
| Stężenie białka C-reaktywnego; mediana (zakres) | 28 (0,0–85,0) | 11 (0,0–57,0) |
| Masa ciała; mediana (zakres) | 80 (55,0–168,0) | 63 (45,0–97,0) |

Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do badania Griffin i wsp. 2015 [60]/ Stein i wsp. 2016 [61].

| Cecha | | Infliksymab; N=74 |
|---|--|-------------------|
| Płeć męska; n (%) | | 47 (64) |
| Wiek; mediana (zakres); [lata] | | 47 (64) |
| Wiek w momencie diagnozy; mediana (zakres); [lata] | | 11,8 (5–17,6) |
| Czas od diagnozy; mediana (zakres); [lata] | | 2,1 (0,02–9,7) |
| Rasa; n (%) | biała | 61 (82) |
| | czarna | 9 (12) |
| | inna | 4 (6) |
| Wzrost w skali z-score; średnia (SD) | | _0,57 (1,02) |
| BMI w skali z-score; średnia (SD) | | _0,14 (1,07) |
| Lokalizacja choroby; n (%) | jelito kręte | 4 (5) |
| | okreźnica | 20 (27) |
| | jelito kręte i okreźnica | 50 (68) |
| | izolowana choroba górnego odcinka | 62 (84) |
| | zmiany okołodbytnicze | 28 (38) |

Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ardizzone i wsp. 2002 [62].

| Cecha | | Infliksymab; N=31 (pacjenci z jelitową manifestacją choroby) |
|---|---------------------------------|--|
| Płeć; kobiety n (%) | | 21 (67,7) |
| Wiek; średnia (SD); [lata] | | 31,2 (10,3) |
| Wiek w momencie diagnozy; średnia (SD); [lata] | | 26,8 (9,3) |
| Czas trwania choroby; średnia (SD); [miesiące] | | 49,8 (43,2) |
| Wcześniejszy zabieg chirurgiczny; n (%) | | 7 (22,6) |
| Zwężenie jelit; n (%) | | 6 (19,4) |
| Lokalizacja choroby; n (%) | jelito kręte | 3 (9,7) |
| | okreźnica | 6 (19,4) |
| | jelito kręte i okreźnica | 21 (67,7) |
| | żołądek i okreźnica | 1 (3,2) |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | |
|--|-------------------------------|--------------|
| Manifestacja pozajelitowa; n (%) | | 4 (12,9) |
| Dodatkowe leki; n (%) | 5-aminosalicylaty | 7 (22,6) |
| | Sulfasalazyna | 2 (6,5) |
| | Steroidy | 19 (61,3) |
| | 6-merkaptopuryna/ azatiopryna | 7 (22,6) |
| | Antybiotyki | 0 |
| | Brak | 4 (12,9) |
| Wartość CDAI; średnia (SD) | | 238,2 (61,5) |
| Stężenie białka C-reaktywnego (CRP); średnia (SD); [mg/ml] | | 5,2 (6,7) |
| Odczyn Biernackiego; średnia (SD); [mm/godz.] | | 39,4 (24,8) |
| Albuminy w osoczu; średnia (SD); [g/dl] | | 3,4 (0,3) |

Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rispo i wsp. 2005 [63].

| Cecha | | Infliksymab; N=15 |
|---|--|-------------------|
| Mężczyźni/kobiety; n | | 9/6 |
| Wiek; mediana (zakres); [lata] | | 39,5 (21–53) |
| Czas trwania choroby; mediana (zakres); [miesiące] | | 58 (6–70) |
| Czas trwania objawów pozajelitowych; mediana (zakres); [miesiące] | | 39 (3–49) |
| Wskaźnik CDAI | pacjenci z CDAI >150; n | 15 |
| | mediana (zakres) | 330 (180–410) |
| Lokalizacja choroby; n | jelito kręte | 4 |
| | jelito kręte i okrężnica | 4 |
| | okrężnica | 7 |
| Postać choroby; n | nie zwężająca, nie penetrująca | 4 |
| | zwężająca | 7 |
| | penetrująca | 4 |
| Objawy pozajelitowe; n | zapalenie stawów biodrowo-krzyżowych | 5 |
| | zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa | 5 |
| | obwodowe bóle stawów | 6 |
| | rumień guzowaty | 2 |
| | poddermia zgorzelinowa | 1 |
| | przerzutowa choroba Crohna | 1 |
| | zapalenie twardówki | 1 |

| | | |
|--|--------------------|---|
| | zapalenie spojówek | 2 |
|--|--------------------|---|

Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania Olbjørn i wsp. 2014 [64].

| Cecha | | Infliksymab; N=18 |
|---|---|-------------------|
| Płeć; n | Mężczyźni | 20 |
| | Kobiety | 16 |
| Wiek; mediana (zakres) | | 13 (2-17) |
| Lokalizacja/manifestacja choroby; n (%) | zmiany górnego odcinka | 15 (83) |
| | zmiany górnego odcinka specyficzne dla choroby Crohna | 11 (61) |
| | jelito kręte | 0 |
| | okreźnica | 2 (11) |
| | jelito kręte i okreźnica | 16 (89) |
| | zwężenia | 5 (28) |
| | przetoki | 2 (11) |
| | zmiany okołodbytnicze | 2 (11) |
| | ziarniaki | 9 (50) |
| Odczyn Biernackiego; mediana (zakres); [mm/godz.] | | 32 (3–90) |
| Stężenia białka C-reaktywnego; mediana (zakres); [mg/l] | | 28 (1–165) |
| Fekalna kalprotektyna; mediana (zakres); [mg/kg] | | 1506 (193–8625) |
| Wartość wskaźnika PDAI; mediana (zakres); [mm/godz.] | | 25 (2–50) |

Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hyams i wsp. 2009 [65].

| Cecha | | Infliksymab; N=202 |
|--|------------------------|--------------------|
| Wiek; średnia (SD) | | 11,7 (2,8) |
| Mężczyźni; n (%) | | 127 (63) |
| Lokalizacja choroby; n (%) | jelito cienkie | 18 (9) |
| | jelito grube | 61 (30) |
| | jelito cienkie i grube | 122 (61) |
| Nasilenie choroby w ocenie lekarza prowadzącego; n (%) | łagodne | 38 (20) |
| | umiarkowane | 107 (55) |
| | poważne | 49 (25) |
| Wartość PDAI; średnia (SD) | | 35 (16) |
| Wartości laboratoryjne; średnia (SD) | hemoglobina [g/dl] | 11,2 (1,5) |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | |
|--|---------------------------------------|-------------|
| Dodatkowe leki w okresie 30 dni od diagnozy; n (%) | odczyn Biernackiego [mm/godz.] | 38,8 (20,1) |
| | albumina [g/dl] | 3,2 (0,6) |
| | Kortykosteroidy | 166 (83) |
| | Kwas 5-aminosalicylowy/ sulfasalazyna | 96 (48) |
| | 6-merkaptopuryna/ azatiopryna | 98 (50) |
| | Metotreksat | 2 (1) |

Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania Schnitzler i wsp. 2009 [66].

| Cecha | | Infliksymab; N=614 |
|---|-----------------------------------|--------------------|
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 240 (39) |
| | Kobiety | 374 (61) |
| Wskazanie do leczenia; n (%) | manifestacja jelitowa | 420 (68) |
| | przetoki | 170 (28) |
| | manifestacja głównie pozajelitowa | 24 (4) |
| Wiek w momencie diagnozy; mediana (IQR); [lata] | | 22,8 (17,8–29,9) |
| Wiek w momencie pierwszej infuzji; mediana (IQR); [lata] | | 33,9 (24,9–43,3) |
| Czas trwania choroby przed pierwszym podaniem infliksymabu; mediana (IQR); [lata] | | 92,1 (28,2–188,9) |
| Okres obserwacji podczas leczenia infliksymabem; mediana (IQR); [lata] | | 55,3 (27,4–83,0) |
| Lokalizacja choroby; n (%) | jelito kręte | 103 (16,8) |
| | okreźnica | 148 (24,1) |
| | jelito kręte i okreźnica | 326 (53,1) |
| | choroba górnego odcinka | 37 (6,0) |
| Wcześniejsza poważna operacja brzuszna; n/N (%) | | 238/614 (38,8) |
| Palacze tytoniu; n/N (%) | | 202/423 (47,8) |
| Dodatkowe leki; n (%) | 5-aminosalicylaty | 202 (32,9) |
| | Steroidy | 198 (32,2) |
| | 6-merkaptopuryna/ azatiopryna | 305 (49,7) |
| | Metotreksat | 58 (9,4) |
| Wartość CDAI; mediana (IQR); N=362 | | 253 (175–336) |
| Stężenie białka C-reaktywnego (CRP); mediana (IQR); [mg/l]; N=481 | | 12,9 (5,0–32,4) |

Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tiemi i wsp. 2010 [67].

| Cecha | | Infliksymab; N=14 |
|--|-----------------|-------------------|
| Mężczyźni/kobiety; n | | 7/7 |
| Wiek; (zakres); [lata] | | (1-9) |
| Dodatkowe leczenie; n | Mesalazyna | 14 |
| | Azatiopryna | 13 |
| | Kortykosteroidy | 8 |
| Wskaźnik CDAI w momencie infuzji; średnia (SD) | | 31,9 (13,4) |

Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania Choi i wsp. 2016 [68].

| Cecha | | Infliksymab; N=317 |
|--|---------------------------------|--------------------|
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 206 (65,0) |
| | Kobiety | 111 (35,0) |
| Wiek; średnia (SD); [lata] | w momencie diagnozy | 25,9 (10,2) |
| | podczas 1. podania infliksymabu | 29,5 (10,8) |
| BMI; średnia (SD); [kg/m ²] | | 19,1 (3,2) |
| Choroby zapalne jelit w wywiadzie rodzinnym; n (%) | | 6 (1,9) |
| Czas trwania choroby do rozpoczęcia leczenia infliksymabem; średnia (SD); [lata] | | 4,1 (4,2) |
| Wskazanie do leczenia; n (%) | manifestacja jelitowa | 198 (62,5) |
| | przetoki | 86 (27,1) |
| | obydwa powyższe | 33 (10,4) |
| Lokalizacja przetok; n (%) | okołodbytnicze | 81 (68,1) |
| | jelitowo-skórne | 35 (29,4) |
| | jelitowo-jelitowe | 8 (6,7) |
| | jelitowo-pęcherzowa | 5 (4,2) |
| | odbytniczo-pochwowa | 6 (5,0) |
| Lokalizacja choroby; n (%) | jelito cienkie | 50 (15,8) |
| | okrężnica | 60 (19,0) |
| | obydwa powyższe | 207 (65,3) |
| Wskaźnik CDAI; średnia (SD) | | 279,3 (92,0) |
| Wyniki laboratoryjne; średnia (SD) | hemoglobina [g/dl] | 11,3 (1,9) |
| | CRP [mg/dl] | 6,9 (19,5) |
| | albumina [g/dl] | 3,6 (1,6) |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | |
|--|------------------------------|------------|
| Wcześniej stosowane leki; n (%) | 5-aminosalicylaty | 280 (88,3) |
| | Antybiotyki | 185 (58,4) |
| | Kortykosteroidy | 217 (68,5) |
| | Azatiopryna/6-merkaptopuryna | 243 (76,7) |
| | Metotreksat | 6 (1,9) |
| Dodatkowe leczenie; n (%) | 5-aminosalicylaty | 247 (77,9) |
| | Antybiotyki | 100 (31,5) |
| | Kortykosteroidy | 94 (29,7) |
| | Azatiopryna/6-merkaptopuryna | 185 (58,4) |
| | Metotreksat | 0 (0) |
| Status palacza tytoniu; n (%) | Niepalący | 257 (81,1) |
| | Były palacz | 25 (7,9) |
| | Obecny palacz | 18 (5,7) |
| | Nieznany | 17 (5,4) |
| Wcześniejsza resekcja segmentalna; n (%) | | 166 (52,4) |
| Gruźlica w historii choroby; n (%) | | 17 (5,4) |

Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do badania Witthöft i wsp. 2005 [69].

| Cecha | | Infliksymab; N=147 |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| Płeć; n (%) | Mężczyźni | 60 (40,8) |
| | Kobiety | 87 (59,2) |
| Wiek; n (%); [lata] | 18-30 | 55 (37,4) |
| | 31-40 | 54 (36,7) |
| | 41-50 | 25 (17,0) |
| | >50 | 13 (8,8) |
| Masa ciała; n (%); [kg] | 50-60 | 45 (30,6) |
| | 61-70 | 51 (34,8) |
| | 71-80 | 34 (23,1) |
| | 81-90 | 8 (5,4) |
| | >90 | 9 (6,1) |
| Czas trwania choroby; [lata] | średnia (SD) | 9,4 (6,7) |
| | mediana (zakres) | 7,3 (0,5–28,8) |
| Wskazanie do leczenia; n (%) | przetoki | 78 (53,1) |

| | | |
|---------------------------|-------------------|------------|
| Dodatkowe leczenie; n (%) | aktywna choroba | 124 (84,4) |
| | obydwa powyższe | 56 (38,1) |
| | Kortykosteroidy | 112 (76,2) |
| | 5-aminosalicylaty | 99 (67,3) |
| | Azatiopryna | 70 (47,6) |
| | Inne | 30 (20,4) |

Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do badania Laharie i wsp. 2009 [70].

| Cecha | | Infliksymab; N=61 | |
|--|-----------------------|--|---|
| | | Pacjenci z odpowiedzią po ponownym podaniu; N=49 | Pacjenci bez odpowiedzi po ponownym podaniu; N=12 |
| Wiek; mediana (zakres); [lata] | | 33 (17–80) | 37 (25–80) |
| Mężczyźni; n (%) | | 16 (33) | 3 (25) |
| Czas trwania choroby; mediana (zakres); [lata] | | 5,2 (0,5–25,6) | 8,5 (3,6–19) |
| Wiek w momencie diagnozy; n (%) | A1 | 1 (2) | 0 |
| | A2 | 39 (80) | 9 (75) |
| | A3 | 9 (18) | 3 (25) |
| Lokalizacja choroby; n (%) | L1 | 4 (8) | 3 (25) |
| | L2 | 26 (53) | 4 (33) |
| | L3 | 19 (39) | 5 (42) |
| | L4 | 0 | 0 |
| Manifestacja choroby; n (%) | B1 | 34 (70) | 6 (50) |
| | B2 | 7 (14) | 5 (42) |
| | B3 | 8 (16) | 1 (8) |
| Zmiany okołodbytnicze; n (%) | | 34 (70) | 7 (58) |
| Objawy pozajelitowe; n (%) | | 21 (43) | 3 (25) |
| Obecni palacze tytoniu; n (%) | | 25 (51) | 5 (42) |
| Wcześniejsza resekcja jelitowa; n (%) | | 11 (22) | 5 (42) |
| Wskazanie do leczenia; n (%) | manifestacja jelitowa | 33 (68) | 9 (75) |
| | przetoki | 7 (14) | 0 |
| | obydwa powyższe | 9 (18) | 3 (25) |
| Wcześniejsze leczenie; n (%) | steroido-zależność | 29 (59) | 7 (58) |
| | oporność na steroidy | 19 (39) | 5 (42) |

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



| | | | |
|--|---|--------------|---------------|
| | azatiopryna/merkaptopuryna w podtrzymaniu | 32 (65) | 7 (58) |
| | metotreksat w podtrzymaniu | 17 (35) | 5 (42) |
| | infliksymab przed indukcją | 9 (18) | 0 |
| Schemat podań po indukcji; n (%) | 1 infuzja | 23 (47) | 3 (25) |
| | 3 infuzje | 26 (53) | 9 (75) |
| Czas od indukcji do ponownego leczenia; mediana (zakres); [tygodnie] | | 39 (15–193) | 101 (19–212) |
| Czas od indukcji do ponownego leczenia > 50 tygodni; n (%) | | 14 (29) | 9 (75) |
| Wskaźnik CDAI; mediana (zakres) | | 236 (15–452) | 262 (102–448) |
| Stężenie białka C-reaktywnego ≥ 10 mg/l; n (%) | | 26 (53) | 5 (42) |
| Obecność przeciwciał przeciwjądrowych $\geq 1/100$; n (%); N=54 | | 26 (53) | 7 (64) |
| Dodatkowe leki; n (%) | Steroidy | 16 (33) | 7 (58) |
| | Azatiopryna/6-merkaptopuryna | 23 (47) | 6 (50) |
| | Metotreksat | 26 (53) | 4 (33) |

Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lionetti i wsp. 2003 [71].

| Cecha | | Infliksymab; N=22 |
|------------------------------------|---|--------------------|
| Mężczyźni/kobiety; n | | 10/12 |
| Wiek; średnia (SD); zakres; [lata] | | 13 (3,2); 3,2-17,9 |
| Lokalizacja choroby; n | przełyk, żołądek, okrężnica | 1 |
| | przełyk, żołądek, końcowy odcinek jelita cienkiego, okrężnica | 2 |
| | końcowy odcinek jelita cienkiego | 1 |
| | końcowy odcinek jelita cienkiego | 11 |
| | okrężnica | 5 |
| | całe jelito cienkie | 2 |
| Zmiany około odbytnicze; n | | 15 |
| Obecność przetok; n | | 13 |
| Lokalizacja przetok; n | okołoodbytnicze | 10 |
| | okołoodbytnicze i odbytniczno-pochwowe | 1 |
| | odbytniczno-pochwowe | 1 |
| | jelitowo-pęcherzowe | 1 |
| Czas trwania choroby | średnia (SD) | 2,8 (2,2) |
| | zakres | 0,1-8 |

| | | |
|---------------------------------|---------------------------------|----|
| | < 1. rok; n | 6 |
| | > 1. rok; n | 16 |
| Wcześniejsza operacja; n | | 1 |
| | 6-merkaptopuryna/ azatiopryna | 12 |
| Dodatkowe leki; n | Kortykosteroidy | 11 |
| | 5-aminosalicylaty | 19 |
| | Żywnie dojelitowe | 2 |
| | Całkowite żywienie pozajelitowe | 1 |
| | Metotreksat | 2 |
| | Antybiotyki | 13 |
| Wskazanie do leczenia; n | choroba oporna na leczenie | 9 |
| | obecność przetok | 7 |
| | obydwa powyższe | 6 |

W badaniach: Schreiber 2000 [35]/ Herfarth i wsp. 2002 [36], Borrelli i wsp. 2014 [37], Richmond i wsp. 2018 [58] nie podano początkowej charakterystyki pacjentów.

14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 5 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Remsima® stosowanego w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 87. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna.

| Ref. | Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Schemat leczenia | Data rozpoczęcia/zakończenia badania |
|------|---|---|---|--|-------------------------|--|--------------------------------------|
| [72] | <u>Identyfikator badania:</u> NCT01181765. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> The Efficacy of Open Label Infliximab for the Induction and Maintenance of Mucosal Healing in Small Bowel Crohn's Disease Assessed Through Wireless Camera Endoscopy (the ICE Study). <u>Sponsor badania:</u> Janssen Inc. | Badanie interwencyjne, jednoramienne. | Badanie zakończone | Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wskaźnikiem CDAI w zakresie 220-450. | 1 osoba | <u>Grupa badana:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w tygodniach: 0, 2, 6, 14 i 22. <u>Czas trwania terapii:</u> do 26 tygodnia. | Czerwiec 2012/styczeń 2013 |
| [73] | <u>Identyfikator badania:</u> NCT01442025. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized Controlled Trial Investigating Tailored Treatment With Infliximab for Active Luminal Crohn's Disease. <u>Sponsor badania:</u> Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. | Badanie randomizowane, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe. | Badanie zakończone | Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wskaźnikiem CDAI > 220. | 121 osób | <u>Grupy badane:</u> infliksymab w dawce dostosowywanej w zależności od objawów klinicznych. <u>Czas trwania terapii:</u> 54 tygodnie. | Czerwiec 2012/lipiec 2015 |
| [74] | <u>Identyfikator badania:</u> NCT00796250. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Efficacy of Infliximab as "Bridging Therapy" in the Treatment of Patients Affected by Corticoid-dependent Crohn's Disease Under Standard Treatment With Azathioprine. <u>Sponsor badania:</u> Merck Sharp & | Badanie randomizowane, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe. | Badanie przerwane (z powodu problemów z rekrutacją pacjentów) | Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wskaźnikiem CDAI ≥ 220 . | 9 osób | <u>Grupa badana:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. i 14. tygodniu. <u>Grupa badana:</u> prednizolon. | Listopad 2003 /styczeń 2005 |

| | Dohme Corp. | | | | | | |
|------|--|---|--------------------|--|----------|---|----------------------------|
| [75] | <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01338740. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective Study to Assess the Efficacy of Switching to Infliximab in Moderately to Severely Active Crohn's Disease Patients With Primary Non-response or Loss of Response to Adalimumab. <u>Sponsor badania:</u> University Hospital, Ghent.</p> | Badanie obserwacyjne, prospektywne. | Rekrytacja w toku | Pacjenci w wieku ≥18 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wskaźnikiem CDAI w zakresie ≥220-≤450. | 40 osób | <p><u>Grupa badana:</u> infliksymab <u>Czas trwania terapii:</u> 52 tygodnie.</p> | Kwiecień 2011 /lipiec 2015 |
| [76] | <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02096861. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Demonstrate Noninferiority in Efficacy and to Assess Safety of CT-P13 Compared to Remicade in Patients With Active Crohn's Disease. <u>Sponsor badania:</u> Celltrion.</p> | Badanie randomizowane, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe. | Badanie zakończone | Pacjenci w wieku ≥18 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wskaźnikiem CDAI w zakresie 220-450. | 220 osób | <p><u>Grupa badana:</u> oryginalny infliksymab. <u>Czas trwania terapii:</u> lek biopodobny – CT-P13. <u>Czas trwania terapii:</u> 54 tygodnie.</p> | Lipiec 2014/luty 2017 |

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADANIA RCT NIE ZAKWALIFIKOWANEGO DO GŁÓWNEJ CZĘŚCI ANALIZY I BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Odszukano jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie SONIC [23]-[28], w którym dorosłych pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość wskaźnika CDAI w zakresie 220-450 punktów), którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, ale u których nie stosowano dotychczas leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu), przydzielono losowo do trzech grup otrzymujących: infuzje infliksymabu + doustnie placebo; doustnie azatioprynę + infuzje placebo lub terapię skojarzoną infliksymabem i azatiopryną, podawanymi do 50 tygodni. Badanie to nie spełniało kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej (przyczyny opisano w rozdziale 5), w związku z czym najważniejsze wyniki badania o akronimie SONIC opracowane na podstawie głównej referencji do badania [23] przedstawiono w poniższej tabeli. Porównywano grupę przyjmującą azatioprynę + placebo (grupa placebo) i grupę leczoną terapią skojarzoną infliksymabem i azatiopryną (infliksymab), zakładając, że efekty stosowania azatiopryny niwelowały się poprzez stosowanie jej w obydwu grupach.

Tabela 88. Analiza wyników i wniosków z badania RCT niezakwalifikowanego do głównej części analizy – badanie o akronimie SONIC.

| Referencja | Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) | | | | | | | |
|---|--|--|--|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| Badanie o akronimie SONIC [23]-[28] | W badaniu punkty końcowe z zakresu skuteczności oceniano w populacji ITT – zgodnie z początkowym przydziałem pacjentów do grup (za wyjątkiem oceny gojenia się śluzówki, którą przeprowadzono w populacji chorych przyjmujących lek zgodnie z protokołem - analiza PPA). Pacjenci, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny lub przegrali leczenie byli uznawani jako chorzy bez remisji. Pacjenci leczeni byli do 30 tygodnia (podania infliksymabu w tygodniach: 0, 2, 6, 14 i 22), następnie chorzy mieli opcję kontynuowania przydzielonej terapii do 50. tygodnia, w sposób zamaskowany. | | | | | | | |
| | SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA | | | | | | | |
| | Głównym punktem końcowym badania była remisja choroby uzyskana bez stosowania kortykosteroidów (remisja choroby u pacjentów, którzy nie otrzymywali budezonidu w dawce dobowej większej niż 6 mg lub systemowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 tygodnie). Oceniano też remisję choroby (wartość wskaźnika CDAI < 150 punktów), odpowiedź na leczenie (odpowiedź 70-punktowa: redukcja początkowej wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów; odpowiedź 100-punktowa: redukcja początkowej wartości wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów), gojenie śluzówki (brak owrzodzeń śluzówki w 26. tygodniu u pacjentów z owrzodzeniem śluzówki na początku badania), jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ. | | | | | | | |
| | Punkt końcowy | Okres obserwacji/populacja [tygodnie] | Grupa badana n (%) N=169 | Grupa kontrolna n (%) N=170 | RB [95% CI]* | Wartość p** | NNT [95% CI]* | |
| | Remisja choroby uzyskana bez stosowania kortykosteroidów | 26 | 96 (56,8) | 51 (30,0) | 1,89 [1,46; 2,48] | p<0,05* <0,001 | 4 [3; 7] | |
| | | 50 | wszyscy pacjenci | 78 (46,2) | 41 (24,1) | 1,91 [1,41; 2,63] | p<0,05* <0,001 | 5 [4; 9] |
| | | | pacjenci, którzy kontynuowali leczenie po 30. tygodniu | 78 (72,2) N=108 | 41 (54,7) N=75 | 1,32 [1,06; 1,70] | p<0,05* 0,01 | 6 [4; 30] |
| | Remisja choroby | 26 | 102 (60,4) | 54 (31,8) | 1,90 [1,49; 2,46] | p<0,05* <0,001 | 4 [3; 6] | |
| | | 50 | pacjenci, którzy kontynuowali leczenie po 30. tygodniu | 80 (74,1) N=108 | 41 (54,7) N=75 | 1,36 [1,09; 1,74] | p<0,05* 0,005 | 6 [4; 19] |
| | 70-punktowa odpowiedź na leczenie | 26 | 113 (66,9) | 71 (41,8) | 1,60 [1,31,1,98] | p<0,05* <0,001 | 4 [3; 7] | |
| | | 50 | pacjenci, którzy kontynuowali leczenie po 30. tygodniu | 88 (81,5) N=108 | 56 (74,7) N=75 | 1,09 [0,94; 1,30] | p>0,05* 0,27 | - |
| | 100-punktowa odpowiedź na leczenie | 26 | 105 (62,1) | 64 (37,6) | 1,65 [1,32; 2,08] | p<0,05* <0,001 | 5 [3; 8] | |
| 50 | | pacjenci, którzy kontynuowali leczenie po 30. tygodniu | 85 (78,7) N=108 | 47 (62,7) N=75 | 1,26 [1,04; 1,56] | p<0,05* 0,02 | 7 [4; 37] | |
| Gojenie się śluzówki | 26 | 47 (43,9) N=107 | 18 (16,5) N=109 | 2,66 [1,68; 4,29] | p<0,05* <0,001 | 4 [3; 7] | | |
| Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg + azatiopryna 2,5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo + azatiopryna 2,5 mg/kg. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej. | | | | | | | | |

| Referencja | Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------|-------------------|------------------|---|------------|------------|----------------------|------------------|---|--|-----------------|-----------|-----------|----------------------|--------|---|--------------------|-----------|-----------|----------------------|--------|---|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------|--------|---|----------------|----------|-----------|----------------------|------------------|-------------------|-----------------|----------|----------|----------------------|--------|---|------------------|-----------|-----------|----------------------|--------|---|-----------------|----------|-----------|----------------------|--------|---|
| | <p>Wyniki badania wskazują, że stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania: remisji choroby bez stosowania kortykosteroidów, remisji choroby, 70-punktowej odpowiedzi na leczenie i 100-punktowej odpowiedzi na leczenie, zarówno po 26. tygodniach leczenia, jak również po 50. tygodniach leczenia (istotności statystycznej nie wykazano tylko w odniesieniu do 70-punktowej odpowiedzi na leczenie w 50. tygodniu). Zarówno w 26. jak i 50. tygodniu raportowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IBDQ, w grupie leczonej infliksymabem względem placebo. Raportowano również istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa zagojenia się śluzówki jelita w grupie leczonej infliksymabem względem placebo, w 26. tygodniu badania.</p> <p>Obliczone parametry NNT wskazują, że zastosowanie infliksymabu zamiast placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 4 chorych spowoduje że u jednego z nich uzyskana zostanie remisja choroby bez stosowania kortykosteroidów, <ul style="list-style-type: none"> • u 4 chorych spowoduje że u jednego z nich uzyskana zostanie remisja choroby, • u 4 chorych spowoduje że u jednego z nich uzyskana zostanie 70-punktowa odpowiedź na leczenie, • u 5 chorych spowoduje że u jednego z nich uzyskana zostanie 100-punktowa odpowiedź na leczenie, <ul style="list-style-type: none"> • u 4 chorych spowoduje że u jednego z nich nastąpi wygojenie śluzówki, w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni. <p>Obliczone parametry NNT wskazują, że zastosowanie infliksymabu zamiast placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 5 i 6 chorych spowoduje że u jednego z nich uzyskana zostanie remisja choroby bez stosowania kortykosteroidów, odpowiednio w grupie wszystkich pacjentów i pacjentów, którzy kontynuowali leczenie po 30. tygodniu, <ul style="list-style-type: none"> • u 6 chorych spowoduje że u jednego z nich uzyskana zostanie remisja choroby w grupie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie po 30. tygodniu, • u 7 chorych spowoduje że u jednego z nich uzyskana zostanie 100-punktowa odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie po 30. tygodniu, w okresie obserwacji wynoszącym 50 tygodni. <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Średni czas udziału w głównej fazie badania i w fazie przedłużonej (od 30. do 50. tygodnia) wyniósł w grupie badanej (N=179): 24,9 tygodnia i 18,7 tygodnia; w grupie kontrolnej (N=161): 21,1 tygodnia i 18,9 tygodnia.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #003366; color: white;"> <th style="width: 50%;">Punkt końcowy</th> <th style="width: 10%;">Grupa badana n (%) N=179</th> <th style="width: 10%;">Grupa kontrolna n (%) N=161</th> <th style="width: 10%;">RB [95% CI]*</th> <th style="width: 10%;">Wartość p*</th> <th style="width: 10%;">NNT [95% CI]*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane</td> <td style="text-align: center;">161 (89,9)</td> <td style="text-align: center;">144 (89,4)</td> <td style="text-align: center;">1,01 [0,93; 1,09]</td> <td style="text-align: center;">p>0,05 1,00**</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td rowspan="7" style="vertical-align: middle;">Zdarzenie niepożądane występujące u ponad 10% pacjentów w dowolnej z grup</td> <td style="text-align: center;">nudności</td> <td style="text-align: center;">45 (25,1)</td> <td style="text-align: center;">52 (32,3)</td> <td style="text-align: center;">0,78 [0,56; 1,09]</td> <td style="text-align: center;">p>0,05</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ból brzucha</td> <td style="text-align: center;">31 (17,3)</td> <td style="text-align: center;">26 (16,1)</td> <td style="text-align: center;">1,07 [0,67; 1,72]</td> <td style="text-align: center;">p>0,05</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">pogorszenie choroby Crohna</td> <td style="text-align: center;">19 (10,6)</td> <td style="text-align: center;">27 (16,8)</td> <td style="text-align: center;">0,63 [0,37; 1,09]</td> <td style="text-align: center;">p>0,05</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">wymioty</td> <td style="text-align: center;">15 (8,4)</td> <td style="text-align: center;">28 (17,4)</td> <td style="text-align: center;">0,48 [0,27; 0,86]</td> <td style="text-align: center;">p<0,05</td> <td style="text-align: center;">12 [7; 52]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">biegunka</td> <td style="text-align: center;">14 (7,8)</td> <td style="text-align: center;">13 (8,1)</td> <td style="text-align: center;">0,97 [0,48; 1,97]</td> <td style="text-align: center;">p>0,05</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">zmęczenie</td> <td style="text-align: center;">26 (14,5)</td> <td style="text-align: center;">25 (15,5)</td> <td style="text-align: center;">0,94 [0,57; 1,55]</td> <td style="text-align: center;">p>0,05</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">gorączka</td> <td style="text-align: center;">16 (8,9)</td> <td style="text-align: center;">18 (11,2)</td> <td style="text-align: center;">0,80 [0,43; 1,48]</td> <td style="text-align: center;">p>0,05</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table> | Punkt końcowy | Grupa badana n (%) N=179 | Grupa kontrolna n (%) N=161 | RB [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* | Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 161 (89,9) | 144 (89,4) | 1,01 [0,93; 1,09] | p>0,05 1,00** | - | Zdarzenie niepożądane występujące u ponad 10% pacjentów w dowolnej z grup | nudności | 45 (25,1) | 52 (32,3) | 0,78 [0,56; 1,09] | p>0,05 | - | ból brzucha | 31 (17,3) | 26 (16,1) | 1,07 [0,67; 1,72] | p>0,05 | - | pogorszenie choroby Crohna | 19 (10,6) | 27 (16,8) | 0,63 [0,37; 1,09] | p>0,05 | - | wymioty | 15 (8,4) | 28 (17,4) | 0,48 [0,27; 0,86] | p<0,05 | 12 [7; 52] | biegunka | 14 (7,8) | 13 (8,1) | 0,97 [0,48; 1,97] | p>0,05 | - | zmęczenie | 26 (14,5) | 25 (15,5) | 0,94 [0,57; 1,55] | p>0,05 | - | gorączka | 16 (8,9) | 18 (11,2) | 0,80 [0,43; 1,48] | p>0,05 | - |
| Punkt końcowy | Grupa badana n (%) N=179 | Grupa kontrolna n (%) N=161 | RB [95% CI]* | Wartość p* | NNT [95% CI]* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 161 (89,9) | 144 (89,4) | 1,01 [0,93; 1,09] | p>0,05 1,00** | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zdarzenie niepożądane występujące u ponad 10% pacjentów w dowolnej z grup | nudności | 45 (25,1) | 52 (32,3) | 0,78 [0,56; 1,09] | p>0,05 | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ból brzucha | 31 (17,3) | 26 (16,1) | 1,07 [0,67; 1,72] | p>0,05 | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | pogorszenie choroby Crohna | 19 (10,6) | 27 (16,8) | 0,63 [0,37; 1,09] | p>0,05 | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | wymioty | 15 (8,4) | 28 (17,4) | 0,48 [0,27; 0,86] | p<0,05 | 12 [7; 52] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | biegunka | 14 (7,8) | 13 (8,1) | 0,97 [0,48; 1,97] | p>0,05 | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | zmęczenie | 26 (14,5) | 25 (15,5) | 0,94 [0,57; 1,55] | p>0,05 | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | gorączka | 16 (8,9) | 18 (11,2) | 0,80 [0,43; 1,48] | p>0,05 | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Referencja | Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) | | | | | | |
|------------|---|-----------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------------------------|------------------|
| | | | | | 1,50] | | |
| | | ból stawów | 21 (11,7) | 18 (11,2) | 1,05 [0,59; 1,89] | p>0,05 | - |
| | | ból głowy | 23 (12,8) | 20 (12,4) | 1,03 [0,60; 1,80] | p>0,05 | - |
| | | zapalenie nosogardła | 21 (11,7) | 20 (12,4) | 0,94 [0,54; 1,67] | p>0,05 | - |
| | Zdarzenie niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia | | 37 (20,7) | 42 (26,1) | 0,79 [0,54; 1,16] | p>0,05 0,58** | - |
| | Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane | | 27 (15,1) | 43 (26,7) | 0,56 [0,37; 0,86] | p<0,05 0,04** | 9 [5; 34] |
| | Infekcje | jakiegokolwiek | 75 (41,9) | 73 (45,3) | 0,92 [0,73; 1,18] | p>0,05 0,45** | - |
| | | ciężkie | 7 (3,9) | 9 (5,6) | 0,70 [0,28; 1,77] | p>0,05 0,79** | - |
| | <p><u>Grupa badana</u>: infliksymab 5 mg/kg + azatiopryna 2,5 mg/kg. <u>Grupa kontrolna</u>: placebo + azatiopryna 2,5 mg/kg. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.</p> <p>Wykazano, że zastosowanie infliksymabu względem placebo prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia wymiotów i jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, pozostałe analizowane punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.</p> <p>Obliczone parametry NNT wskazują, że zastosowanie infliksymabu zamiast placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 12 chorych spowoduje że u jednego z nich nie wystąpią wymioty, • u 9 chorych spowoduje że u jednego z nich nie wystąpią jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym do 50 tygodni. | | | | | | |

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 38 badań o niższej wiarygodności (nierandomizowane, bez grupy kontrolnej) opisanych w 43 referencjach:

- w których analizowano tylko pacjentów z średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość PCDAI ≥ 31 punktów lub wartość CDAI >20 punktów) [29]-[54]:
 - badania prospektywne eksperymentalne [29], [30], [31], [32]-[33], [34], [35]-[36], [37], [38], [39], [40], [41], [42]-[43], [44]-[45], [46], [47],
 - badania prospektywne opisowe [48], [49],
 - badania retrospektywne [50], [51], [52], [53], [54],

- badania do których włączono również niewielki odsetek chorych z mniejszą aktywnością choroby (wartość PCDAI <31 punktów lub wartość CDAI <220 punktów) [55]-[71]:
 - badania prospektywne eksperymentalne [55], [56], [57], [58], [59], [60]-[61], [62], [63], [64], [65],
 - badania prospektywne opisowe [66], [67],
 - badania retrospektywne [68], [69], [70], [71],

dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 89. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.

| Badania o niższej wiarygodności | |
|--|---|
| Referencja | Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) |
| POPULACJA Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ DO CIĘŻKIEJ CHOROBY COHNA (WARTOŚĆ WSKAŹNIKA CDAI>220, WARTOŚĆ WSKAŹNIKA PCDAI>31) | |
| Badania prospektywne eksperymentalne | |

W prospektywnym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów pediatrycznych w średnim wieku $14,06 \pm 3,59$ lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię. Do badania zakwalifikowano chorych z wartością PCDAI > 30 (średnia wartość PCDAI u zakwalifikowanych chorych wynosiła $51,8 \pm 10,9$ punktów). Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6. Wszyscy chorzy otrzymywali również immunomodulatory.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Po podaniu 3 dawek infliksymabu, odpowiedź kliniczną (spadek wartości PCDAI do zakresu pomiędzy 15-30) uzyskano u 72% chorych, remisję kliniczną (wartość PCDAI < 10) u 33% chorych, 28% chorych nie odpowiedziało na leczenie. Po zakończeniu leczenia, 15 chorych spośród 66 pacjentów miało wynik 0 w kontrolnej endoskopii, w porównaniu do 2 chorych z takim wynikiem na początku badania (co wskazuje na gojenie się śluzówki jelita u leczonych chorych).

| Punkt końcowy | Infliksymab; N=66 | | Wartość p |
|---------------------------------|--------------------|------------------|-----------|
| | Wartość początkowa | 10 tydzień | |
| | mediana [IQR] | | |
| PCDAI | 52,5 [45,0–57,5] | 15,0 [10,0–30,0] | <0,05 |
| CRP [mg/l] | 1,6 [0,3–3,5] | 0,3 [0,2–2,1] | - |
| Płytki krwi [$\times 10^9/l$] | 368 [287–506] | 309 [263–459] | - |
| BMI [kg/m^2] | 17,5 [15,4–19,4] | 18,0 [16,7–20,0] | - |

IQR-zakres międzykwartylowy.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

| Punkt końcowy | Infliksymab; N=66 n (%) |
|--|----------------------------|
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 21 (31,2) |
| Jakiegokolwiek działanie niepożądane | 11 (16,7) |
| Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane | 0 (0) |
| Infekcje | 15 (22,7) |
| Ciężkie infekcje | 0 (0) |
| Zgony | 0 (0) |
| Nowotwory | 0 (0) |
| Zaburzenia demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego | 0 (0) |
| Zapalenie nerwu wzrokowego | 0 (0) |
| Drgawki | 0 (0) |
| Reakcje na wlew | 3 (4,5) |
| Objawy przypominające chorobę posurowiczą | 0 (0) |
| Opóźnione reakcje nadwrażliwości | 0 (0) |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia terapii | 0 (0) |

Kierkus i wsp.
2012 [29]

WNIOSKI

Wyniki badania wskazują na efektywność kliniczną infliksymabu w leczeniu polskich pacjentów pediatrycznych – u 72% chorych raportowano odpowiedź na leczenie, a u 33% remisję choroby w wyniku zastosowania leczenia indukcyjnego. Wykazano również korzystny wpływ terapii indukcyjnej infliksymabem na gojenie się śluzówki jelita oraz poprawę wskaźnika BMI u dzieci.

| <p>Sieczkowska-Golub i wsp. 2017 [30]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 36 pacjentów pediatrycznych w średnim wieku 11,79±4,07 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię. Do badania zakwalifikowano chorych ze średnią wartością PCDAI=52,5 punktów. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6. 94% chorych otrzymywało dodatkowo: immunomodulatory - azatioprynę lub metotreksat (75%), steroidy (19%), kwas 5-aminosalicylowy (81%).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Terapię indukcyjną ukończyło 34/36 (94,4%) chorych. W 14 tygodniu, po podaniu 3 dawek infliksymabu, odpowiedź kliniczną (spadek wartości PCDAI≥12,5 punktów) uzyskano u 31/36 (86%) chorych, remisję kliniczną (wartość PCDAI<10) u 24/36 (67%) chorych. W 14 tygodniu obserwowano również istotny statystycznie i klinicznie spadek: wartości wskaźnika PCDAI i markerów stanu zapalnego (stężenia białka C-reaktywnego - CRP, odczynu Biernackiego i poziomu płytek krwi). U 16/27 (59%) chorych z podniesionym poziomem CRP na początku badania nastąpiła normalizacja tego parametru. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w skuteczności pomiędzy pacjentami stosującymi wcześniej leczenie anty-TNF, a chorymi u których je zainicjowano. Odpowiedź na leczenie raportowano u 89% chorych wcześniej nieleczonych anty-TNF względem 78% pacjentów którzy wcześniej byli leczeni anty-TNF.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <table border="1" data-bbox="387 475 2020 898"> <thead> <tr> <th colspan="2">Punkt końcowy</th> <th>Infliksymab; N=36 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane</td> <td>2 (6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w tygodniu: 0, 2 i 6</td> <td>1 (3)/ 1 (3)/ 0 (0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Natychmiastowe reakcje na wlew</td> <td>reakcja alergiczna</td> <td>1 (2,8)</td> </tr> <tr> <td>wzrost ciśnienia krwi</td> <td>1 (2,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ból stawów</td> <td>1 (2,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Infekcje górnych dróg oddechowych</td> <td>6 (16,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Infekcja <i>Herpes simplex</i></td> <td>1 (2,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Infekcja <i>Herpes zoster</i></td> <td>1 (2,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zapalenie trzustki</td> <td>1 (2,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Podejrzenie utajonej gruźlicy</td> <td>1 (2,8)</td> </tr> </tbody> </table> | Punkt końcowy | | Infliksymab; N=36 n (%) | Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | | 2 (6) | Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w tygodniu: 0, 2 i 6 | | 1 (3)/ 1 (3)/ 0 (0) | Natychmiastowe reakcje na wlew | reakcja alergiczna | 1 (2,8) | wzrost ciśnienia krwi | 1 (2,8) | Ból stawów | | 1 (2,8) | Infekcje górnych dróg oddechowych | | 6 (16,7) | Infekcja <i>Herpes simplex</i> | | 1 (2,8) | Infekcja <i>Herpes zoster</i> | | 1 (2,8) | Zapalenie trzustki | | 1 (2,8) | Podejrzenie utajonej gruźlicy | | 1 (2,8) |
|---|---|----------------------------|--|----------------------------|--------------------------------------|--|-------|---|--|---------------------|--------------------------------|--------------------|---------|-----------------------|---------|------------|--|---------|-----------------------------------|--|----------|--------------------------------|--|---------|-------------------------------|--|---------|--------------------|--|---------|-------------------------------|--|---------|
| Punkt końcowy | | Infliksymab; N=36 n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | | 2 (6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w tygodniu: 0, 2 i 6 | | 1 (3)/ 1 (3)/ 0 (0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Natychmiastowe reakcje na wlew | reakcja alergiczna | 1 (2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | wzrost ciśnienia krwi | 1 (2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ból stawów | | 1 (2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | | 6 (16,7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infekcja <i>Herpes simplex</i> | | 1 (2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infekcja <i>Herpes zoster</i> | | 1 (2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zapalenie trzustki | | 1 (2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Podejrzenie utajonej gruźlicy | | 1 (2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Zastosowane leczenie indukcyjne z udziałem infliksymabu w polskiej populacji pediatrycznej z chorobą Crohna o nasileniu średnim do ciężkiego było skuteczne i bezpieczne.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Nikolaus i wsp. 2000 [31]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 24 dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię glukokortykosteroidami. Do badania kwalifikowano chorych z wartością CDAI>200 [mediana wartości CDAI u zakwalifikowanych chorych wynosiła 275 (IQR: 230-340)]. Pacjenci otrzymywali jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg. Wszyscy chorzy otrzymywali glukokortykoidy w wysokiej dawce (10 mg lub więcej), dozwolone było również leczenie immunosupresyjne oraz inne terapie w stabilnej dawce.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W okresie 1. tygodnia od jednokrotnego podania infliksymabu, 21/24 chorych (88%) uzyskało remisję kliniczną (wartość CDAI<150), w tym 4 z 6 chorych z przetokami. Remisja była krótkotrwała u części pacjentów – u 6/21 chorych (29%) nastąpił nawrót w 4. tygodniu, u 13 pacjentów (62%) w 8. tygodniu, u 17 chorych (81%) w 12. tygodniu oraz u 19 (90%) pacjentów w 16. tygodniu. Mediana (IQR) wyniku w3skaźnika CDAI uległa obniżeniu z wyjściowych 275 (230-340; N=24) do 121 (104-143; p<0,0001) w 1. tygodniu badania, po czym zanotowano niewielki wzrost w 4. tygodniu – mediana CDAI wyniosła 156 (109-191); N=21; p<0,0001. W momencie nawrotu mediana wyniku wskaźnika CDAI wyniosła 214 (197-291); N=19, a mediana czasu do nawrotu 8 tygodni.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Jednokrotne podanie infliksymabu w analizowanej populacji skutkowało wystąpieniem remisji u wysokiego odsetka chorych w okresie 1. tygodnia od podania leku, jednak bez dalszych dawek infliksymabu, obserwowany efekt był krótkotrwały u części pacjentów.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

14.6. Analiza wyników i wniosków z badania RCT nie zakwalifikowanego do głównej części analizy i badań o niższej wiarygodności



| | |
|--|--|
| <p>Kugathasan i wsp. 2000/2001 [32]-[33]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 15 pacjentów pediatrycznych w średnim wieku 12,8±3,2 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię m. in. kortykosteroidami. Do badania kwalifikowano chorych z wartością PCDAI >30 [średnia wartość±SD wskaźnika PCDAI wynosiła 52,8±12,9 punktów]. Pacjenci otrzymywali jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg. Chorzy mogli otrzymywać dodatkowe leczenie stosowane w chorobie Crohna, w tym kortykoidy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Do 10. tygodnia od podania leku 10/15 (66,7%) dzieci uzyskało remisję (wynik wskaźnika PCDAI≤15), a u 14/15 (93,3%) raportowano odpowiedź na leczenie (spadek wartości PCDAI≥25 punktów). W okresie 4 i 10 tygodni od podania leku obserwowano również zmniejszenie dawki stosowanych sterydów, które osiągnęło istotność statystyczną w 10. tygodniu ($p<0,01$), dodatkowo 11 chorych zakończyło leczenie kortykosteroidami. Leczenie okazało się najskuteczniejsze u dzieci z „wczesną” chorobą definiowaną jako okres poniżej 2 lat od diagnozy choroby. W okresie 52-tygodniowej obserwacji nawrót wystąpił u 11 z 14 (79%) chorych początkowo odpowiadających na leczenie – u 50% chorych z „wczesną” chorobą i 100% pacjentów z „późną” chorobą definiowaną jako powyżej 2 lata od zdiagnozowania choroby.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Podczas badania nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również komplikacji związanych z zakażeniami. Jeden pacjent (7%) doświadczył krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Krótkotrwałe leczenie jednokrotnym podaniem infliksymaby w populacji pediatrycznej było skuteczne i bezpieczne, jednak bez kontynuacji terapii, u pacjentów z chorobą trwającą ponad 2 lata przed podaniem infliksymabu, nawrót wystąpił u 100% chorych w okresie 52-tygodniowej obserwacji.</p> |
| <p>von Balkom i wsp. 2002 [34]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 56 dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Do badania kwalifikowano chorych z wartością CDAI >200. Nie podano czy chorzy otrzymywali leczenie dodatkowe. Celem badania była ocena jakości życia chorych po jednokrotnym podaniu infliksymabu u pacjentów z aktywną chorobą [N=23; średnia±SD wartość CDAI wynosiła 311±83,4 oraz po 3 podaniach infliksymabu w tygodniach: 0, 2 i 6 u chorych z przetokami [N=33; średnia±SD wartość CDAI wynosiła 203±131,0].</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>U chorych z aktywną chorobą istotny statystycznie wzrost ($p<0,001$) względem wartości początkowej wyniku oceny jakości życia obserwowano zarówno w 4. jak i 8. tygodniu od podania leku, we wszystkich analizowanych domenach kwestionariusza IBDQ (wynik ogólny, stan funkcjonalny jelit, stan emocjonalny, stosunki społeczne i stan ogólnoustrojowy). Podobnie, u chorych z przetokami, wykazano istotny statystycznie wzrost ($p<0,001$) względem wartości początkowej wyniku oceny jakości życia w 2. 6. i 10. tygodniu po 3 podaniach leku, we wszystkich analizowanych domenach kwestionariusza IBDQ (jedyne nieistotny statystycznie wzrost obserwowano w odniesieniu do oceny funkcji jelit po 2 tygodniach). Maksymalną poprawę obserwowano w 4. tygodniu u chorych z aktywną chorobą i w 10. tygodniu po 3 podaniach leku u chorych z przetokami. Wczesny wiek wystąpienia choroby ($p<0,05$) oraz aktywna choroba ($p<0,01$) stanowiły czynniki prognostyczne poprawy ogólnego wyniku IBDQ oraz stanu funkcjonalnego jelit, stanu emocjonalnego i stanu ogólnoustrojowego, podczas gdy wyższa wartość wskaźnika CDAI stanowiła czynnik prognostyczny ($p=0,04$) poprawy oceny jakości życia w zakresie stosunków społecznych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Terapia infliksymabem wpływa korzystnie na poprawę jakości życia chorych, we wszystkich analizowanych domenach kwestionariusza IBDQ.</p> |
| <p>Schreiber 2000 [35]/ Herfarth i wsp. 2002 [36]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 153 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wartością wskaźnika nasilenia choroby CDAI w zakresie 220-450 punktów. Nie podano czy chorzy otrzymywali leczenie dodatkowe. Pacjenci z aktywną chorobą otrzymywali jednokrotne podanie infliksymabu, chorzy z przetokami otrzymywali 3 podania infliksymabu w tygodniach: 0, 2 i 6. Przedstawiono wyniki dla pierwszych 71 ocenianych chorych [35] oraz analizę dotyczącą oceny występowania bólu i zapalenia stawów pacjentów uczestniczących w badaniu [36]. Analizę przeprowadzono u 59 chorych, u których przed leczeniem występował ból lub zapalenie stawów i którzy ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem [36].</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>U 71 analizowanych chorych, w 4. tygodniu wykazano redukcję mediany wskaźnika CDAI z wartości 291 (zakres międzykwartylowy: 258-359) do 198 (118-249); $p<0,0001$. U 34 pacjentów bez przetok wynik wskaźnika CDAI zmniejszył się z 294 (269-353) do 205 (121-249); $p<0,0001$, u 37 chorych z przetokami z 315 (252-360) do 179 (106-241); $p<0,0001$. W 4. tygodniu badania remisja raportowana była u 37% chorych, odpowiedź na leczenie u 64%.</p> <p>Przed leczeniem u 71 (46%) chorych występowały ból/zapalenie stawów – u 15 (25%) zapalenie i ból stawów, u 43 (75%) ból stawów. Nasilenie tych objawów zostało oceniane jako łagodne u 21 chorych, umiarkowane u 29, a poważne u 8 pacjentów. W 12 tygodniu wartość CDAI u wszystkich 59 chorych spadła z wartości średniej wskaźnika CDAI=313 (zakres: 166-469) do 195 (15-381); $p<0,001$. U 36 chorych (61%) ból lub zapalenie stawów uległy poprawie o co najmniej jeden punkt w skali objawów ($p<0,001$). U 27 chorych (46%) nie raportowano objawów bólu/zapalenia stawów w 12. tygodniu leczenia infliksymabem, u 13 (22%) miały one charakter łagodny, u 15 (25%) umiarkowany, a u 2 (3%) poważny. U chorych z przetokami, 15 z 24 pacjentów (62%) nie raportowało bólu/zapalenia stawów w porównaniu do 12 z 35 (34%) chorych bez przetok, co prawdopodobnie wskazuje na korzystny wpływ wielokrotnych podań infliksymabu na analizowane parametry skuteczności, w porównania do podania jednokrotnego [36].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność infliksymabu raportowaną w badaniach RCT, dodatkowo wskazują na poprawę w zakresie bólu/zapalenia stawów u pacjentów z chorobą Crohna leczonych infliksymabem.</p> |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|------------------|------------------|-----------------|
| Borrelli i wsp. 2014 [37] | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 18 pacjentów pediatrycznych w wieku, którego mediana wynosiła 13 lat (zakres: 6-18) z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię. Do badania zakwalifikowano chorych z średnią\pmSD wartością PCDAI wynoszącą 34,11\pm5,15 punktów. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6. U 8 chorych z remisją w 8. tygodniu i zgodą na dalsze leczenie prowadzono terapię podtrzymującą infliksymabem podawanym w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni do 6. miesiąca. Pacjenci dodatkowo otrzymywali azatioprynę i glikokortykoidy lub mesalaminę.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 8. tygodniu, remisję (wartość PCDAI<10) uzyskało 10. chorych, wartość PCDAI pomiędzy 11-20 uzyskało 7 chorych. U wszystkich chorych objawy choroby uległy znaczącej poprawie po 3-4 tygodniach. Remisję stanu zapalnego raportowano u 12 chorych.</p> | | | | | |
| | Punkt końcowy | | Infliksymab w terapii indukcyjnej; N=18 | | Wartość p | |
| | | | Wartość początkowa | 8 tydzień | | |
| | | | średnia\pmSD | | | |
| | PCDAI | | 34,11 \pm 5,15 | 14,77 \pm 4,80 | <0,01 | |
| | Ocena stanu zapalnego w śluzówce | Wynik oceny endoskopowej (CDEIS) | | 16,6 \pm 4,2 | 7,87 \pm 2,6 | <0,01 |
| | | Wynik oceny histologicznej w dystalnym odcinku jelita krętego | | 12,1 \pm 1,02 | 6,0 \pm 1,53 | <0,01 |
| | | Wynik oceny histologicznej w okrężnicy | | 12,4 \pm 1,14 | 6,05 \pm 1,66 | <0,01 |
| | Punkt końcowy | | Infliksymab w terapii podtrzymującej; N=8 | | Wartość p | |
| | | | Wartość początkowa | 6 miesiąc | | |
| PCDAI | | bd | 10,5 \pm 1,41 | <0,01 | | |
| Masa ciała w skali z-score | | -0,67 \pm 0,43 | -0,29 \pm 0,49 | <0,01 | | |
| Wysokość ciała w skali z-score | | -1,15 \pm 0,81 | -0,62 \pm 0,99 | <0,01 | | |
| <p>Ocena parametrów biochemicznych wykazała istotny statystycznie ($p<0,05$): znaczący wzrost stężenia hemoglobiny, osoczowej albuminy i spadek wyniku odczynu Biernackiego i stężenia białka C-reaktywnego po 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowych. U wszystkich chorych możliwe było zakończenie stosowania kortykosteroidów po 4 tygodniach od rozpoczęcia stosowania infliksymabu. Po 6 miesiącach terapii wartość wskaźnika PCDAI była znacząco ($p<0,05$) niższa u chorych kontynuujących terapię podtrzymującą niż u pacjentów którzy otrzymali tylko leczenia indukcyjne, podobnie w skali z-score, masa i wysokość ciała po 6 miesiącach uległy istotnemu statystycznie wzrostowi względem wartości początkowej, tylko u chorych leczonych terapią podtrzymującą.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 4 chorych raportowano reakcje na wlew o umiarkowanym nasileniu: duszności, kaszel i dreszcze.</p> | | | | | | |
| WNIOSKI | <p>W populacji pediatrycznej infliksymab jest leczeniem bezpiecznym i skutecznym (prowadzi do remisji choroby oraz gojenia śluzówki jelit potwierdzonego wynikiem badań endoskopowych i histologicznych), wpływa też korzystnie na wzrost pacjentów. Leczenie podtrzymujące w populacji pediatrycznej pozwala utrzymać remisję choroby i odwrócić zaburzenia wzrostu obserwowane u dzieci w chorobie Crohna.</p> | | | | | |
| Orlando i wsp. 2005 [38] | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 573 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oporną na konwencjonalne leczenie, w tym 312 z jelitową chorobą Crohna, 190 chorych z przetokami i 71 pacjentów z obydwojma powyższymi objawami. Do badania zakwalifikowano chorych z chorobą Crohna i wskaźnikiem nasilenia CDAI w zakresie >220-400 punktów. Pacjenci otrzymywali jednokrotne podanie lub terapię indukcyjną infliksymabem w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6. Jako leczenie dodatkowe pacjenci otrzymywali kortykosteroidy, antybiotyki, azatioprynę, 6-merkaptopurynę, metotreksat.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W grupie z jelitową manifestacją choroby, po 12 tygodniach od pierwszego podania leku, 322 chorych (84,1%) pacjentów raportowało odpowiedź kliniczną (redukcja \geq70 punktów wartości wskaźnika CDAI), podczas gdy 228 (58,5%) osiągnęło remisję choroby (wartość CDAI<150). Analiza wyników badań wykazała, że wystąpienie odpowiedzi na leczenie lub remisji u pacjentów z chorobą manifestującą się zmianami jelitowymi była odwrotnie skorelowana z jednokrotnym podaniem leku (OR=0,50; 95% CI: 0,276; 0,905) i wcześniejszą resekcją (OR=0,54; 95% CI: 0,296; 0,975). U chorych z przetokami ogółem wskaźniki odpowiedzi i remisji wyniosły: 72% i 41% (w subpopulacji z przetokami okołoodbytniczymi 76% i 44%, u chorych z innymi przetokami 63% i 36%).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 8 (1%) chorych raportowano infekcję, u 12 (2%) niedrożność jelit, ropnie u 25 (4%), reakcje na wlew u 39 (6,8%), grzybicę u 2 (0,3%), obrzęk naczynioruchowy u 17 (3%), bóle mięśniowo-stawowe u 10 (1,7%) i leukopenię u 2 (0,3%). Podczas trwania badania wystąpiło 8 przypadków nowotworu, nie raportowano zgonów podczas 12 tygodni obserwacji.</p> | | | | | |
| WNIOSKI | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia infliksymabem w populacji pacjentów z manifestacją jelitową choroby, jak również z przetokami. Wcześniejsza resekcja i jednokrotne podanie infliksymabu były związane z mniej korzystnymi efektami terapii.</p> | | | | | |

14.6. Analiza wyników i wniosków z badania RCT nie zakwalifikowanego do głównej części analizy i badań o niższej wiarygodności

| <p>Van den Brande i wsp. 2007 [39]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 14 dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Do badania zakwalifikowano chorych u których średnia wartość wskaźnika CDAI wynosiła 381 punktów (zakres: 229-587). Pacjenci otrzymywali jednokrotne podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg. Chorzy dodatkowo otrzymywali tiopuryny, metotreksat, kortykosteroidy w stabilnej dawce.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Średnia wartość wskaźnika CDAI na początku badania wynosiła 381 punktów (zakres: 229-587) i spadła do wartości 198 punktów (zakres: 36-394) w 2. tygodniu od podania leku. Odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu (spadek wartości CDAI > 100 punktów) raportowano u 10 chorych - średni spadek wartości CDAI wyniósł 226 punktów (zakres: 113-359). U 4 chorych nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. Stężenia białka C-reaktywnego (CRP) uległy znaczącej redukcji ($p=0,04$) z początkowych 50,4 mg/l do 7,5 mg/l.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Leczenie infliksymabem nie prowadziło do wystąpienia żadnych ciężkich działań niepożądanych.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|---|-------------|--|--------------------|------------|-------------|--|--|--|------|---------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|--|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------|------------|------------|
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo jednokrotnego podania infliksymabu w analizowanej populacji chorych.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Nakahigashi i wsp. [40]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 50 dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Do badania zakwalifikowano chorych u których średnia±SD wartość wskaźnika CDAI wynosiła 310±10 punktów. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6 oraz terapię podtrzymującą infliksymabem podawanym w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni. Chorzy dodatkowo otrzymywali mesalaminę, azatioprynę, kortykosteroidy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 10. tygodniu, 39 pacjentów (78%) odpowiedziało na leczenie infliksymabem (redukcja ≥ 70 punktów wyniku wskaźnika CDAI). W tygodniach 30. i 60. odpowiednio 35 chorych (70%) i 33 chorych (66%) uzyskało remisję (wartość CDAI<150). U 21 chorych na początku badania, wskaźnik BMI wskazywał niedożywienie (BMI<18,5 kg/m²). Obserwowano istotny statystycznie wzrost wartości wskaźnika BMI w 10., 30. i 60. tygodniu terapii względem wartości początkowych. W 10., 30. i 60. tygodniu terapii obserwowano wyraźną, znamioną ($p<0,05$) korelację pomiędzy spadkiem wartości wskaźnika CDAI a wzrostem wartości wskaźnika BMI.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W trakcie trwania badania u żadnego chorego nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu jak również nie wystąpiła konieczność zabiegu chirurgicznego.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Zastosowanie infliksymabu wiązało się z istotną statystycznie poprawą stanu odżywienia pacjentów, szczególnie u chorych odpowiadających na zastosowane leczenie.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Van Assche i wsp. 2013 [41]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 20 dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Do badania zakwalifikowano chorych u których wartość wskaźnika CDAI wynosiła > 220 punktów. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6 oraz terapię podtrzymującą infliksymabem podawanym w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni. Chorzy dodatkowo otrzymywali immunosupresanty i systemowe steroidy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 2. tygodniu terapii, remisję (definiowaną jako wartość CDAI<150) uzyskało 8/19 chorych, w 26. tygodniu 6/19 pacjentów. Stężenie białka C-reaktywnego spadło o co najmniej 50% względem wartości początkowych u 14/18 chorych w 2. tygodniu i u 8/15 chorych w 26. tygodniu. Obserwowano również poprawę stanu zapalnego ocenianą w badaniu rezonansu magnetycznego.</p> <table border="1" data-bbox="387 874 2022 1161"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Punkt końcowy</th> <th colspan="3">Infliksymab w terapii indukcyjnej; N=19</th> </tr> <tr> <th>Wartość początkowa</th> <th>2. tydzień</th> <th>26. tydzień</th> </tr> <tr> <th colspan="3">mediana (IQR); p względem wartości początkowej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CDAI</td> <td>277 (249–338)</td> <td>169 (109–269) p<0,05</td> <td>126 (67–180) p<0,05</td> </tr> <tr> <td>CRP [mg/l]</td> <td>15,3 (6,0–25,0)</td> <td>3,0 (1,8–5,6) p<0,05</td> <td>6,6 (5,5–12,3)</td> </tr> <tr> <td>Jakość życia oceniana w kwestionariuszu IBDQ</td> <td>138 (113–162)</td> <td>157 (131–168)</td> <td>171 (139–191)</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała [kg]</td> <td>65 (57–80)</td> <td>65 (59–82)</td> <td>69 (59–81)</td> </tr> </tbody> </table> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Do 26. tygodnia leczenia raportowano 5 ciężkich działań niepożądanych u 5 chorych, prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem. U 3 chorych leczenie zostało przerwane do 26. tygodnia (z powodu ciąży, reakcji na wlew i zapalenia trzustki). Do 2 lat obserwacji nie obserwowano konieczności zabiegów chirurgicznych u chorych. Do 2 lat obserwacji siedmiu kolejnych chorych przerwało leczenie infliksymabem, głównie z powodu toksyczności leczenia (reakcje na wlew u 4 chorych, zmiany skórne u 1. chorego, utrata odpowiedzi na leczenie u 2 chorych).</p> | Punkt końcowy | Infliksymab w terapii indukcyjnej; N=19 | | | Wartość początkowa | 2. tydzień | 26. tydzień | mediana (IQR); p względem wartości początkowej | | | CDAI | 277 (249–338) | 169 (109–269) p<0,05 | 126 (67–180) p<0,05 | CRP [mg/l] | 15,3 (6,0–25,0) | 3,0 (1,8–5,6) p<0,05 | 6,6 (5,5–12,3) | Jakość życia oceniana w kwestionariuszu IBDQ | 138 (113–162) | 157 (131–168) | 171 (139–191) | Masa ciała [kg] | 65 (57–80) | 65 (59–82) | 69 (59–81) |
| Punkt końcowy | Infliksymab w terapii indukcyjnej; N=19 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Wartość początkowa | | 2. tydzień | 26. tydzień | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | mediana (IQR); p względem wartości początkowej | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CDAI | 277 (249–338) | 169 (109–269) p<0,05 | 126 (67–180) p<0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CRP [mg/l] | 15,3 (6,0–25,0) | 3,0 (1,8–5,6) p<0,05 | 6,6 (5,5–12,3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jakość życia oceniana w kwestionariuszu IBDQ | 138 (113–162) | 157 (131–168) | 171 (139–191) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Masa ciała [kg] | 65 (57–80) | 65 (59–82) | 69 (59–81) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>W badaniu raportowano odpowiedź na zastosowane leczenie infliksymabem korelujące z poprawą stanu zapalnego obserwowaną w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), nie wykazano jednak całkowitego ustąpienia stanu zapalnego w badaniu MR.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| <p>Hibi i wsp. 2014 [42]-[43]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 64 dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Do badania zakwalifikowano chorych u których wartość wskaźnika CDAI wynosiła > 220-400 punktów. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6 (N=64) oraz terapię podtrzymującą infliksymabem podawanym w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w 10 tygodniu: N=62). Chorzy, u których nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie w tygodniach: 14, 22., 30., 38. lub 46. otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg w odstępach 4-tygodniowych. Pacjenci dodatkowo otrzymywali kortykosteroidy, 5-aminosalicylaty, immunomodulatory, metronidazol/ciprofloksacynę i żywienie dojelitowe.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Spośród 64 chorych, odpowiedź na leczenie (spadek o $\geq 25\%$ i redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości wskaźnika CDAI) w 10. tygodniu uzyskało 57 chorych i kontynuowało leczenie podtrzymujące, które u 37 chorych stosowane było co 8 tygodni, u 20 chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie po 14. tygodniu (wartość CDAI ≥ 175 i wzrost o $\geq 35\%$ i ≥ 70 punktów w porównaniu z najniższym wynikiem wskaźnika CDAI raportowanym do 10. tygodnia) co 4 tygodnie. Odpowiedź na leczenie i remisja (wartość wskaźnika CDAI <150), w 54 tygodniu terapii wynosiły odpowiednio: 83,3% (15/18 chorych) i 55,6% (10/18 chorych) [42]. Spadek stężenia infliksymabu podczas terapii stanowił czynnik pozwalający przewidywać utratę odpowiedzi na leczenie i był łatwo wykrywalny poprzez wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP) [43].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Podczas 54 tygodni leczenia co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowano u 63/64 chorych (98,4%), infekcje u 76,6% chorych, reakcje na wlew u 14,1% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 18,8% chorych, do najcięższych należały: zaostrzenie choroby Crohna występujące u 12,5% chorych. Podczas badania nie raportowano zgonów.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Autorzy sugerują możliwość zwiększenia skuteczności leczenia infliksymabem, poprzez skrócenie odstępów jego stosowania w terapii podtrzymującej w przypadku wykrycia spadku poziomu infliksymabu, wykrywanego jako wzrost CRP.</p> |
| <p>Gecse i wsp. 2016 [44]/Farkas i wsp. 2015 [45]</p> | <p>W referencji Farkas i wsp. 2015 [45] opisano wstępne wyniki badania, pochodzące z 1. ośrodka klinicznego, w niniejszej analizie przedstawiono bardziej aktualne wyniki, dla większej liczby chorych podane w referencji [44].</p> <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 126 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię. Do badania zakwalifikowano chorych, u których mediana wartości wskaźnika CDAI wynosiła 324 (IQR: 310-353). Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6, w ramach indukcji, następnie infliksymab co 8 tygodni w ramach podtrzymania. Leczenie dodatkowe obejmowało: kortykosteroidy, kwas aminosalicylowy, azatioprynę.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 6. tygodniu odpowiednio 77,8% chorych i 49,1% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI, u chorych z przetokami spadek o $\geq 50\%$ liczby przetok) i remisję (wartość wskaźnika CDAI <150, u pacjentów z przetokami całkowite zamknięcie wszystkich przetok). W 14. tygodniu odpowiednio 81,4% chorych i 53,6% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie i remisję. W 30. tygodniu, 67,2% chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu utrzymało odpowiedź na leczenie, a 53,4% chorych było w stanie remisji. Podczas leczenia obserwowano również istotny statystycznie spadek stężenia białka C-reaktywnego po 14. tygodniach względem wartości początkowej ($p=0,02$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przeciwciała skierowane przeciwko infliksymabowi raportowano u 9,1% chorych na początku badania i u 21,3% chorych w 14. tygodniu. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,1% chorych, w tym reakcje na wlew u 6,7% chorych, natomiast u 5,7% chorych raportowano infekcje.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>W badaniu potwierdzono skuteczność leczenia podtrzymującego u pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii.</p> |
| <p>Park i wsp. 2015 [46]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 83 dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu choroby średnim do ciężkiego (CDAI = 220-450) lub z przetokami (N=12). Pacjenci otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg zgodnie z ChPL Remsima® [77]. Pacjenci byli dotychczas nieskutecznie leczeni konwencjonalnym leczeniem / lub mieli do niego przeciwwskazania lub zostać przedstawieni na terapię lekiem biopodobnym (CT-P13 – Remsima®). Dozwolona była kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia w stabilnej dawce (steroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, aminosalicylaty).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 14. i 30. tygodniu, u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie infliksymabem, odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI i $\geq 25\%$ redukcja ogólnego wyniku CDAI, u chorych z przetokami spadek o $\geq 50\%$ liczby sączących przetok), raportowano u 34/39 (87,2%) i 31/39 (79,5%) chorych z średnią do ciężkiej chorobą Crohna i 4/6 (66,7%) i 4/6 (66,7%) pacjentów z przetokami.</p> <p>W 14. i 30. tygodniu, u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie infliksymabem, remisję choroby (wartość wskaźnika CDAI <150, u pacjentów z przetokami brak sączących przetok), raportowano u 27/39 (69,2%) i 23/39 (59,0%) chorych z średnią do ciężkiej chorobą Crohna i 2/6 (33,3%) i 3/6 (50,0%) pacjentów z przetokami.</p> <p>Spośród chorych, leczonych wcześniej infliksymabem, u 21 z 31 (80,6%) chorych z średnią do ciężkiej chorobą Crohna utrzymo lub uzyskano remisję podczas wizyt od 2. do 6. Osiemnastu z tych chorych było w stanie remisji w momencie zmiany leczenia. Ogółem, 27 (87,1%) chorych z średnią do ciężkiej chorobą Crohna, którzy zmienili leczenie, nie doświadczyło pogorszenia choroby.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano u 15 (18,1%) chorych z średnią do ciężkiej chorobą Crohna i 2 (16,7%) chorych z przetokami.</p> <p>U pacjentów z średnią do ciężkiej chorobą Crohna raportowano następujące działania niepożądane (związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem): ból brzucha i świąd [każde u jednego (2,3%) chorego], reakcje na wlew u 2 (5%) chorych oraz gruźlica u jednego (12,5%) z chorych z przetokami.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliksymabu w analizowanej populacji chorych.</p> |

14.6. Analiza wyników i wniosków z badania RCT nie zakwalifikowanego do głównej części analizy i badań o niższej wiarygodności

| <p>Paul i wsp. 2013 [47]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 55 dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymabem i poddani byli terapii podtrzymującej infliksymabem w dawce 5 mg/kg. Do badania zakwalifikowano chorych, u których średnia±SD wartość wskaźnika CDAI wynosiła 280±35 punktów. W trakcie trwania terapii chorzy mogli stosować dodatkowe leczenie w ustabilizowanych dawkach. Chorzy, u których nastąpiła utrata początkowej odpowiedzi na leczenie otrzymywali infliksymab w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni (N=34).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Średni, najniższy poziom infliksymabu był wyższy u pacjentów w stanie remisji niż u pozostałych chorych. Po zastosowaniu wyższej dawki infliksymabu, u około połowy chorych wykazano gojenie się śluzówki.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|------------|---|---|------------|-------------|--|--|--------------------|------------|-------------|--------------------|------------|-------------|--|---------------------|--|--|---|--|--|---|-----|-----|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|------|---|-----|-----|----|-----|-----|------|---|-----|----|----|-----|------|------|---|-----|----|----|-----|-----|------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Pomiar poziomu infliksymabu pozwala przewidzieć prawdopodobieństwo gojenia się śluzówki u pacjentów z chorobą Crohna.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Badania prospektywne opisowe</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Sakuraba i wsp. 2014 [48]</p> | <p>Do badania łączono 13 chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wartość wskaźnika CDAI mieściła się w zakresie 98-499. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6 oraz terapię podtrzymującą infliksymabem podawanym w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni. Dozwolona była kontynuacja dotychczasowego leczenia, m. in. aminosalicylaty, immunomodulatory.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Poniżej podano wyniki dotyczące wartości wskaźnika CDAI i stężenia białka C-reaktywnego (CRP) u poszczególnych pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej (wartość CDAI>220) postacią choroby Crohna, włączonych do badania.</p> <table border="1" data-bbox="389 596 2033 963"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pacjent</th> <th colspan="6">Infliksymab w terapii indukcyjnej i podtrzymującej; N=7</th> </tr> <tr> <th>Wartość początkowa</th> <th>po 1. roku</th> <th>po 3 latach</th> <th>Wartość początkowa</th> <th>po 1. roku</th> <th>po 3 latach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">Wartość CDAI</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">Stężenie białka C-reaktywnego (CRP); [mg/dl]</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>231</td> <td>296</td> <td>166</td> <td>7,1</td> <td>2,5</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>235</td> <td>169</td> <td>185</td> <td>0,7</td> <td>1,6</td> <td>4,96</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>236</td> <td>124</td> <td>86</td> <td>0,1</td> <td>0,1</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>287</td> <td>25</td> <td>11</td> <td>2,1</td> <td>0,05</td> <td>0,95</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>290</td> <td>80</td> <td>59</td> <td>1,3</td> <td>0,6</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>314</td> <td>335</td> <td>139</td> <td>0,1</td> <td>1,0</td> <td>1,1</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>499</td> <td>184</td> <td>243</td> <td>1,9</td> <td>0,8</td> <td>1,0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">PROFIL BEPIECZEŃSTWA Nie oceniano.</p> | Pacjent | Infliksymab w terapii indukcyjnej i podtrzymującej; N=7 | | | | | | Wartość początkowa | po 1. roku | po 3 latach | Wartość początkowa | po 1. roku | po 3 latach | | Wartość CDAI | | | Stężenie białka C-reaktywnego (CRP); [mg/dl] | | | 5 | 231 | 296 | 166 | 7,1 | 2,5 | 0,14 | 13 | 235 | 169 | 185 | 0,7 | 1,6 | 4,96 | 1 | 236 | 124 | 86 | 0,1 | 0,1 | 0,01 | 8 | 287 | 25 | 11 | 2,1 | 0,05 | 0,95 | 4 | 290 | 80 | 59 | 1,3 | 0,6 | 0,02 | 2 | 314 | 335 | 139 | 0,1 | 1,0 | 1,1 | 12 | 499 | 184 | 243 | 1,9 | 0,8 | 1,0 |
| Pacjent | Infliksymab w terapii indukcyjnej i podtrzymującej; N=7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Wartość początkowa | po 1. roku | po 3 latach | Wartość początkowa | po 1. roku | po 3 latach | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Wartość CDAI | | | Stężenie białka C-reaktywnego (CRP); [mg/dl] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 231 | 296 | 166 | 7,1 | 2,5 | 0,14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | 235 | 169 | 185 | 0,7 | 1,6 | 4,96 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 236 | 124 | 86 | 0,1 | 0,1 | 0,01 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 287 | 25 | 11 | 2,1 | 0,05 | 0,95 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 290 | 80 | 59 | 1,3 | 0,6 | 0,02 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 314 | 335 | 139 | 0,1 | 1,0 | 1,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | 499 | 184 | 243 | 1,9 | 0,8 | 1,0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki uzyskane przez poszczególnych pacjentów wskazują na wysoką efektywność zastosowanego leczenia infliksymabem, w populacji chorych z początkowym nasileniem choroby ocenianym w skali CDAI w zakresie od 230 do 290 punktów, a więc w populacji wnioskowanej.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Do badania łączono 15 chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wartość wskaźnika CDAI mieściła się w zakresie 154-450, 8 chorych opornych na leczenie steroidami i 7 chorych z przetokami. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6. Dozwolona była kontynuacja dotychczasowego leczenia - aminosalicylaty, sulfasalazyna, dawka stosowanych kortykosteroidów była stopniowo zmniejszana do odstawienia.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Poniżej podano wyniki dotyczące wartości wskaźnika CDAI i PDAI (ang. *perianal disease activity index* – wskaźnik służący ocenie nasilenia zmian okołoodbytniczych) oraz odpowiedzi na leczenie u poszczególnych pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej (wartość CDAI >220) postacią choroby Crohna, włączonych do badania. Ogółem, u 10 z 15 chorych raportowano poprawę kliniczną w 10. tygodniu badania – u 5 chorych raportowano całkowitą odpowiedź (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości wskaźnika CDAI, u chorych z przetokami redukcja liczby, rozmiaru, sączenia lub dyskomfortu związanego z przetokami), a u 5 częściową. Średnia początkowa wartość wskaźnika CDAI spadła w 10. tygodniu z 237 (zakres: 154-450) do 142 (zakres: 52-433).

| Pacjent | Infliksymab w terapii indukcyjnej; N=9 | | | | Odpowiedź na leczenie |
|---------|--|-------------|--------------------|-------------|-----------------------|
| | Wartość początkowa | 10. tydzień | Wartość początkowa | 10. tydzień | |
| | Wartość CDAI | | Wartość PDAI | | |
| 2 | 230 | 114 | - | - | całkowita |
| 11 | 237 | 246 | - | - | brak odpowiedzi |
| 15 | 249 | 433 | - | - | brak odpowiedzi |
| 14 | 260 | 125 | 6 | 3 | częściowa |
| 6 | 262 | 54 | - | - | całkowita |
| 3 | 265 | 179 | - | - | częściowa |
| 1 | 290 | 180 | 6 | 4 | częściowa |
| 9 | 295 | 142 | - | - | całkowita |
| 7 | 450 | 159 | 10 | 5 | częściowa |

PROFIL BEPIECZEŃSTWA

Nie oceniano.

WNIOSKI

Wyniki uzyskane przez poszczególnych pacjentów wskazują na skuteczność zastosowanego leczenia infliksymabem, w populacji chorych z początkowym nasileniem choroby ocenianym w skali CDAI w zakresie od 230 do 295 punktów, a więc w populacji wnioskowanej.

Badania retrospektywne

| <p>Szymańska i wsp. 2016 [50]</p> | <p>Do retrospektywnego badania włączono 56 chorych pediatrycznych (średnia wieku 13,0±6,3) z średnią wartością PCDAI=55 (IQR: 40,0-85,0). Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu. Wszyscy chorzy otrzymywali również azatioprynę. W badaniu oceniano wpływ zastosowanej terapii na gojenie się śluzówki u chorych.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Remisję kliniczną (PCDAI≤10) uzyskano u 39 (69,6%) chorych, na leczenie nie odpowiedziało 17 (30,4%) dzieci. W ocenie histologicznej zastosowano punktowy system oceny stanu 5 odcinków jelita: jelita krętego, prawostronnej i lewostronnej okrężnicy, okrężnicy poprzecznej i odbytnicy. Wynik 0 oznaczał brak zmian, 1 – minimalny stan zapalny, 2 – aktywny stan zapalny, 3 – poważny stan zapalny, owrzodzenie. Po zakończeniu leczenia, 9 chorych spośród 56 pacjentów miało wynik 0 w kontrolnej endoskopii, w porównaniu do 3 chorych z takim wynikiem na początku badania (co wskazuje na gojenie się śluzówki u leczonych chorych).</p> <table border="1" data-bbox="389 408 2033 627"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">Infliksymab; N=56</th> <th rowspan="2">Wartość p</th> </tr> <tr> <th>Wartość początkowa</th> <th>10 tydzień</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">mediana [IQR]</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">PCDAI</td> <td>55 [40,0–85,0]</td> <td>7,5 [2,5–40,0]</td> <td><0,005</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Badania endoskopowe oceniające gojenie się śluzówki</td> <td>Wynik w skali SES-CD</td> <td>10,0 [0,0–32,0]</td> <td>5,0 [0,0–23,0]</td> <td><0,005</td> </tr> <tr> <td>Wynik oceny histologicznej</td> <td>5,5 [0,0–10,0]</td> <td>4,0 [0,0–12,0]</td> <td>0,63</td> </tr> </tbody> </table> <p>IQR-zakres międzykwartyłowy. SES-CD - ang. <i>simple endoscopic score for Crohn disease</i>.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano.</p> | Punkt końcowy | | Infliksymab; N=56 | | Wartość p | Wartość początkowa | 10 tydzień | | | mediana [IQR] | | | PCDAI | | 55 [40,0–85,0] | 7,5 [2,5–40,0] | <0,005 | Badania endoskopowe oceniające gojenie się śluzówki | Wynik w skali SES-CD | 10,0 [0,0–32,0] | 5,0 [0,0–23,0] | <0,005 | Wynik oceny histologicznej | 5,5 [0,0–10,0] | 4,0 [0,0–12,0] | 0,63 |
|---|---|--------------------|----------------|-------------------|--|-----------|--------------------|------------|--|--|---------------|--|--|-------|--|----------------|----------------|--------|---|----------------------|-----------------|----------------|--------|----------------------------|----------------|----------------|------|
| Punkt końcowy | | | | Infliksymab; N=56 | | | Wartość p | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Wartość początkowa | 10 tydzień | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | mediana [IQR] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCDAI | | 55 [40,0–85,0] | 7,5 [2,5–40,0] | <0,005 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Badania endoskopowe oceniające gojenie się śluzówki | Wynik w skali SES-CD | 10,0 [0,0–32,0] | 5,0 [0,0–23,0] | <0,005 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Wynik oceny histologicznej | 5,5 [0,0–10,0] | 4,0 [0,0–12,0] | 0,63 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Terapia infliksymabem prowadzi do gojenia się śluzówki u pacjentów pediatrycznych z chorobą Crohna, jednak proces ten nie jest jednoznacznie związany z histologicznymi wynikami oceniającymi zahamowanie stanu zapalnego.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Hyams i wsp. 2000 [51]</p> | <p>Do retrospektywnego badania włączono 19 chorych pediatrycznych (średnia wieku 14,4; zakres: 9-19 lat) z wartością PCDAI > 30. Pacjenci otrzymywali od jednego do 3 podań infliksymabu w dawce 5mg/kg. Wszyscy chorzy otrzymywali również kortykosteroidy, 14 pacjentów azatioprynę lub 6-merkaptopurynę,</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Po 4 tygodniach, poprawę w zakresie objawów choroby raportowaną jako ocena lekarza prowadzącego wykazano u wszystkich chorych. U 9 chorych nie raportowano objawów choroby, u 10 chorych objawy były łagodne. Średnia±SD wartość wskaźnika PCDAI zmniejszyła się z 42,1±13,7 do 10,0±5,6 po 4 tygodniach (p<0,0001). Po 12 tygodniach, u 4 chorych nie raportowano objawów choroby (jeden z tych pacjentów otrzymał ponowną infuzję leku), u pozostałych chorych nastąpiło pogorszenie, pomimo otrzymania ponownej dawki leku. W 12. tygodniu, średnia wartość wskaźnika PCDAI wynosiła 26,8±16,4 (p<0,01) względem wartości początkowej. U 3 chorych wystąpiła konieczność zabiegu chirurgicznego. Dobowa dawka prednizonu wynosiła w okresie początkowym, po 4 i 12 tygodniach odpowiednio: 28±14; 20±12; 8±12 mg – istotność statystyczną raportowano po 12 tygodniach (względem wartości początkowej). U 9 chorych zaprzestano stosowania prednizonu po 12 tygodniach leczenia.</p> <p>Podczas dodatkowego okresu leczenia i obserwacji – średnia 5,5 miesięcy (zakres: 3-9 miesięcy), w którym 5 chorych otrzymało 10 infuzji leku, u wszystkich chorych raportowano poprawę kliniczną. Według oceny lekarza, brak objawów raportowano u 3 chorych, łagodną chorobę u 9 pacjentów, umiarkowaną u 4 chorych, zabieg chirurgiczny przeprowadzono u 3 pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano u 3 chorych. U jednego chorego wystąpiły duszności podczas jednego podania, u drugiego rozproszony rumień i łagodne duszności podczas jednej infuzji, u trzeciego rozproszony rumień, obrzęk twarzy i duszności podczas jednej infuzji.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność krótkotrwałego leczenia infliksymabem w populacji pediatrycznej, jednak u części chorych bez kontynuacji terapii następuje nawrót objawów choroby.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Tursi i wsp. 2010 [52]</p> | <p>Do retrospektywnego badania włączono 39 dorosłych chorych z średnią wartością CDAI=295 punktów (zakres: 258-346). Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną i podtrzymującą. Wszyscy chorzy otrzymywali również doustne immunomodulatory (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Remisję choroby odnotowano u 33/39 (84,61%) pacjentów z chorobą Crohna leczonych infliksymabem przez średni okres czasu wynoszący 28 miesięcy (zakres: 12–44 miesięcy). Nawrót choroby wystąpił u dwóch pacjentów z chorobą Crohna po 14. i 18. miesiącach leczenia. Również dwóch pacjentów z chorobą Crohna utraciło odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 16. i 20. miesięcy. Jeden pacjent ze zwięzieniem jelita krętego nie uzyskał poprawy i po 6 tygodniach leczenia musiał zostać poddany operacji. W trakcie trwania badania u pacjentów z chorobą Crohna przyjmujących infliksymab, obserwowano istotne statystycznie (p<0,005) zmniejszenie nasilenia choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI oraz istotną statystycznie (p<0,005) poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ. Początkowa średnia wartość wskaźnika CDAI wynosiła 295 (zakres:258-346 punktów), końcowa 136 (zakres: 98-136).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u trzech pacjentów (7,69%) z chorobą Crohna. U dwóch pacjentów wystąpiły łagodne zdarzenia niepożądane – ból głowy i senność, natomiast poważne zdarzenia niepożądane raportowano u jednego pacjenta (2,56%) – cholestaza.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| WNIOSKI | Wyniki badania potwierdzają długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliksymabu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Crohna. |
| Gouldthorpe i wsp. 2013 [53] | <p>Do retrospektywnego badania włączono 71 pediatrycznych chorych, u 55,9% z nich wartość PCDAI wynosiła przed leczeniem ≥ 40, natomiast u 44,1% wartość PCDAI wynosiła 30-37,5 punktów. Pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła: 1,54 roku (zakres: 0,29-5,75). Chorzy otrzymywali również immunomodulatory i kortykosteroidy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Spośród 71 chorych, 20 pacjentów utraciło początkową odpowiedź na leczenie (raportowano u nich pogorszenie choroby), co prowadziło do zaprzestania terapii. U 56 chorych u których możliwa była ocena przed rozpoczęciem terapii podtrzymującej, w 10. tygodniu, po podaniu indukcyjnej dawki infliksymabu, 80,4% chorych było w stanie remisji (PCDAI≤ 10), u pozostałych 10 chorych choroba była łagodna (PCDAI> 10 i < 30), jeden chory miał średnie nasilenie choroby (PCDAI≥ 30). Wszyscy odpowiedzieli na leczenie (redukcja wartości PCDAI o $\geq 12,5$ punktów). W okresie pomiędzy 34-130 tygodniem, 80%-89% chorych leczonych w ramach podtrzymania infliksymabem było w stanie remisji. W 154. tygodniu 8 z 12 leczonych nadal pacjentów było w stanie remisji, w 178. tygodniu 3 z 5 leczonych nadal pacjentów było w stanie remisji.</p> <p>W momencie rozpoczęcia leczenia infliksymabem 13 (18%) chorych przyjmowało kortykosteroidy, u 10 chorych zaprzestano stosowania kortykosteroidów, u pozostałych znacząco zredukowano ich dawkę. Zastosowana terapia podtrzymująca prowadziła też do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) poprawy względem wartości początkowych w zakresie wzrostu masy i wysokości ciała.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 15 chorych raportowano 19 zdarzeń niepożądanych. U 6 chorych konieczne było przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. U 6 chorych wystąpiły infekcje.</p> |
| WNIOSKI | W długoterminowej ocenie efektywności infliksymabu potwierdzono, że jest on skuteczny i bezpieczny u pediatrycznych chorych, opornych na standardowe leczenie. |
| Jung i wsp. 2015 [54] | <p>Do retrospektywnego badania włączono 59 dorosłych chorych z wartością CDAI wynoszącą ≥ 220, 32 chorych rozpoczęło terapię lekiem biopodobnym (CT-P13 – Remsima®), natomiast 27 chorych zmieniło leczenie na CT-P13 ze stosowanego wcześniej leczenia anty-TNF. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną i podtrzymującą. Chorzy otrzymywali również 5-aminosalicylaty, antybiotyki, kortykosteroidy, azatioprynę.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Chorzy rozpoczynający leczenie: wszyscy chorzy rozpoczynający leczenie infliksymabem (N=32) otrzymali 3 dawki terapii indukcyjnej, 68,8% otrzymało 6 lub więcej infuzji, a 25% 9 lub więcej infuzji. U jednego chorego z przetokami okołoodbytniczymi obserwowano zamknięcie wszystkich przetok. Odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 70 punktów wyjściowej wartości CDAI i $\geq 25\%$ redukcja ogólnego wyniku CDAI, u chorych z przetokami spadek o $\geq 50\%$ liczby lub rozmiaru przetok) raportowano u odpowiednio: 90,6%; 95,5% i 87,5% chorych w 8., 30. i 54 tygodniu, remisję choroby (wartość wskaźnika CDAI< 150, u pacjentów z przetokami całkowite zamknięcie wszystkich przetok) raportowano u odpowiednio: 84,4%; 77,3% i 75,0% chorych w 8., 30. i 54 tygodniu. Raportowano też istotny statystycznie spadek średniej wartości wskaźnika CDAI z początkowych 266 ± 50 do 127 ± 46 i 109 ± 61, po odpowiednio 2 i 6 tygodniach badania. Podobnie, obserwowano istotny statystycznie spadek względem wartości początkowej stężenia białka C-reaktywnego (CRP).</p> <p>Spośród 27 chorych, u których zmieniono terapię na lek biopodobny, u 25 (92,6%) utrzymano wcześniejszą skuteczność leczenia.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U chorych nie raportowano zdarzeń niepożądanych podczas terapii.</p> |
| WNIOSKI | Wyniki badania potwierdzają skuteczność leczenia indukcyjnego i podtrzymującego infliksymabem dorosłych chorych z średnią do średnio ciężkiej postacią choroby Crohna. |
| SZERSZA POPULACJA – OBEJMUJĄCA RÓWNIEŻ PEWIEN ODSETEK PACJENTÓW Z WARTOŚCIĄ WSKAŹNIKA CDAI< 220 LUB WARTOŚCIĄ WSKAŹNIKA PCDAI< 31) | |
| Badania prospektywne eksperymentalne | |
| Sieczkowska i wsp. 2016 [55] | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 32 pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię. Do badania zakwalifikowano chorych z średnią\pmSD wartością PCDAI wynoszącą 49 ± 12 punktów (zakres: 15-65). Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną, a następnie co najmniej dwa podania leku w ramach podtrzymania. Chorzy otrzymywali dodatkowo kwas 5-aminosalicylowy, azatioprynę lub metotreksat.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pod koniec okresu obserwacji, 20 pacjentów kontynuowało terapię infliksymabem, u 16 z nich (80%) raportowano remisję choroby (wartość PCDAI< 10), oznacza to, że 20 z analizowanych początkowo 32 chorych (63%) było w stanie remisji w średnim okresie obserwacji wynoszącym $8 \pm 2,6$ miesiąca (zakres: 2-11 miesięcy). Średnia wartość wskaźnika PCDAI wynosząca początkowo 49 ± 12 punktów (zakres: 15-65) uległa redukcji do wartości $6,6 \pm 8,6$ punktów (5,0-30) na końcu okresu obserwacji. Raportowano też spadek średniej wartości CRP z $1,6 \pm 1,9$ mg/dl do $0,55 \pm 0,77$ na końcu okresu obserwacji.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 7 chorych wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych, u 3 chorych zwięźnienie/ropień, wirusowa biegunka i nudności/bóle głowy były obserwowane u 2 pacjentów każde, natomiast reakcja na wlew (prowadząca do przerwania leczenia), łojotok, krwawienie z nosa, zapalenie spojówek, zapalenie płuc i usunięcie jajnika raportowano u jednego chorego każde.</p> |
| WNIOSKI | Profil bezpieczeństwa leczenia infliksymabem w populacji pediatrycznej był korzystny, a skuteczność leczenia wysoka. |

14.6. Analiza wyników i wniosków z badania RCT nie zakwalifikowanego do głównej części analizy i badań o niższej wiarygodności



| | |
|---|---|
| <p>Kim i wsp. 2011 [56]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 11 pacjentów pediatrycznych w średnim wieku 13,6±1,7 lat (w momencie diagnozy) z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię. Do badania zakwalifikowano chorych z średnią±SD wartością PCDAI wynoszącą 32,7±16,8 punktów przed pierwszą infuzją leku. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6, w ramach indukcji, następnie infliksymab co 8 tygodni do 10 miesięcy w ramach podtrzymania. Leczenie dodatkowe obejmowało: kortykosteroidy, azatioprynę, mesalaminę.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 8. tygodniu, remisję (wartość PCDAI<10) uzyskało 3 z 11 pacjentów, natomiast po 12 miesiącach remisję raportowano u 5/11 chorych. W 8. tygodniu i 12. miesiącu średni±SD przyrost masy ciała wynosił: 8,0 ± 7,3 i 9,4 ± 7,1 kg, natomiast wartość wskaźnika PCDAI wynosiła: 14,3 ± 11,7 i 12,7 ± 10,1. Po roku terapii u 3/6 chorych nastąpiło całkowite zamknięcie przetok obecnych na początku badania.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Raportowano 2 przypadki jadłowstrętu oraz po 1. przypadku duszności i leukopenii.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii infliksymabem w populacji pediatrycznej z chorobą Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię.</p> |
| <p>Szabo i wsp. 2014 [57]</p> | <p>Celem prospektywnego badania była ocena wpływu rocznego leczenia infliksymabem na jakość życia pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego Crohna. Do badania włączono 51 pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego Crohna o średnim do ciężkiego nasileniu [mediana wartości wskaźnika PCDAI wynosiła 35,0 punktów (IQR: 25-40,6)], niereagujących na leczenie konwencjonalne. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni przez okres jednego roku. Leczenie dodatkowe obejmowało kortykosteroidy, azatioprynę, kwas aminosalicylowy, antybiotyki.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie obserwowano istotną statystycznie ($p<0,001$) poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IMPACT-III względem wartości początkowych (mediana wyniku w 0. tygodniu wynosiła 115; w 54. tygodniu wynosiła 141,5), jak również istotne statystycznie ($p<0,001$) zmniejszenie nasilenia choroby oceniane za pomocą wskaźnika PCDAI względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. W 6., 30. i 53. tygodniu odpowiednio u 58,8%, 65,1% i 61,9% pacjentów stwierdzono remisję choroby (remisja definiowana jako uzyskanie wyniku w skali PCDAI<12,5 punktu). Raportowano również istotną statystycznie ($p<0,001$) poprawę parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych ocenianych względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Leczenie infliksymabem prowadzi do uzyskania korzystnych efektów klinicznych i poprawy jakości życia (co potwierdza obserwowany wzrost wyniku uzyskanego podczas oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza IMPACT III) oraz powoduje zmniejszenie nasilenia choroby (co potwierdza redukcja wyniku uzyskanego podczas oceny nasilenia choroby za pomocą wskaźnika PCDAI).</p> |
| <p>Richmond i wsp. 2018 [58]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 29 pediatrycznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Do badania zakwalifikowano chorych, u których mediana (IQR) wartości wskaźnika PCDAI wynosiła 27,5 punktów (7,5-55). U 22 chorych raportowano aktywną chorobę z manifestacją jelitową, u 4 pacjentów występowały zmiany okołodobytnicze. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6, w ramach indukcji. Leczenie dodatkowe obejmowało: immunomodulatory, kortykosteroidy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Zastosowane leczenie prowadziło do spadku wartości wskaźnika PCDAI w 12. tygodniu badania: początkowa mediana (IQR) wynosiła 27, 5 punktów (7,5-55) u 29 chorych, w 12. tygodniu u 21 chorych mediana PCDAI wynosiła 5 punktów (0-20); $p=0,002$. Remisję raportowano u 28% chorych w momencie rozpoczęcia badania i u 67% po 12 tygodniach; $p=0,002$. Początkowo odpowiednio: 31%, 28% i 13% chorych raportowało łagodne, średnio ciężkie i ciężkie nasilenie choroby, po 12. tygodniach odsetki te wynosiły: 28%, 0% i 1%.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Podczas badania raportowano jedno zdarzenie niepożądane – ostrą reakcję na wlew.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność leczenia infliksymabem i dobry profil bezpieczeństwa terapii w populacji pediatrycznej.</p> |
| <p>Keil i wsp. 2016 [59]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 30 dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię. Do badania zakwalifikowano chorych u których mediana (zakres) wartości wskaźnika CDAI wynosiła 186 punktów (0,0-345,0) u mężczyzn i 283 punktów (0,0-400,0) u kobiet. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6, w ramach indukcji, następnie infliksymab w 14. tygodniu. Leczenie dodatkowe obejmowało: kortykosteroidy, azatioprynę, aminosalicylaty.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 14. tygodniu, u 15 chorych (50%) wystąpiła remisja choroby (wartość wskaźnika CDAI<150), u pozostałych 50% pacjentów raportowano odpowiedź na leczenie (redukcja wartości wskaźnik CDAI o ≥ 70 punktów). Zarówno w grupie kobiet jak mężczyzn obserwowano istotny statystycznie spadek wartości wskaźnika CDAI w 14. tygodniu – u mężczyzn z 186 do 74 punktów ($p=0,012$); u kobiet z 283 do 100,5 punktów ($p=0,001$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W zbiorczej populacji pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego raportowano 4 zdarzenia niepożądane podczas terapii.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność leczenia infliksymabem, w populacji chorych nieodpowiadających na konwencjonalną terapię.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Griffin i wsp. 2015 [60]/Stein i wsp. 2016 [61]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 90 pediatrycznych i dorosłych (wiek 5-21 lat) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, z których 12-miesięczny okres trwania badania ukończyło 76 chorych. Średnia do ciężkiej choroby Crohna (PCDAI>30) rozpoznana została u 50% chorych na początku badania. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6, w ramach indukcji, następnie terapię podtrzymującą. Leczenie dodatkowe obejmowało: kortykosteroidy, aminosalicylaty, merkaptopurynę, azatioprynę, metotreksat. W referencji [60] oceniano wpływ terapii na parametry wzrostu u 74 chorych dla których dostępne były pełne dane, w referencji [61] czynniki wpływające na długotrwałe utrzymanie odpowiedzi u analizowanych chorych (N=77).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Po 6 miesiącach terapię kontynuowało 69 z 77 (90%) chorych, po 12 miesiącach 60 z 77 pacjentów (78%). U chorych kontynuujących terapię w 12. miesiącu, remisję (PCDAI<10) raportowano u 46 z 60 pacjentów (73%) [61]. W momencie rozpoczęcia badania 50% chorych charakteryzowało się średnio ciężkim do ciężkiego nasileniem choroby (PCDAI>30), po 10 tygodniach odsetek chorych z wartością wskaźnika PCDAI>10 wynosił 6% i utrzymywał się na podobnym poziomie do 12. miesiąca (p<0,001). Raportowano też istotny statystycznie spadek stężenia białka C-reaktywnego, od 10. tygodnia do 12. miesiąca. Początkowo 24 chorych (32%) stosowało kortykosteroidy na początku badania, po 12. miesiącach terapii kortykosteroidy stosowano tylko 5 chorych (7%). Stosowane leczenie prowadziło również do poprawy parametrów wzrostu chorych [60].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>W badaniu potwierdzono skuteczność długoterminowego leczenia infliksymabem u pediatrycznych chorych, dodatkowo wykazano korzystny wpływ leczenia infliksymabem na parametry wzrostu, szczególnie u młodszych chorych będących w fazie wzrostu.</p> |
| <p>Ardizzone i wsp. 2002 [62]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 63 dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię. Do badania zakwalifikowano chorych u których średnia±SD wartość wskaźnika CDAI wynosiła 204,4±69,2 punkty. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6, w ramach indukcji. Leczenie dodatkowe obejmowało: kortykosteroidy, azatioprynę, aminosalicylaty, 6-merkaptopurynę, sulfasalazynę, antybiotyki. Poniżej podano tylko wyniki dla pacjentów z manifestacją jelitową choroby (N=31), ponieważ w grupie chorych z przetokami u ponad 70% chorych występowały przetoki około odbytnicze, nie stanowiące przedmiotu niniejszej analizy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W populacji ITT (wszyscy włączeni pacjenci), remisja choroby (wartość CDAI≤150), wystąpiła u odpowiednio: 31,3%; 54,8% i 71,9% chorych w 2., 6. i 10. tygodniu leczenia. Odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥70 punktów wyjściowej wartości CDAI), raportowano u odpowiednio: 45,2%; 64,5% i 80,6% chorych w 2., 6. i 10. tygodniu leczenia. Raportowano też istotną statystycznie redukcję wartości wskaźnika CDAI i stężenia białka C-reaktywnego w 10. tygodniu badania. Początkowo 19 chorych przyjmowało kortykosteroidy, w 10. tygodniu ich stosowanie przerwało 14/19 chorych (74%).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano u 10 chorych (15,9%). Siedmiu chorych przerwało leczenie, m. in. z powodu poważnych reakcji na wlew (N=2), u 3 chorych z powodu zaburzeń pracy wątroby lub wystąpienia ropni.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Infliksymab stosowany w ramach terapii indukcyjnej jest skuteczny w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna oporną na konwencjonalne leczenie.</p> |
| <p>Rispo i wsp. 2005 [63]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 30 dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię i objawami pozajelitowymi. Do badania zakwalifikowano chorych, u których mediana wskaźnika nasilenia choroby CDAI wynosiła 330 punktów (zakres: 180-410). Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6, w ramach indukcji, istniała możliwość kolejnego podania w przypadku pogorszenia choroby. Leczenie dodatkowe obejmowało kortykosteroidy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W 10. tygodniu u wszystkich chorych raportowano poprawę w zakresie objawów pozajelitowych choroby oraz spadek wartości wskaźnika CDAI z początkowych 300 do 140 punktów. U wszystkich chorych zaprzestano również terapię kortykosteroidami. U 4 chorych z objawami skórnymi choroby i u 3 z objawami ze strony oczu, nastąpiło całkowite ustąpienie objawów choroby. Nawrót choroby obserwowano u 10 z 15 chorych (66%) wobec których konieczne było ponowne zastosowanie leku.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U jednego chorego wystąpiły poważne działania niepożądane w postaci skurczu krtani, nadciśnienia i wysypki skórnej.</p> |
| | <p>Wyniki badania wskazują na skuteczność leczenia infliksymabem objawów pozajelitowych choroby Crohna, jednak nawrót jest często obserwowany i wymaga ponownego wprowadzenia terapii infliksymabem.</p> |

14.6. Analiza wyników i wniosków z badania RCT nie zakwalifikowanego do głównej części analizy i badań o niższej wiarygodności



| | |
|---|--|
| <p>Olbjørn i wsp. 2014 [64]</p> | <p>Celem badania była ocena skuteczności wczesnego wdrożenia leczenia infliksymabem. W prospektywnym badaniu uczestniczyło 18 pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalną terapię, u których mediana wartości wskaźnika PCDAI wynosiła 25 punktów (zakres: 2-50). Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Leczenie dodatkowe obejmowało kortykosteroidy, azatioprynę. W badaniu analizowano również chorych nie otrzymujących leczenia infliksymabem, wyniki dla tej grupy nie zostały opisane w analizie klinicznej.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia infliksymabem wynosiła 2 miesiące (zakres: 0,5-6 miesięcy). Zastosowanie infliksymabu prowadziło do uzyskania remisji choroby (PCDAI<10 punktów) u 15 (83%) chorych po 6 tygodniach. Odpowiedź na leczenie została utrzymana u wszystkich chorych przez 2 lata okresu obserwacji. Raportowano spadek mediany wartości wskaźnika PCDAI z początkowych 25 punktów (zakres: 2-50) do 5 punktów (zakres: 0-25) w analizowanym okresie obserwacji. Zastosowane leczenie prowadziło również do poprawy rozwoju w okresie pokwitania i wzrostu pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Obserwowano jeden przypadek nadwrażliwości podczas podania leku.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania wskazują, że szybkie wprowadzenie leczenia infliksymabem u pacjentów z chorobą Crohna prowadzi do uzyskania wysokiej skuteczności leczenia.</p> |
| <p>Hyams i wsp. 2009 [65]</p> | <p>Celem przeprowadzonego badania była ocena długoterminowych efektów klinicznych stosowania infliksymabu u pacjentów pediatrycznych z chorobą Crohna. Do badania włączono 202 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w wieku <16 lat, którzy otrzymali następnie leczenie infliksymabem. Leczenie podtrzymujące infliksymabem otrzymywało łącznie 158 pacjentów, w tym 128 chorych poddanych było obserwacji przez co najmniej 1 rok. Średnia±SD wartość wskaźnika PCDAI wynosiła 35±16. Terapia dodatkowa obejmowała kortykosteroidy i immunomodulatory. W badaniu analizowano również chorych nie otrzymujących leczenia infliksymabem, wyniki dla tej grupy nie zostały opisane w analizie klinicznej.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Podczas pierwszego roku terapii podtrzymującej 64% (78/121) chorych utrzymało odpowiedź na leczenie (brak objawów lub łagodne objawy w ocenie lekarza prowadzącego w 1., 2. lub 3. roku terapii, bez stosowania kortykosteroidów lub konieczności operacji), a 26% utrzymało remisję choroby (brak objawów w ocenie lekarza prowadzącego w 1., 2. lub 3. roku terapii, bez stosowania kortykosteroidów lub konieczności operacji). W drugim roku terapii odpowiednio 70% (50/71) chorych i 44% uzyskało odpowiedź na leczenie i remisję. W trzecim roku terapii, odpowiednio 83% (30/36) i 33% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie i remisję. Wśród 128 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące infliksymabem i objęci byli okresem obserwacji wynoszącym 1 rok, w momencie rozpoczęcia leczenia infliksymabem, 52% pacjentów stosowało kortykosteroidy, a 90% pacjentów immunomodulatory. W okresie obserwacji 1-3 lat, 10% pacjentów równocześnie z infliksymabem stosowało kortykosteroidy. Nieaktywną postać choroby, niewymagającą dodatkowego stosowania kortykosteroidami lub przeprowadzenia operacji obserwowano w przypadku 26%, 44% i 33% pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące infliksymabem odpowiednio przez: 0-1, 1-2 i 2-3 lata.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Podczas leczenia infliksymabem odnotowano jeden przypadek infekcji wirusem ospy wietrznej, jeden przypadek nowotworu oraz 1 przypadek zgonu (pacjent cierpiał z powodu arytmii jeszcze przed zdiagnozowaniem choroby Crohna).</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Przeprowadzone badanie wskazuje, że leczenie podtrzymujące infliksymabem jest skuteczne u pediatrycznych pacjentów z chorobą Crohna i wiąże się z możliwością zaprzestania stosowania kortykosteroidów w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.</p> |
| <p>Schnitzler i wsp. 2009 [66]</p> | <p>Celem prospektywnego badania była ocena długoterminowej skuteczności klinicznej infliksymabu u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których mediana wartości wskaźnika CDAI wynosiła 253 punkty (IQR: 175-336). Do analizy włączono 614 pacjentów leczonych infliksymabem w ramach terapii podtrzymującej lub epizodycznej. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 55 miesięcy. Leczenie dodatkowe obejmowało: steroidy, azatioprynę, kwas aminosalicylowy, 6-merkaptopurynę, metotreksat.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Początkowo na leczenie nie odpowiedziało 0,9% pacjentów. Utrzymanie korzystnych efektów leczenia obserwowano w 347/547 (63,4%) pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące infliksymabem. Przerwanie leczenia z powodu utraty odpowiedzi na leczenie odnotowano w przypadku 21,6% pacjentów. Konieczność hospitalizacji bądź zabiegu operacyjnego występowała częściej u pacjentów przyjmujących leczenie epizodyczne niż leczenie podtrzymujące infliksymabem. Podobnie, przerwanie leczenia kortykosteroidami raportowano u większego odsetka pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące niż w grupie otrzymującej leczenie epizodyczne.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych obserwowano w przypadku 12,8% pacjentów.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Przeprowadzone badanie wskazuje, że leczenie podtrzymujące infliksymabem jest bardzo skuteczne i pozwala na utrzymanie poprawy klinicznej w okresie obserwacji, którego mediana wynosi prawie 5 lat, jak również wiąże się ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa konieczności hospitalizacji jak i interwencji chirurgicznej.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Tiemi i wsp. 2010 [67]</p> | <p>W prospektywnym badaniu uczestniczyło 14 pediatrycznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na leczenie konwencjonalne. Do badania zakwalifikowano chorych, u których średnia±SD wartość wskaźnika nasilenia choroby PCDAI wynosiła 31,9±13,4. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną – 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu: 0, 2 i 6, w ramach indukcyjnej oraz 2 dawki w ramach podtrzymania – w 14. i 22. tygodniu. Leczenie dodatkowe obejmowało: kortykosteroidy, mesalazynę, azatioprynę.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Podczas leczenia obserwowano istotny statystycznie spadek średniej±SD wartości wskaźnika PCDAI: z początkowej 31,9±13,4 do 18,5±14,3 punktów w 2. tygodniu (p=0,017); 13,3±12,2 punktów w 6. tygodniu (p=0,003); 8,9±11,1 punktów w 14. tygodniu (p<0,001) i 6,4±8,9 punktów w 22. tygodniu (p<0,001). W 22. tygodniu 11 z 14 chorych (78,6%) nie wykazywało objawów aktywnej choroby (PCDAI≤10). Wyniki dotyczące redukcji stosowania kortykosteroidów podano dla łącznej populacji chorych z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=21). Do 22 tygodnia leczenia u 6 z 15 chorych (40%) całkowicie zaprzestano leczenia kortykosteroidami, natomiast u wszystkich chorych nastąpiło co najmniej zmniejszenie dobowej dawki kortykosteroidów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność leczenia infliksymabem stosowanym do 22 tygodnia terapii.</p> |
| <p>Badania retrospektywne</p> | |
| <p>Choi i wsp. 2016 [68]</p> | <p>Do retrospektywnego badania włączono 317 dorosłych chorych z średnią±SD wartością wskaźnika CDAI wynoszącą 279,3±92,0. Pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną i podtrzymującą. Chorzy otrzymywali również 5-aminosalicylaty, antybiotyki, kortykosteroidy, azatioprynę. Ponieważ prawie 70% chorych z przetokami miało przetoki okołoodbytnicze, poniżej podano wyniki dla chorych z manifestacją jelitową choroby.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Odpowiedź na leczenie definiowano jako redukcję o ≥70 punktów wyjściowej wartości CDAI i ≥25% redukcję ogólnego wyniku CDAI; remisję jako wartość wskaźnika CDAI<150. W 2. tygodniu terapii, odpowiedź na leczenie i remisję obserwowano u odpowiednio 163 (71,8%) i 89 (39,2%) chorych, w 6. tygodniu terapii, odpowiedź na leczenie i remisję obserwowano u odpowiednio 177 (85,9%) i 110 (53,4%) chorych, w 14. tygodniu terapii, odpowiedź na leczenie i remisję obserwowano u odpowiednio 165 (89,2%) i 111 (60,0%) chorych, Wartość wskaźnika CDAI zmniejszyła się z początkowych 295±82,9 punktów do: 150,3±72,0; 132,1±70,2 oraz 134,1±84,1 punktów po odpowiednio 2, 6 i 14 tygodniach terapii. Spośród 165 chorych z częściową lub całkowitą odpowiedzią w 14. tygodniu, szacowany wskaźnik utrzymania odpowiedzi wynosił 96,2% w 30. tygodniu i 88,0% w 54. tygodniu. U chorych poddanych obserwacji przez 6 miesięcy lub dłużej, średnia wartość wskaźnika CDAI wynosiła 122,3±84,4 punktów, 60% chorych była w stanie remisji, a 29% miało łagodne nasilenie choroby.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Zdarzenia niepożądane podczas terapii wystąpiły u 12,3% chorych, u 5,4% były to reakcje na wlew, u 2,8% choroba posurowicza, u 3,5% infekcje. U 2 z 8 chorych nastąpiło zaostrzenie zapalenia wątroby typu B. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% chorych: u 2,2% były to poważne reakcje na wlew, u 0,6% reakcje przypominające chorobę posurowiczą, u 3,2% chorych ciężkie infekcje. Z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych terapię zakończyło 18 (5,7%) chorych – 7 przypadków poważnej reakcji na wlew, 2 przypadki choroby posurowiczej, 2 przypadki ropni brzusznych i 7 przypadków aktywnej postaci gruźlicy.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Skuteczność stosowania infliksymabu w terapii indukcyjnej jest wysoka i utrzymuje się podczas leczenia podtrzymującego, jednak należy monitorować pacjentów pod względem rzadkich, nietypowych zdarzeń niepożądanych, jak na przykład występowanie aktywnej gruźlicy u chorych leczonych infliksymabem.</p> |
| <p>Witthóft i wsp. 2005 [69]</p> | <p>Do retrospektywnego badania włączono 147 dorosłych chorych z wartością wskaźnika CDAI w zakresie >150 do <300. Mediana liczby infuzji infliksymabu na pacjenta wynosiła 2,9. Chorzy otrzymywali również 5-aminosalicylaty, kortykosteroidy, azatioprynę.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W wyniku stosowania infliksymabu u 47% chorych zaprzestano leczenia steroidami, a u 33% zredukowano ich dawkę. Skuteczność leczenia infliksymabem została oceniona przez lekarzy jako bardzo dobra lub dobra u odpowiednio 27% i 47% chorych, natomiast bezpieczeństwo stosowania leku jako bardzo dobre lub dobre u odpowiednio 50% i 38% chorych. Raportowano również spadek początkowo podniesionej wartości białka C-reaktywnego do poziomu prawidłowego, u chorych z aktywną chorobą.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p> |
| <p>WNIOSKI</p> | <p>Infliksymab prowadził do uzyskania znaczącej odpowiedzi u większości chorych z oporną na konwencjonalne leczenie chorobą Crohna oraz u chorych z przetokami.</p> |
| <p>Laharie i wsp. 2009 [70]</p> | <p>Do retrospektywnego badania włączono 61 dorosłych chorych z średnią±SD wartością wskaźnika CDAI wynoszącą 232±98. Do badania włączono chorych, którzy otrzymali leczenie indukcyjne i odpowiedzieli na leczenie, ale u których wystąpiło następnie pogorszenie choroby i w związku z tym otrzymali co najmniej jedno podanie infliksymabu po 14. tygodniu. Chorzy otrzymywali również kortykosteroidy, azatioprynę, 6-merkaptopurynę, metotreksat.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Spośród 61 analizowanych pacjentów, 80% uzyskało korzyść kliniczną (definiowaną jako spadek wartości CDAI > 100 punktów lub u chorych z przetokami spadek o ≥50% liczby przetok oraz brak nietolerancji leczenia w 4 tygodnie od podania) z ponownego zastosowania infliksymabu po terapii indukcyjnej. U 54 chorych z manifestacją jelitową raportowano istotny statystycznie spadek wartości wskaźnika CDAI: średnia±SD wynosiła 232±98 punktów przed podaniem leku i 109±98 punktów po 4 tygodniach (p<0,0001) oraz spadek stężenia CRP: z 21±32 mg/l do 7±15 mg/l (p<0,005).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Podczas ponownego podawania infliksymabu raportowano wystąpienie 2 przypadków poważnych infekcji.</p> |

14.6. Analiza wyników i wniosków z badania RCT nie zakwalifikowanego do głównej części analizy i badań o niższej wiarygodności

| | |
|----------------------------------|---|
| | U pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem, podanie leku po wystąpieniu pogorszenia choroby powinno nastąpić nie później niż do 50 tygodni od indukcji. |
| Lionetti i wsp. 2003 [71] | Do retrospektywnego badania włączono 22 pediatrycznych chorych z średnią±SD wartością wskaźnika PCDAI wynoszącą 41,2±21 punktów. Do badania włączono chorych, którzy otrzymali od 1 do 8 infuzji infliksymabu. Okres obserwacji wyniósł od 18 tygodni do 2,5 lat. Chorzy otrzymywali również kortykosteroidy, azatioprynę, 6-merkaptopurynę, metotreksat, antybiotyki, kwas 5-aminosalicylowy. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Średnia wartość wskaźnika PCDAI uległa istotnej statystycznie redukcji z początkowych 41,2±21 punktów do 16,2±15 punktów po 2-4 tygodniach ($p<0,01$) i 13,8±12 punktów po 8-10 tygodniach ($p<0,01$). U chorych z przetokami całkowitą odpowiedź raportowano po 18 tygodniach u 54% chorych. Wyższą skuteczność leczenia obserwowano u chorych, u których rozpoczęcie leczenia nastąpiło w ciągu pierwszego roku od rozpoznania niż u pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U 2 chorych raportowano zdarzenia niepożądane towarzyszące podaniu leku – wysypkę i poważne duszności u jednego oraz wysypkę, skrócenie oddechu i niedociśnienie u drugiego. U jednego pacjenta raportowano też ból w klatce piersiowej i ból głowy. |
| WNIOSKI | Infliksymab wykazuje wysoką efektywność u pacjentów pediatrycznych, większe korzyści z leczenia odnoszą pacjenci, u których leczenie wdrożono w pierwszym roku od diagnozy choroby, niż pacjenci, u których leczenie infliksymabem rozpoczęto w późniejszym okresie. |

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 42 opracowania (badania) wtórne dotyczące m.in. zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Odnaleziono:

- 18 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [162]–[179],
- 20 przeglądów systematycznych: [180]–[199],
- 4 raporty HTA: [200]–[203].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

Tabela 90. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|---|---|---|--|--|
| Przeglądy systematyczne z meta-analizą | | | | |
| Cholapranee i wsp. 2017 [162] | Cel opracowania: ocena efektywności klinicznej terapii biologicznych stosowanych w celu indukcji i podtrzymania | Przeszukane bazy: Medline oraz Embase, lata 1980-2015. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, dorośli pacjenci. | Do meta-analizy włączono 12 badań RCT, z których 2 dotyczyły indukcji w chorobie Crohna, a 4 podtrzymania w chorobie Crohna. Czas trwania okresu obserwacji wyniósł 6-12 tygodni w indukcji i 32-54 tygodni w podtrzymaniu. U pacjentów z chorobą Crohna terapia | W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|---|--|---|--|---|
| | <p>gojenia śluzówki u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> metotreksat, azatiopryna/6-merkaptopuryna, infliksymab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, golimumab, natalizumab.</p> | <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym: Rutgeerts 2006 (ACCENT I), infliksymab w połączeniu z azatiopryną: Lemann 2006, Colombel 2010 (SONIC) (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>anty-TNF była bardziej skuteczna od placebo w utrzymaniu gojenia się śluzówki: 29% vs 1%; OR=19,71 [95% CI: 3,51; 110,84].</p> <p>Wyniki analizy sieciowej wskazują, że infliksymab [OR = 17,98; CrI (przedział wiarygodności): 2,02-390,97; 99% prawdopodobieństwo przewagi], jak również infliksymab w połączeniu z azatiopryną [OR = 30,12; CrI: 2,45-734,77; 99% prawdopodobieństwo przewagi], jest bardziej skuteczny w utrzymaniu gojenia się śluzówki u pacjentów z chorobą Crohna w porównaniu do placebo.</p> <p>Leki z grupy inhibitorów TNF (w tym infliksymab) są skuteczne w leczeniu choroby Crohna prowadząc do gojenia się śluzówki pacjentów.</p> | <p>systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| <p>Mao i wsp. 2017 [163]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności klinicznej terapii biologicznych i immunosupresantów u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w aspekcie redukcji ryzyka hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Interwencje:</u> metotreksat, azatiopryna/6-merkaptopuryna, infliksymab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, golimumab, natalizumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Cochrane, w okresie od stycznia 1980 do maja 2016.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu: Rutgeerts 2004 (ACCENT I), Lichtenstein 2004 (ACCENT II – pacjenci z przetokami, głównie okołoodbytniczymi); (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano ogółem 5 badań: 4 dotyczące porównania inhibitorów TNF (w tym 2 dotyczące infliksymabu) oraz 1. immunomodulatora w leczeniu choroby Crohna. Wyniki meta-analizy wskazują, że terapia infliksymabem znacząco redukuje ryzyko hospitalizacji: OR=0,45 [95% CI: 0,32; 0,63] i zabiegów chirurgicznych: OR=0,26 [95% CI: 0,12; 0,62] w porównaniu do placebo.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej: w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji infliksymab był istotnie statystycznie lepszy od placebo i azatiopryny i tak samo skuteczny jak adalimumab; w zakresie redukcji ryzyka zabiegów chirurgicznych infliksymab był istotnie statystycznie lepszy od placebo, pozostałe porównania (adalimumab, vedolizumab, azatiopryna) nie wykazały istotności statystycznych.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| <p>Gisbert i wsp. 2016 [164]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena ryzyka nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia anty-TNF u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory TNF (w</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, do stycznia 2015.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania w których inhibitory TNF stosowano przez co najmniej 6 miesięcy i w których oceniano ryzyko nawrotu po zaprzestaniu terapii.</p> <p><u>Badania włączone:</u> celem opracowania nie była ocena skuteczności leczenia TNF, ale stan po zaprzestaniu ich stosowania, stąd włączone badania nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w</p> | <p>Do meta-analizy włączono 27 badań, w tym 21 dotyczących stosowania infliksymabu i 6 dotyczących stosowania infliksymabu/adalimumabu; 23 badania dotyczyły leczenia choroby Crohna, większość z badań była jednoramienna.</p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że ryzyko nawrotu choroby w okresie do 12 miesięcy, w zakresie 12-24 miesiące i powyżej 25 miesięcy od zaprzestania leczenia anty-TNF wynosi odpowiednio 38%; 40% i 49%. W ocenie ryzyka nawrotu w okresie 12-24 miesięcy od zakończenia leczenia anty-TNF nie wykazano różnic pomiędzy stosowanym leczeniem infliksymabem a adalimumabem. Ocena</p> | <p>W opracowaniu analizowano punkty końcowe, które nie oceniały skuteczności podczas leczenia infliksymabem, stąd badania te nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej.</p> |

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|--------------------------------------|--|--|---|---|
| | tym infliksymab). | bibliografii pozycji źródłowej). | ryzyka nawrotu w okresie powyżej 25 miesięcy od zaprzestania leczenia anty-TNF oparta została tylko o badania w których stosowano infliksymab. Większe ryzyko obserwowano u chorych z manifestacją jelitową niż u chorych z przetokami. Ponowne rozpoczęcie leczenia tym samym inhibitorem TNF prowadziło do uzyskania ponownej remisji w 80% przypadków. | |
| Kennedy i wsp. 2016 [165] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena ryzyka nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia anty-TNF u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory TNF (w tym infliksymab).</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, do 2015 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> prospektywne i retrospektywne badania, kontrolowane lub bez grupy kontrolnej.</p> <p><u>Badania włączone:</u> celem opracowania nie była ocena skuteczności leczenia TNF, ale stan po zaprzestaniu ich stosowania, stąd włączone badania nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Do meta-analizy włączono 16 badań bez grupy kontrolnej, w tym 12 dotyczących choroby Crohna i 4 dotyczące choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że ryzyko nawrotu choroby w okresie do 12 miesięcy od zakończenia leczenia anty-TNF wynosi 39%, natomiast u chorych leczonych terapią podtrzymującą ryzyko nawrotu choroby w okresie 24 miesięcy wynosi 53%. U pacjentów leczonych terapią podtrzymującą, ponowne rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF prowadziło do uzyskania ponownej remisji w 88% przypadków.</p> | <p>W opracowaniu analizowano punkty końcowe, które nie oceniały skuteczności podczas leczenia infliksymabem, stąd badania te nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej.</p> |
| Komaki i wsp. 2017 [166] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku biopodobnego CT-P13 (infliksymab), w leczeniu chorób zapalnych jelit.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobami zapalnymi jelit leczeni CT-P13.</p> <p><u>Interwencje:</u> CT-P13 (infliksymab).</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials do maja 2016 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oraz obserwacyjne.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Gecse 2016 [44], Jahnsen 2015 [283], Jung 2015 [54], Sieczkowska 2016 [55], Park 2015 [46], Keil 2016 [59] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 badań, w 7 z nich podano wyniki dla pacjentów z chorobą Crohna. Wyniki meta-analizy: wskaźnik odpowiedzi klinicznej w okresie 8-14 tygodni wynosił 0,79 [95% CI: 0,65; 0,88], w okresie 24-30 tygodni wynosił 0,77 [95% CI: 0,63; 0,86]. Wskaźnik remisji klinicznej w okresie 8-14 tygodni wynosił 0,66 [95% CI: 0,53; 0,77], w okresie 24-30 tygodni wynosił 0,60 [95% CI: 0,49; 0,70]. Wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych był niski podczas terapii infliksymabem i wynosił 0,08 [95% CI: 0,02; 0,26]. Wyniki meta-analizy potwierdzają wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu w postaci CT-P13 (lek biopodobny).</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Feng i wsp. 2017 [167] | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie terapii stosowanych w celu zapobiegania nawrotowi ocenianemu w badaniach endoskopowych, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zabiegu chirurgicznym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci po zabiegu chirurgicznym z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> mesalazyna, budesonid, ornidazol, infliksymab, adalimumab i inne.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu: Regueiro 2009 [351], Yoshida [205]2012 [205] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 14 badań zakwalifikowanych do przeglądu. Tylko dwie strategie leczenia były istotnie statystycznie skuteczniejsze od placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby Crohna ocenianemu w badaniach endoskopowych w ciągu 1. roku od zabiegu chirurgicznego – zastosowanie infliksymabu i adalimumabu.</p> | <p>W opracowaniu analizowano badania, które zostały wykluczone z niniejszej analizy klinicznej.</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|-----------------------------------|--|--|---|---|
| Rahimi i wsp. 2007 [168] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej inhibitorów TNF stosowanych w terapii indukcyjnej i podtrzymującej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory TNF (w tym infliksymab).</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Ovid, Scopus, lata 1996-2005.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania w których porównywano inhibitory TNF z placebo.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17] (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Do meta-analizy włączono 8 badań, w tym 2 badania dotyczące infliksymabu. W opracowaniu nie podano odrębnych wyników meta-analizy dla infliksymabu, jednak wyniki badania Targan 1997 [12] potwierdzają skuteczność infliksymabu w indukowaniu odpowiedzi na leczenie i remisji w okresie 2 i 4 tygodni od podania infliksymabu.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Mardini i wsp. 2014 [169] | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie terapii stosowanych w celu zapobiegania nawrotowi, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zabiegu chirurgicznym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci po zabiegu chirurgicznym z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Scopus, ScienceDirect do stycznia 2014.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu: Regueiro 2009 [351], Yoshida [205]2012 [205] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Do meta-analizy włączono 4 badania, w tym 3 badania dotyczące infliksymabu. Ryzyko względne nawrotu choroby Crohna oceniane w badaniach endoskopowych w grupie leczonej anti-TNF względem konwencjonalnego leczenia wyniosło 0,179 [95% CI: 0,084; 0,383; $p \leq 0,001$], natomiast ryzyko nawrotu klinicznego wyniosło 0,22 [95% CI: 0,354; 0,107].</p> <p>Wynik meta-analizy potwierdza, że stosowanie inhibitorów TNF (w tym infliksymabu) istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu klinicznego i nawrotu ocenianego w badaniach endoskopowych, w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami (azatiopryna, kwas 5-aminosalicylowy).</p> | <p>W opracowaniu analizowano badania, które zostały wykluczone z niniejszej analizy klinicznej.</p> |
| Jones i wsp. 2015 [170] | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności klinicznej inhibitorów TNF stosowanych w monoterapii względem inhibitorów TNF stosowanych wraz z immunomodulatorami w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory TNF (w tym infliksymab) oraz immunomodulatory.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Web of Science, lata 1980-2008.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> RCT, artykuły angielskojęzyczne, badania w których porównywano monoterapię inhibitorami TNF z terapią immunomodulacyjną.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I), Present 1999 [340], Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości okołoodbytniczymi), (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Do meta-analizy włączono 11 badań, w tym 5 badań dotyczących infliksymabu. Terapia łączona infliksymabem wraz z immunomodulatorami nie była bardziej skuteczna od monoterapii infliksymabem w indukcji 6-miesięcznej remisji (OR=1,73; 95% CI: 0,97; 3,07). Stosowanie infliksymabu w połączeniu z immunomodulatorami wiązało się jednak z rzadziej występującymi reakcjami na wlew (OR=0,46; 95% CI: 0,26; 0,79).</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Hazlewood i wsp. 2015 [171] | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności klinicznej terapii biologicznych i</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase oraz Cochrane Central database, w okresie do czerwca 2014 roku.</p> | <p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 39 badań, z czego 15 badań dotyczyło leczenia choroby Crohna inhibitorami TNF-α.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w</p> |

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|------------------------------|---|---|--|---|
| | <p>immunosupresantów stosowanych w celu indukcji i podtrzymania remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> metotreksat, azatiopryna/6-merkaptopuryna, infliksymab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, dorośli pacjenci.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I) (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że wszystkie stosowane terapie wykazywały większą skuteczność niż placebo w utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, z wyjątkiem terapii skojarzonej infliksymab + metotreksat. W porównaniu do azatiopryny/6-merkaptopuryny, zarówno adalimumab (OR=2,9; 95%CrI-przedział wiarygodności: 1,6; 5,1), infliksymab (OR=1,6; 95% CrI: 1,0; 2,5) jak i infliksymab + azatiopryna (OR=3,0; 95%CrI: 1,7; 5,5) wykazywały większą skuteczność w utrzymaniu remisji choroby. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, autorzy opracowania stwierdzili, że adalimumab oraz infliksymab w połączeniu z azatiopryną stanowią najbardziej skuteczne opcje terapeutyczne w indukcji i utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna. Terapie adalimumabem, infliksymabem oraz infliksymabem stosowanym z azatiopryną wykazywały ponad 98% prawdopodobieństwo większej skuteczności w porównaniu do stosowania azatiopryny/6-merkaptopuryny.</p> | <p>przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Singh i wsp. 2014 [172] | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności leków biologicznych stosowanych u pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia średnio ciężkim do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, wedolizumab, natalizumab, ustekinumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, od 1 stycznia 1985 do 30 września 2013.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące lek biologiczny z placebo lub z innym lekiem biologicznym u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia średnio ciężkim do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I) oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie efektywności leków biologicznych stosowanych u pacjentów z chorobą Crohna w stopniu nasilenia średnio ciężkim do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami z grupy anty-TNF. Do metaanalizy włączono 17 badań RCT, przy czym w ramach oceny indukcji remisji wykorzystano 11 badań RCT a w ramach oceny podtrzymania remisji – 9 badań RCT.</p> <p>Infliksymab okazał się najskuteczniejszym lekiem w indukowaniu remisji choroby (86%), a adalimumab w podtrzymywaniu remisji choroby (48%). Dla infliksymabu odsetek pacjentów z podtrzymaną remisją wyniósł 11% (nie podano okresów obserwacji).</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Stidham i wsp. 2014 [173] | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności klinicznej inhibitorów TNF-α w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed oraz Embase w okresie do 31 sierpnia 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT kontrolowane placebo dotyczące skuteczności inhibitorów TNF-α w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Targan 1997 [12], Hanauer 2002 (ACCENT I), (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Do metaanalizy sieciowej włączono 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących utrzymania remisji choroby podczas terapii infliksymabem, adalimumabem oraz certolizumabem. Autorzy opracowania wtórnego przeprowadzili porównanie wymienionych terapii w analizowanym wskazaniu za pomocą metaanalizy sieciowej z zastosowaniem modelu bayesowskiego, natomiast w celu porównania skuteczności klinicznej inhibitorów TNF-α względem placebo przeprowadzono tradycyjną metaanalizę.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z 1,86 razy większym prawdopodobieństwem utrzymania remisji choroby (95%CI: 1,21; 2,86), natomiast stosowanie adalimumabu w</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|--|--|---|--|---|
| | | | porównaniu do placebo wiąże się z 2,06 razy większym prawdopodobieństwem utrzymania remisji choroby (95%CI:1,50; 2,82). Przeprowadzona metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w zakresie utrzymania remisji choroby (adalimumab vs infliksymab: RR=1,42; 95%CrI: 0,17; 9,27 [173]; RR=1,88; 95%CrI - przedział wiarygodności: 0,31; 10,72). Prawdopodobieństwo uznania za najbardziej skuteczny lek stosowany w celu podtrzymania remisji wynosiło 61% w przypadku adalimumabu oraz 29% w przypadku infliksymabu. | |
| Peyrin-Biroulet i wsp. 2008 [174] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania terapii anti-TNF w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab, etanercept, onercpet, CDP571.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z grupą kontrolną placebo.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I), Present 1999 [340], Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości okołodobytniczymi), (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania terapii biologicznych (leki anti-TNF) w leczeniu choroby Crohna. W badaniu oceniano zarówno krótko jak i długoterminową indukcję remisji choroby a także podtrzymanie remisji u pacjentów, w okresie do 52 tygodni.</p> <p>Dla infliksymabu wykonano dwie subanalizy efektywności w podtrzymywaniu remisji w 20-30 tygodniu obserwacji oraz 48-52 tygodniu obserwacji. Średnia różnica względem placebo wyniosła 19% (95% CI 11%-27%, p<0,001).</p> <p>Do analizy bezpieczeństwa włączono 21 badań RCT, w których mediana okresu obserwacji wyniosła 24 tygodnie. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania zgonów oraz poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupami pacjentów stosujących leki anti-TNF a grupami przyjmującymi placebo.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Carla-Moreau i wsp. 2015 [175] | <p><u>Cel opracowania:</u> metaanaliza wyników badań dotyczących skuteczności leków anti-TNF w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Library (2013), MEDLINE (1966-2013), EMBASE (1980-2013).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne z grupą kontrolną, skupiające się na ocenie pooperacyjnych nawrotów choroby Crohna.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Regueiro 2009 [351], Yoshida 2012 [205] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie wyników badań dotyczących skuteczności leków anti-TNF w zapobieganiu pooperacyjnym nawrotom choroby u pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Do zasadniczej części analizy włączono 9 badań, z których 7 dotyczyło stosowania infliksymabu, jednak 5 spośród tych badań porównywało infliksymab z inną interwencją niż placebo. W 2 badaniach o łącznej liczbie pacjentów N=50 oceniano efektywność infliksymabu względem azatiopryny lub mesalaminy w leczeniu pooperacyjnych nawrotów choroby ocenianych endoskopowo – wykazano, że infliksymab wykazał lepszą skuteczność niż leki w grupach kontrolnych (OR=16,64; 95% CI:2,51;110,27; NNT=2,26).</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Ford i wsp. 2011 [176] | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności terapii biologicznych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, do grudnia 2010.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne z grupą kontrolną placebo, minimum 6-miesięczny okres obserwacji w badaniach dotyczących podtrzymania remisji.</p> | <p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie efektywności klinicznej terapii biologicznych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Do analizy włączono ogółem 27 badań. Badania dotyczące zapobiegania nawrotom choroby Crohna posiadały okresy obserwacji w zakresie</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w</p> |

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|---|--|---|--|---|
| | <p>wrzdziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab, natalizumab.</p> | <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I), Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości około odbytniczymi) oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>26-60 tygodni.</p> <p>Metaanaliza wyników dotyczących skuteczności infliksymabu w zapobieganiu nawrotom choroby Crohna wykazała istotną statystycznie przewagę leku nad placebo (RR=0,72 [0,63; 0,83]).</p> | <p>terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| <p>Kawalec i wsp. 2013 [177]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności i profilu bezpieczeństwa terapii biologicznych w leczeniu pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, www.clinicaltrials.gov, do listopada 2012.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne z grupą kontrolną, dorośli pacjenci.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I), Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości około odbytniczymi) oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa terapii biologicznych (infliksymabu, adalimumabu, certolizumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Crohna.</p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniło 19 badań klinicznych, 5 z nich dotyczyło porównania infliksymab vs placebo, 6 – porównania adalimumab vs placebo, 6 – porównania certolizumab vs placebo oraz 2 porównywały bezpośrednio infliksymab vs adalimumab. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że leki anti-TNF charakteryzują się wyższą efektywnością niż placebo w podtrzymywaniu remisji w 20-30. tygodniu obserwacji (RB=1,86, 95% CI: 1,61–2,15, p<0,00001) oraz w 48-56. tygodniu obserwacji (RB=2,75, 95% CI: 2,13–3,54, p<0,00001).</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| <p>Doherty i wsp. 2009 [178]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny terapii medycznych stosowanych w zapobieganiu pooperacyjnych nawrotów choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna po zabiegu operacyjnym.</p> <p><u>Interwencje:</u> mesalazyna, 5-aminosalicylany, sulfasalazyna, metronidazol, ornidazol, azatiopryna, 6-merkaptopuryna (6-MP), metotreksat, probiotyki, odżywianie dojelitowe, infliksymab, adalimumab, certolizumab, natalizumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, do lutego 2009 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące wybraną terapię z placebo lub wybrane terapie między sobą.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Regueiro 2009 [351].</p> | <p>Przegląd systematyczny dotyczył terapii medycznych stosowanych w zapobieganiu pooperacyjnych nawrotów choroby Crohna. Do opracowania włączono tylko badania kliniczne z randomizacją porównujące wybraną terapię medyczną z placebo lub poszczególne terapie między sobą. Ocenie poddano również profil bezpieczeństwa poszczególnych interwencji.</p> <p>Do końcowej analizy włączono w sumie 23 badania RCT dotyczące różnych interwencji medycznych, spośród nich tylko jedno dotyczyło infliksymabu. W badaniu tym wzięło udział 24 pacjentów. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg jako terapię indukcyjną i podtrzymującą w okresie obserwacji 54 tygodni. W grupie stosującej infliksymab odsetek klinicznej remisji wyniósł 80%, natomiast w grupie stosującej placebo – 54%.</p> | <p>Uwzględnione w opracowaniu badanie pierwotne nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej.</p> |
| <p>Singh i wsp. 2018 [179]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności leków biologicznych stosowanych u pacjentów z chorobą Crohna, w leczeniu I i II</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science</p> | <p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie efektywności leków biologicznych stosowanych u pacjentów z chorobą Crohna w stopniu nasilenia średnio ciężkim do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami z grupy anti-TNF</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|-------------------------------------|---|--|---|--|
| | linii terapii biologicznej. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia średnio ciężkim do ciężkiego, leczeni I lub II linią terapii biologicznej. <u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, wedolizumab, natalizumab, ustekinumab. | i Scopus, do 31 maja 2017. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące lek biologiczny z placebo lub z innymi lekami biologicznymi u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia średnio ciężkim do ciężkiego, leczonych I lub II linią terapii biologicznej. <u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I) oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej). | lub którzy otrzymali leczenie biologiczne II linii. Do metaanalizy włączono 18 badań RCT - 8 badań dotyczących leczenia I linii (u pacjentów wcześniej nieleczonych terapią biologiczną), 6 badań dotyczących leczenia II linii i 9 badań dotyczących terapii podtrzymującej. Infliksymab okazał się najskuteczniejszym lekiem w indukowaniu remisji choroby, był też drugim po adalimumabie lekiem o najwyższej skuteczności w utrzymaniu remisji choroby podczas terapii podtrzymującej. Leczenie infliksymabem charakteryzowało się też niskim ryzykiem wystąpienia infekcji, w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi stosowanymi w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna w stopniu nasilenia średnio ciężkim do ciężkiego. | systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna. |
| Przeglądy systematyczne | | | | |
| Cohen i wsp. 2017 [180] | <u>Cel opracowania:</u> przegląd i ocena dostępnych terapii w leczeniu zapalnych chorób jelit. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zapalnymi chorobami jelit. <u>Interwencje:</u> m.in. inhibitory TNF, w tym infliksymab. | <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Web of Science, lata 1998-2016. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oraz przeglądy systematyczne lub meta analizy, badania non-RCT o wysokiej wiarygodności. <u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Cornillie 2014 (ACCENT I) oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej). | Autorzy opracowania podkreślają, że infliksymab stanowi obecnie wiodący lek stosowany w leczeniu choroby Crohna i wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Stosowany jest po braku skuteczności leczenia konwencjonalnego. Wyniki badań wskazują, że lek powinien być stosowany wraz z antymetabolitem (azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub metotreksatem), co skutkuje zmniejszoną immunogennością i prawdopodobnie zwiększa skuteczność leczenia. Terapia infliksymabem wiąże się z ryzykiem występowania zmian skórnych i reakcji na wlew. | W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna. |
| Papamichael i wsp. 2015 [181] | <u>Cel opracowania:</u> przegląd dotyczący stosowania leków biopodobnych z grupy anti-TNF w leczeniu zapalnych chorób jelit. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zapalnymi chorobami jelit. <u>Interwencje:</u> leki biopodobne z grupy anti-TNF, w tym infliksymab. | <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, nie podano zakresu czasowego. <u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leków biopodobnych z grupy anti-TNF. <u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Jung 2015 [54], Geese 2016 [44], Sieczkowska 2016 [55] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej). | Wczesne wyniki badań (opracowanie pochodzi z roku 2015) wskazują na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w postaci CT-P13 (leku biopodobnego) do produktu oryginalnego. | W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna. |
| Jacobs i wsp. 2016 [182] | <u>Cel opracowania:</u> przegląd dotyczący stosowania leków biopodobnych z grupy anti-TNF w leczeniu zapalnych chorób jelit. | <u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase i ISI Web of Science, do września 2015 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leków biopodobnych z grupy anti-TNF, w tym również badania | Zidentyfikowano 301 referencji dotyczących stosowania leków biopodobnych w przewlekłych schorzeniach o podłożu zapalnym. Wczesne wyniki badań (opracowanie pochodzi z roku 2016) wskazują na wysoką skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w postaci CT-P13 (leku biopodobnego) do | W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące |

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|---|--|--|--|---|
| | <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zapalnymi chorobami jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> leki biopodobne z grupy anty-TNF, w tym infliksymab.</p> | <p>ze stron rejestrów badań klinicznych, badania prowadzone w modelach zwierzęcych, tylko anglojęzyczne artykuły.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Jung 2015 [54], Gecse 2016 [44], Farkas 2015 [45], badanie opisane jako abstrakt do publikacji pełnotekstowej Sieczkowska 2016 [55] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>produktu oryginalnego, zarówno u chorych rozpoczynających leczenie, jak również u pacjentów, którzy zmienili terapię z leku oryginalnego na biopodobny.</p> | <p>stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| <p>Radin i wsp. 2017 [183]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> przegląd dotyczący stosowania leków biopodobnych w leczeniu zapalnych chorób jelit.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zapalnymi chorobami jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> CT-P13 (infliksymab).</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, od 2012 roku do września 2016 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leków biopodobnych dla infliksymabu, w których leczono co najmniej 5 pacjentów.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Farkas 2015 [45], Jahnsen 2015 [283], Gecse 2016 [44], Sieczkowska 2016 [55], Jung 2015 [54], Keil 2016 [59], Park 2015 [46], Gecse 2016 [44] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Zidentyfikowano 9 referencji dotyczących stosowania leku biopodobnego dla infliksymabu w leczeniu choroby Crohna. Nie wykazano znaczących różnic w skuteczności i profilu bezpieczeństwa leku biopodobnego dla infliksymabu (CT-P13) i leku oryginalnego. Podczas leczenia CT-P13 zdarzenia nieporadne występowały u 9,2% chorych, u 4,1% obejmowały reakcje na wlew, a u 4,3% chorych infekcje.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| <p>McKeage i wsp. 2014 [184]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> przegląd dotyczący stosowania leku biopodobnego CT-P13 (infliksymab).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci leczeni CT-P13.</p> <p><u>Interwencje:</u> CT-P13 (infliksymab).</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, do marca 2014 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania w których stosowano CT-P13.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Hanauer 2002 (ACCENT I), Sands 2004 (ACCENT II - pacjenci z przetokami, głównie okołodobytniczymi), Hyams 2007 (REACH) oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W opracowaniu, które pochodzi z roku 2014 powołano się głównie na badania dotyczące stosowania leku biopodobnego CT-P13 (infliksymab) w innych niż wnioskowane wskazaniach (m. in. zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i reumatoidalnym zapaleniu stawów), w których lek wykazywał podobną skuteczność i bezpieczeństwo do leku oryginalnego, którego efektywność wykazano m. in. w badaniach ACCENT I i ACCENT II oraz badaniu REACH.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| <p>Blair i wsp. 2016 [185]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> przegląd dotyczący stosowania leku biopodobnego CT-P13 (infliksymab) w chorobach zapalnych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobami zapalnymi leczenia</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, PubMed, Embase, do września 2016 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania w których stosowano CT-P13.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Gecse 2016 [44], Jahnsen 2015 [283], Jung 2015 [54], Smits 2016 [214], Sieczkowska 2016 [55]</p> | <p>Wyniki badań wskazują, że infliksymab w postaci CT-P13 (lek biopodobny) jest skuteczny w indukowaniu i utrzymaniu remisji u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, w tym pacjentów z chorobą Crohna. Profil bezpieczeństwa leku biopodobnego jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa leku oryginalnego, a zmiana leczenia z produktu oryginalnego na lek biopodobny nie ma negatywnego wpływu na skuteczność, bezpieczeństwo czy immunogenność.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|--------------------------------------|--|---|---|--|
| | CT-P13. <u>Interwencje:</u> CT-P13 (infliksymab). | oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej). | | |
| Akobeng i wsp. 2003 [186] | <u>Cel opracowania:</u> ocena stosowania inhibitorów TNF w leczeniu choroby Crohna. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z aktywną chorobą Crohna. <u>Interwencje:</u> inhibitory TNF (w tym infliksymab). | <u>Przeszukane bazy:</u> Medline (1966 - czerwiec 2003), Embase (1984 - czerwiec 2003), the Cochrane Central Register of Controlled Trials from the Cochrane Library (Issue 2, 2003), IBD Review Group Specialized Trials Register. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT w których stosowano inhibitory TNF. <u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12] (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej). | Wyniki jedyne badania włączonego do opracowania dotyczącego stosowania infliksymabu, wskazują, że jest on skuteczny w indukcji remisji choroby pacjentów z chorobą Crohna. | W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna. |
| Akobeng i wsp. 2008 [187] | <u>Cel opracowania:</u> przegląd i ocena dostępnych terapii w leczeniu choroby Crohna. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna. <u>Interwencje:</u> m.in. infliksymab, adalimumab, azatiopryna, 5-ASA, kortykosteroidy, budezonid. | <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Database, lata 1966-2007. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oraz przeglądy systematyczne lub metaanalizy włączające badania RCT. <u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I), Hyams 2007 (REACH), (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej). | Celem niniejszego przeglądu systematycznego było podsumowanie dowodów naukowych dotyczących skuteczności różnych terapii stosowanych u pacjentów z chorobą Crohna. Najważniejszym ocenianym punktem końcowym było podtrzymanie remisji choroby. Odnaleziono 2 badania RCT dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu choroby Crohna u osób dorosłych [Rutgeerts 1999, Hanauer 2002]. Wyniki obydwu tych badań wskazywały na przewagę infliksymabu nad placebo. W większym z wymienionych badań wykazano, że infuzje infliksymabu co 8 tygodni pozwalała na podtrzymanie remisji do 30 tygodnia obserwacji u 94 z 225 pacjentów, podczas gdy w grupie placebo efekt ten osiągnęło 23 z 110 pacjentów (RR=2,0; 95% CI: 1,4; 3,0; NNT=5, 95% CI: 4; 10). Podsumowując, infuzje infliksymabu co 8 tygodni (5 lub 10 mg/kg masy ciała) są efektywne w podtrzymywaniu remisji u pacjentów z chorobą Crohna. | W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna. |
| Akobeng i wsp. 2008 (2) [188] | <u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnych metod leczenia choroby Crohna. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna. <u>Interwencje:</u> dostępne terapie w leczeniu choroby Crohna, w tym infliksymab. | <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Database, lata 1966-2007. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oraz przeglądy systematyczne lub metaanalizy włączające badania RCT. <u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I), Hyams 2007 (REACH), (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej). | Celem niniejszego przeglądu systematycznego było podsumowanie różnych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna. Do najważniejszych ocenianych punktów końcowych zaliczono indukowanie odpowiedzi na leczenie oraz podtrzymanie remisji choroby. W przypadku infliksymabu, rozpatrywano 2 badania RCT dotyczące terapii u osób dorosłych [Rutgeerts 1999, Hanauer 2002] oraz jedno badanie dotyczące stosowania analizowanej interwencji u dzieci z chorobą Crohna [Hyams 2007]. W każdym z badań oceniano długość okresu podtrzymania remisji podczas infuzji infliksymabu co 8 tygodni (5-10 mg/kg). Infliksymab okazał się skuteczniejszy niż placebo po 30 tygodniach obserwacji (RR=2,0; 95% CI: 1,4; 3,0; NNT=5, 95% CI: 4; 10) u osób dorosłych. | W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna. |

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|--|---|--|--|---|
| <p>Assasi i wsp. 2010 [189]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej inhibitorów TNF-α w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z średnio ciężką do ciężkiej chorobą Crohna, nie odpowiadający na standardowe leczenie.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, etanercept.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (lata 1950–2008), Embase (lata 1988–2008), PubMed, Willey's Cochrane Library, Thomson's BIOSIS Previews, w latach 1955–2008.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oraz non-RCT, badania obserwacyjne oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I), Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości okołoodbytniczymi), Present 1999 [340] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Do przeglądu włączono 13 randozmiwoanych badań klinicznych oraz 5 badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących bezpośrednio analizowane interwencje. Trzy randomizowane badania kliniczne dotyczyły leczenia podtrzymującego infliksymabem.</p> <p>Autorzy opracowania wtórnego wykazali, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby jest znacznie większe u pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące infliksymabem niż u pacjentów otrzymujących jedynie leczenie indukcyjne. Na podstawie przeprowadzonej analizy zbiorczej stwierdzono 2,75 razy większą odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych infliksymabem 5 mg/kg niż placebo w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. W populacji pacjentów z chorobą Crohna z przetokami również stwierdzono większą skuteczność infliksymabu niż placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie i remisji choroby.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| <p>Bebb i wsp. 2004 [190]</p> | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności dostępnych terapii w chorobie Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> leki stosowane w chorobie Crohna, w tym infliksymab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, lata 1966-2003.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z grupą kontrolną placebo, ponadto analizowano tylko dane dla populacji ITT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12], Hanauer 2002 (ACCENT I), Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości okołoodbytniczymi), Present 1999 [340] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W niniejszym przeglądzie systematycznym oceniano efektywność leków powszechnie stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>W przeglądzie uwzględniono 4 badania dotyczące zastosowania infliksymabu u pacjentów z chorobą Crohna. Dwa spośród tych badań dotyczyły oceny podtrzymania remisji choroby u pacjentów którzy odpowiedzieli na początkową dawkę infliksymabu. W jednym z badań [Hanauer 2002] infliksymab wykazał przewagę skuteczności nad placebo z NNT=5 (95% CI: 3;10) w 30-tygodniowym okresie obserwacji, natomiast w drugim badaniu [Sands 2004] okres obserwacji wyniósł 54 tygodnie a ocena dotyczyła pacjentów z chorobą Crohna z powstającymi przetokami – w tym badaniu również zaobserwowano wysoką skuteczność infliksymabu w podtrzymywaniu remisji (46% pacjentów stosujących infliksymab pozostało wolnych od przetok związanych z chorobą Crohna, w porównaniu z 24% pacjentów przyjmujących placebo).</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|----------------------------|--|---|---|--|
| Bell i wsp. 2000 [191] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności i profilu bezpieczeństwa dostępnych terapii w chorobie Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> leki stosowane w chorobie Crohna, w tym infliksymbab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, od roku 1966.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymbabu w chorobie Crohna: Targan 1997 [12], Rutgeerts 1999 [17], Present 1999 [340] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W przeglądzie systematycznym dokonano oceny efektywności, profilu bezpieczeństwa oraz mechanizmu działania dostępnych terapii stosowanych u pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Infliksymbab okazał się skuteczny, zarówno pod względem indukowania odpowiedzi na leczenie, jak również podtrzymywania remisji i gojenia śluzówki jelita. W jednym z badań oceniającym kliniczną odpowiedź na leczenie oraz remisję choroby [Targan 1997] pacjenci (N=108) zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących placebo lub infliksymbab w dawkach 5 mg/kg, 10 mg/kg lub 20 mg/kg. Nie zaobserwowano odpowiedzi zależnej od dawki. Po 4 tygodniach jedna trzecia pacjentów przyjmujących infliksymbab osiągnęła remisję choroby, po 12 tygodniach różnica w odsetku pacjentów z remisją nie różniła się istotnie pomiędzy grupą badaną a kontrolną (24% infliksymbab, 8% placebo, p=0,31).</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymbabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Bressler i wsp. 2006 [192] | <p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie dostępnych danych na temat różnych opcji medycznych stosowanych w terapii choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna z powstającymi przetokami jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymbab, antybiotyki, azatiopryna, merkaptouryna.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymbabu w chorobie Crohna: Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości okołoodbytniczymi), Present 1999 [340] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Autorzy przeglądu systematycznego dokonali podsumowania różnych opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna, u których występują przetoki jelit. Dostępne dane literaturowe wykazały, że infliksymbab jest najlepszą opcją medyczną w analizowanym wskazaniu, określaną jako „złoty standard” postępowania, zarówno pod względem indukowania odpowiedzi na leczenie, jak i pod względem podtrzymywania remisji choroby.</p> <p>Podtrzymanie remisji choroby po 54 tygodniach nastąpiło u 46% badanych pacjentów przyjmujących infliksymbab, w porównaniu z 23% spośród pacjentów przyjmujących placebo (p=0,001).</p> | <p>Ponieważ do badań analizowanych w opracowaniu włączono chorych z przetokami (głównie okołoodbytniczymi), nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.</p> |
| Cohen i wsp. 2014 [193] | <p><u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnych terapii biologicznych w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymbab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab oraz dodatkowo: natalizumab i vedolizumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> dotyczące zastosowania infliksymbabu w chorobie Crohna: Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości okołoodbytniczymi), Hanauer 2002 (ACCENT I), Hyams 2007 (REACH) oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W przeglądzie systematycznym dokonano oceny dostępnych terapii biologicznych (a dokładniej 7 następujących leków biologicznych: infliksymbabu, adalimumabu, certolizumabu pegolu, golimumabu, natalizumabu i vedolizumabu).</p> <p>W przypadku infliksymbabu, ocenę skuteczności oparto na 3 referencjach. Pacjenci z początkowo szybką odpowiedzią na podanie początkowej dawki infliksymbabu mieli większe szanse na podtrzymanie odpowiedzi przez dłuższy okres czasu. W badaniu o akronimie ACCENT I podtrzymanie remisji pomiędzy 14. a 54. tygodniem obserwacji odnotowano u 25% i 34% pacjentów z grup przyjmujących infliksymbab (w różnych schematach dawkowania) oraz u 11% pacjentów przyjmujących placebo. Infliksymbab był lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymbabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|-------------------------------|--|--|--|---|
| Danese i wsp. 2011 [194] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności infliksymabu w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości okołoodbytniczymi), Hyams 2007 (REACH), Hanauer 2002 (ACCENT I), Targan 1997 [12] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W niniejszym przeglądzie systematycznym dokonano podsumowania wiedzy z poprzednich 10 lat doświadczeń na temat postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna (z powstającymi przetokami lub nie). Opisano również schematy postępowania w przypadku nieskuteczności poszczególnych terapii. Szczególną uwagę zwrócono na infliksymab. Dane na temat jego efektywności klinicznej pochodziły głównie z dwóch badań: ACCENT I oraz ACCENT II. Terapia infliksymabem zapewnia kompletne gojenie śluzówki jelita, a także jest związana z mniejszym odsetkiem zabiegów chirurgicznych. Infliksymab pozwala na utrzymanie długotrwałej remisji choroby.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Nahar i wsp. 2003 [195] | <p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny dotyczący skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakoeconomiki infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline i Pre-Medline w okresie od 1966 roku do czerwca 2002 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo dotyczące infliksymabu, publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w chorobie Crohna: Hanauer 2002 (ACCENT I), Targan 1997 [12], Present 1999 [340].</p> | <p>W przeglądzie uwzględniono jedno badanie RCT dotyczące leczenia podtrzymującego infliksymabem u pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Utrzymanie remisji obserwowano u 39% pacjentów stosujących infliksymab 5 mg/kg i u 21% pacjentów stosujących placebo w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni. Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku leczenia infliksymabem niż u pacjentów z grupy kontrolnej (placebo).</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Oussalah i wsp. 2010 [196] | <p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie dostępnych danych na temat efektywności i profilu bezpieczeństwa długoterminowej terapii antagonistami TNF w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci oraz dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE (PubMed, od roku 1966 do września 2009), Cochrane Library, EMBASE (lata 1996-2009), Ovid MEDLINER (od roku 1966 do września 2009).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu, okres obserwacji minimum 12 miesięcy, badania prospektywne lub retrospektywne w populacji dzieci lub osób dorosłych, badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub abstraktu.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Crohna: Hyams 2009 [65] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W przeglądzie systematycznym zestawiono prospektywne i retrospektywne badania dotyczące długoterminowego (co najmniej 12 miesięcy) stosowania terapii biologicznymi czynnikami anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab) u osób ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelita (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). W analizie uwzględniono zarówno badania dotyczące populacji osób dorosłych, jak i dzieci.</p> <p>Zidentyfikowano łącznie 41 badań dotyczących zastosowania infliksymabu w terapii osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, z czego 33 badania dotyczyły długoterminowego leczenia choroby. Zidentyfikowano również 3 badania opisujące wyniki długoterminowej terapii infliksymabem u dzieci z chorobą Crohna.</p> <p>Terapie antagonistami TNF (w tym infliksymabem) charakteryzują się wysoką skutecznością w podtrzymywaniu remisji chorób należących do grupy nieswoistych zapaleń jelita, a stosunek korzyści do ryzyka</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|--|--|--|---|---|
| | | | stosowanej terapii przemawia za stosowaniem leków biologicznych w przypadku opisywanych schorzeń. | |
| Peyrin-Biroulet i wsp. 2011 [197] | <p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie skuteczności terapii osób z nieswoistym zapaleniem jelit na podstawie wskaźników remisji uzyskiwanych przez pacjentów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit, m.in. 5-ASA, kortykosteroidy, mesalazyna, metotretsat, azatiopryna, leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab).</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, od roku 1966 do stycznia 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Crohna: Rutgeerts 1999 [17], Hanauer 2002 (ACCENT I) oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego było podsumowanie badań związanych z leczeniem nieswoistego zapalenia jelit (choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) oraz ocena skuteczności poszczególnych analizowanych terapii pod względem uzyskiwanych przez pacjentów wskaźników remisji choroby.</p> <p>Ogółem, indukcję remisji zaobserwowano u 32% (zakres 25-48%) i 26% pacjentów z chorobą Crohna, leczonych odpowiednio infliksymabem oraz adalimumabem. Utrzymanie remisji odnotowano u 39–50% pacjentów z chorobą Crohna leczonych infliksymabem w okresie obserwacji 30–54 tygodnie oraz u 40–47% pacjentów z chorobą Crohna leczonych adalimumabem. Uzyskanie remisji bez konieczności stosowania sterydów odnotowano w przypadku 12–16% pacjentów stosujących infliksymab w okresie obserwacji wynoszącym 48–52 tygodnie i u 23–29% pacjentów leczonych adalimumabem. Ponadto, oszacowano, że około jedna piąta pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych lekami biologicznymi wymaga resekcji jelita po 2-5 latach terapii.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Wilson i wsp. 2010 [198] | <p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny dostępnych terapii w leczeniu nieswoistego zapalenia jelita u dzieci.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci pediatryczni z nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit, m.in. immunomodulatory, 5-ASA, kortykosteroidy, leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, anti-CD25; CDP571), terapia żywieniowa.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (w okresie od 1950 roku do grudnia 2006 roku), Embase (w okresie od 1980 roku do grudnia 2006 roku), Cochrane Library (w okresie do 2007 roku).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wszystkie badania dotyczące terapii stosowanych w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci, publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna: Hyams 2000 [51], Baldassano 2003 [326] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 16 publikacji dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit. Infliksymabu dotyczyło 13 publikacji, w tym 7 były to badania otwarte kohortowe oraz 5 opisów przypadku. Jedno badanie dotyczyło leczenia podtrzymującego infliksymabem w przypadku dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nieodnaleziono natomiast żadnych badań oceniających skuteczność infliksymabu w utrzymaniu remisji u dzieci z chorobą Crohna. W jednym retrospektywnym badaniu stwierdzono jedynie, że 29% pacjentów, którzy otrzymali 1–17 infuzji infliksymabu (przez okres obserwacji, którego mediana wynosiła 4 miesiące) utrzymała remisję choroby przez ponad 90 dni.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|-------------------------------|--|---|---|---|
| Behm i wsp. 2008 [199] | <p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny badań dotyczących podtrzymywania remisji u pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, CDP571.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, w latach 1966-2007.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne RCT, dorośli uczestnicy badań.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna: Sands 2004 (ACCENT II-pacjenci z przetokami, w większości okołodobytniczymi), Hanauer 2002 (ACCENT I), Rutgeers 1999 [17] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Celem przeglądu systematycznego była ocena i podsumowanie danych dotyczących skuteczności leków biologicznych pod względem podtrzymywania remisji u pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Do analizy włączono 9 badań RCT, z których 3 dotyczyły zastosowania infliksymabu. W badaniu [Rutgeers 1999] okres obserwacji wyniósł 44 tygodnie, natomiast w badaniach [Hanauer 2002] i [Sands 2004] – 54 tygodnie. Badania [Rutgeers 1999] i [Hanauer 2002] były rozpatrywane wspólnie, natomiast badanie [Sands 2004] rozpatrywano osobno z uwagi na różnice w populacji (pacjenci chorzy na chorobę Crohna z występującymi przetokami). W badaniu [Rutgeers 1999] w 44 tygodniu obserwacji 52,9% pacjentów przyjmujących infliksymab i 20% pacjentów stosujących placebo wykazywało stan klinicznej remisji choroby (p=0,013). W badaniu [Hanauer 2002] w 54 tygodniu obserwacji stan remisji wykazywało 28,3% pacjentów z grupy stosującej infliksymab 5 mg/kg, 38,4% pacjentów z grupy stosującej infliksymab 10 mg/kg oraz 13,6% pacjentów z grupy stosującej placebo. W badaniu [Sands 2004] w 54 tygodniu obserwacji stan klinicznej remisji obserwowano u 27% pacjentów stosujących infliksymab i 3% pacjentów przyjmujących placebo, którzy początkowo wykazywali wartość CDAI>20. Infliksymab cechował się również dobrym profilem bezpieczeństwa.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Raporty HTA | | | | |
| Hutfless i wsp. 2014 [200] | <p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa leków biologicznych, immunomodulatorów, kortykosteroidów oraz aminosalicylanów w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, certolizumab, natalizumab), immunomodulatory, kortykosteroidy, aminosalicylany.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (od 1966 roku do czerwca 2011 roku), Embase (od 1974 roku do czerwca 2011 roku), Cochrane Central Register of Controlled Trials (do 2011).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT dotyczące indukcji i utrzymania remisji choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Badania włączone:</u> z zastosowaniem infliksymabu: Targan 1997 [12], Present 1999 [340], D'haens 1999 [15] oraz inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p> | <p>Do analizy włączono 136 badań dotyczących łącznie 148 733 pacjentów. Autorzy przeprowadzili dwie odrębne metaanalizy uwzględniające pacjentów dorosłych bądź pediatrycznych. Z uwzględnionych w ramach opracowania badań, 12 dotyczyło terapii inhibitorami TNF-α (dwa z nich dotyczyły leczenia infliksymabem).</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że w przypadku pacjentów dorosłych infliksymab oraz 6-metyloprednizolon wykazywały większą skuteczność niż placebo w zakresie indukcji i utrzymania remisji choroby.</p> <p>Infliksymab wykazywał większą skuteczność niż azatiopryna w zakresie zagojenia śluzówki jelita oraz remisji choroby niewymagającej stosowania sterydów. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy infliksymabem a azatiopryną pod względem poprawy ocenianej przez pacjentów.</p> | <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w raporcie, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna.</p> |
| Clark i wsp. 2003 [201] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej oraz efektywności kosztowej infliksymabu w leczeniu choroby Crohna.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> brak danych.</p> | <p>W raporcie HTA oceniano skuteczność kliniczną infliksymabu w terapii pacjentów chorych na chorobę Crohna, a także jego efektywność kosztową w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami. Do analizy włączono 4 badania RCT, z których jedno (badanie o akronimie ACCENT I) nie zostało ukończone do momentu sporządzania raportu. Dostępne podsumowanie raportu nie</p> | <p>Brak danych na temat badań włączonych do publikacji.</p> |

| Ref./ Autor/ Rok | Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja | Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone | Wyniki i wnioski Autorów opracowania | Komentarz |
|------------------------------|--|--|--|--|
| | <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p> | | uwzględnia szczegółowych danych na temat ocenianych punktów końcowych. | |
| Dretzke i wsp. 2011 [202] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej oraz efektywności kosztowej infliksymabu i adalimumabu w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, strony internetowe organizacji EMA i FDA, do czerwca 2007 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące infliksymab lub adalimumab z placebo lub infliksymab i adalimumab ze sobą.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> brak danych.</p> | <p>Praca jest skrótem z raportu HTA na temat skuteczności infliksymabu oraz adalimumabu stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna. W raporcie przedstawiono również analizę efektywności kosztowej leków w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Do raportu włączono 11 badań RCT. W przypadku infliksymabu, od 14% do 24% więcej pacjentów uzyskiwało remisję w przypadku terapii podtrzymującej w porównaniu z placebo (brak danych na temat długości trwania okresu obserwacji).</p> | Brak danych na temat badań włączonych do publikacji. |
| Assasi i wsp. 2009 [203] | <p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej inhibitorów TNF-α u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie konwencjonalne.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie konwencjonalne.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, etanercept.</p> | <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (od 1950 roku), Embase (od 1988 roku), PubMed, Wiley's Cochrane Library, Thomson's BIOSIS Previews.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, non-RCT, badania obserwacyjne oceniające skuteczność analizowanych interwencji w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> z zastosowaniem infliksymabu: Rutgeerts 1999 [17]; Sands 2004 (ACCENT II), Hanauer 2002 (ACCENT I).</p> | <p>Zidentyfikowano łącznie 20 badań RCT oraz 17 badań obserwacyjnych, z czego 8 badań RCT i 10 badań obserwacyjnych dotyczyło pacjentów z CD leczonych infliksymabem. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego infliksymab z adalimumabem w leczeniu CD. Zidentyfikowano natomiast 3 badania porównujące leczenie podtrzymujące infliksymabem względem placebo.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że infliksymab i adalimumab wykazują większą skuteczność niż placebo w zakresie indukcji i utrzymania remisji choroby jak i pod względem redukcji liczby hospitalizacji i zabiegów operacyjnych u pacjentów z CD.</p> | W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w raporcie, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii średnio ciężkiej i ciężkiej choroby Crohna. |

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ DOTYCZĄCYCH DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 70 opracowań wtórnych [92]-[161] dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu oraz innych leków z grupy inhibitorów TNF w leczeniu chorób zapalnych jelit, w tym choroby Leśniowskiego-Crohna.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych opracowań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostało omówione w rozdziale 7.3 niniejszego opracowania.

Tabela 91. Charakterystyka badań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|---|--|
| Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną | |
| [92] Weber 2004 | Opracowanie wtórne przedstawia występowanie zdarzeń niepożądanych w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego. Jedno z badań wykazało częstsze występowanie przeciwciał przeciwdrożdżowych w przypadku stosowania infliksymabu z metotreksatem (53-68%) w porównaniu do samego metotreksatu (26%), oraz przeciwciał anty-dsDNA (7-10%, w grupie metotreksatu - 0). W opracowaniu wykazano również występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi w wyniku zastosowania tej terapii. Leczenie infliksymabem wiąże się również z możliwością wystąpienia ostrych, łagodnych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. |
| WNIOSKI | Leczenie infliksymabem wiąże się z możliwością wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. |
| [93] Winthrop i wsp. 2005 | Opracowanie wtórne prezentuje dane dotyczące związku pomiędzy leczeniem inhibitorami TNF- α a gruźlicą. W bazie <i>MedWatch</i> zostało opisanych 70 przypadków gruźlicy spowodowanych leczeniem infliksymabem. Około połowa tych przypadków charakteryzuje się gruźlicą pozapłucną, która wystąpiła po 3. wlewie leku. W badaniu ATTRACT, w którym wzięło udział 924 pacjentów, w grupie przyjmującej infliksymab wystąpiło 8 przypadków gruźlicy (w grupie przyjmującej placebo nie było takiego przypadku). W innym badaniu (START) w grupie przyjmującej infliksymab wystąpiło 6 przypadków gruźlicy. |
| WNIOSKI | Stosowanie infliksymabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia gruźlicy. |
| [94] Grinblat i wsp. 2008 | Opracowanie wtórne prezentuje opis dwóch przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wpływu terapii biologicznej na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów oraz chorobę Crohna. Przegląd stanowi opis 50 przypadków, w których leczenie biologiczne spowodowało wystąpienie zmian łuszczykowych u pacjentów. Najwięcej przypadków dotyczyło wystąpienia łuszczyki plackowatej (29 pacjentów), a następnie łuszczyki krostkowej (26 pacjentów). U kilku pacjentów zaobserwowano więcej niż jeden rodzaj łuszczyki. 66% przypadków stanowiły osoby leczone infliksymabem. U wszystkich pacjentów zmiany zniknęły po przerwaniu terapii. |
| WNIOSKI | Zmiany łuszczykowe są częstym zdarzeniem niepożądanym w przypadku stosowania terapii inhibitorami TNF- α . |
| [95] Collamer i wsp. 2008 | Opracowanie wtórne przedstawia wyniki dotyczące wpływu terapii inhibitorami TNF- α na reumatoidalne zapalenie stawów, seronegatywne zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Spośród 104 pacjentów 55 było leczonych infliksymabem, 30 – etanerceptem i 19 – adalimumabem. U 52% chorych, po terapii inhibitorami TNF- α , wystąpiła łuszczyca krostkowa, a u 49% pacjentów łuszczyca plackowata zlokalizowana w nietypowych obszarach ciała (okolice pachwin bądź narządów rozrodczych). |
| WNIOSKI | Zastosowanie leczenia inhibitorami TNF- α może spowodować wystąpienie łuszczyki. |
| [96] Brunasso i wsp. 2011 | Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące wpływu leczenia za pomocą inhibitorów TNF- α (infliksymab, etanercept oraz adalimumab) na choroby takie jak: łuszczyca, łuszczykowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna oraz inne choroby zapalne. W przeglądzie wzięto pod uwagę 153 pacjentów (każdy z nich miał odnotowane zakażenie wirusem zapalenia |

| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|----------------------------------|---|
| | wątroby typu C - WZWC), z czego 110 chorych było leczonych etanerceptem, 34 – infliksymabem i 9 – adalimumabem. Wśród pacjentów z łuszczycą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów, tylko jedna osoba leczona była infliksymabem. Wiremia wirusa WZWC i poziom transaminaz były stabilne. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów terapia infliksymabem stosowana była u 24 osób. Podwyższony poziom wiremii wirusa WZWC oraz transaminaz wystąpił u 4 osób. W pozostałych chorobach zapalnych, u dwóch pacjentów leczonych infliksymabem zaobserwowano podwyższony poziom transaminaz, u 4 osób zmniejszenie poziomu wiremii wirusa WZWC, a 3 pacjentów zmarło (1 z powodu rozsianej aspergilozy, 2 z powodu ciężkiego zapalenia naczyń). |
| WNIOSKI | Leczenie infliksymabem w warunkach zakażenia wirusem WZWC było dość dobrze tolerowane przez pacjentów, jednak może ono powodować podwyższenie poziomu wiremii WZWC oraz poziomu transaminaz. |
| [97] Dendai i wsp. 2012 | Opracowanie wtórne prezentuje wyniki dotyczące wystąpienia łuszczycy w następstwie leczenia infliksymabem u pacjentów z zapalnymi schorzeniami jelit. W przeglądzie uwzględniono opisy 69 przypadków przedstawionych w 34 publikacjach. Wyniki wskazują, iż najczęściej (u 89,86% badanych) łuszczycą, jako zdarzenie niepożądane stosowania infliksymabu, występowała wśród osób cierpiących na chorobę Crohna. Średni czas wystąpienia łuszczycy od pierwszego wlewu leku wynosił 14 miesięcy. Najczęściej występowała łuszczycą plackowata (u 40,58% badanych), następnie łuszczycą typu pęcherzykowego (u 8,70%). Po włączeniu dodatkowego leczenia kortykosteroidami lub zawieszeniu terapii infliksymabem u 86,66% badanych nastąpiła całkowita remisja łuszczycy. |
| WNIOSKI | Zmiany łuszczycowe są częstym zdarzeniem niepożądanym w przypadku stosowania terapii infliksymabem. |
| [98] Dendai i wsp. 2013 | Opracowanie wtórne przedstawia wpływ leczenia inhibitorami TNF-α na zapalne choroby jelit. Do przeglądu zakwalifikowano 47 badań (222 pacjentów). U 78,38% pacjentów zdiagnozowano chorobę Crohna. Po leczeniu inhibitorami TNF-α u pacjentów wystąpiły zmiany łuszczycowe. U 69,37% chorych zmiany łuszczycowe spowodowała terapia infliksymabem. Remisja choroby przez leczenie zachowawcze (w przypadku gdy terapii lekami biologicznymi nie przerwano) nastąpiła u 63,96% pacjentów. |
| WNIOSKI | Łuszczycą jest częstym zdarzeniem niepożądanym wywołanym wskutek leczenia biologicznego. Można jej jednak zapobiec poprzez równoczesne stosowanie leczenia zapobiegawczego. |
| [99] Garcés i wsp. 2013 | Opracowanie wtórne przedstawia wpływ występowania przeciwciał anti-lekowych na leczenie biologiczne w przypadku łuszczycy, spondyloartretyzmu, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zapalnych chorób jelit. Wyniki wskazują na to, że występowanie przeciwciał anti-lekowych zmniejsza skuteczność leczenia infliksymabem i adalimumabem o 68% (RR=0,32; 95%CI: 0,22-0,48). Jednoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny zmniejsza częstość występowania przeciwciał anti-lekowych o 47% (RR=0,53; 95%CI: 0,42-0,67). Wyniki wskazują również na duże znaczenie początkowej dawki na wystąpienie przeciwciał anti-lekowych. Pacjenci, którzy przyjmowali wyższe dawki leku na początku terapii charakteryzowali się większą częstością występowania przeciwciał. |
| WNIOSKI | Występowanie przeciwciał anti-lekowych zmniejsza skuteczność leczenia, jednak równoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny powoduje zmniejszenie występowania tych przeciwciał. |
| [100] Maneiro i wsp. 2013 | Opracowanie wtórne przedstawia dane na temat wpływu występowania przeciwciał przeciwko czynnikom biologicznym (osoby seropozytywne) na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia immunologicznych chorób zapalnych. W wyniku przeglądu stwierdzono, że u osób seropozytywnych leczonych infliksymabem skuteczność leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów jest dużo mniejsza niż u osób seronegatywnych (OR=0,03; 95%CI: 0,01-0,21). Wykazano również, że poziom przeciwciał w surowicy krwi jest dużo wyższy u osób, u których stosowane jest jedynie leczenie inhibitorami TNF-α. |
| WNIOSKI | Występowanie przeciwciał przeciwko czynnikom biologicznym zmniejsza skuteczność leczenia immunologicznych chorób zapalnych. Stwierdza się również wyższe stężenia tych przeciwciał u osób, u których stosowana jest wyłącznie terapia inhibitorami TNF-α. |
| [101] Singh i wsp. 2011 | Opracowanie wtórne przedstawia występowanie zdarzeń niepożądanych w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego. Występowanie zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania infliksymabu jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do interwencji kontrolnej (OR=1,55; 95%CI: 1,01-2,35). Stosowanie infliksymabu wiązało się z istotnie większą ilością przerwanych terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=2,34; 95%CI: 1,40-4,14), także w porównaniu do abataceptu (OR=1,92; 95%CI=1,01-3,71), etanerceptu (OR=1,72; 95%CI=1,02-2,91) oraz adalimumabu (OR=2,00; 95%CI=1,17-3,49). |
| WNIOSKI | Stosowanie infliksymabu wiąże się z częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych. Terapia infliksymabem jest przerywana częściej niż inne leczenie biologiczne. |
| [102] Toussi i wsp. 2013 | Opracowanie wtórne przedstawia dane na temat występowania zakażeń u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u dorosłych z chorobami zapalnymi jelit, u których stosowana jest terapia inhibitorami TNF-α. W przypadku dzieci i młodzieży, najczęściej występowały łagodne infekcje (8-97%), przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych. Ciężkie infekcje występowały rzadko (0-9%), najczęściej ciężkie zapalenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenia układu mięśniowo-szkieletowego. Stwierdzono również 5 przypadków występowania bakterii <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . W przypadku dorosłych pacjentów częstość występowania łagodnych infekcji wynosiła 3-77%, natomiast ciężkich infekcji – od 2,2% do 5%. Stwierdzono również dwa przypadki wystąpienia bakterii <i>Listeria monocytogenes</i> oraz jeden przypadek <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów leczonych infliksymabem. |
| WNIOSKI | Najczęściej występującymi zakażeniami spowodowanymi stosowaniem terapii inhibitorami TNF-α były zakażenia o lekkim przebiegu. |
| [103] Emi i wsp. 2010 | Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące występowania przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi w następstwie terapii biologicznej stosowanej w leczeniu różnych chorób. Wyniki wskazują na to, iż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w wyniku terapii infliksymabem, przeciwciała pojawiły się u 12-44% badanych. W przypadku leczenia zeszytniającego zapalenia stawów, przeciwciała pojawiły się u 6-61% badanych. W leczeniu choroby Crohna przeciwciała pojawiły się u 45% badanych w ciągu 4 tygodni po pierwszym wlewie leku. Stwierdzono również, że równoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny powoduje zmniejszenie częstości występowania przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi. |

| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|---------------------------------|--|
| WNIOSKI | Stosowanie inhibitorów TNF- α może spowodować wystąpienie w surowicy krwi przeciwciał przeciwko tym lekom. Pojawienie się tych przeciwciał powoduje zmniejszenie skuteczności klinicznej terapii. |
| [104] Fiorino i wsp. 2009 | W opracowaniu wtórnym przedstawiono wyniki badań dotyczące wystąpienia łuszczycy u pacjentów leczonych lekami biologicznymi (inhibitorami TNF) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. W zestawieniu zebrano 18 przypadków łuszczycy indukowanej terapią anti-TNF, przy czym 17 z nich dotyczyło terapii infliksymabem, natomiast 1 związany był z leczeniem adalimumabem. Wykazano, że wystąpienie objawów łuszczycy najczęściej odnotowywano pomiędzy podaniem 3. i 4. dawki infliksymabu. W 16 przypadkach przerwanie terapii infliksymabem spowodowało regresję łuszczycy. U 6 pacjentów po ustąpieniu zmian łuszczycowych ponownie rozpoczęto podawanie infliksymabu, jednak u żadnego z nich objawy łuszczycy nie wystąpiły ponownie. |
| WNIOSKI | Przypadki wystąpienia łuszczycy indukowanej terapią anti-TNF u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit są rzadko obserwowane. Większość zachorowań związana jest ze stosowaniem infliksymabu, choć brak jest dostatecznej liczby danych aby móc potwierdzić to statystycznie. |
| [105] Beyer i wsp. 2009 | Opracowanie wtórne prezentuje przypadki wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (HSTCL) u pacjentów stosujących terapię anti-TNF z powodu przewlekłych chorób zapalnych (choroba Crohn'a, nieswoiste zapalenie jelit lub wrzodziejące zapalenie okrężnicy). Ogółem opisano 11 przypadków, z czego 8 dotyczyło wystąpienia HSTCL po terapii infliksymabem, natomiast pozostałe 3 dotyczyły leczenia adalimumabem. W każdym z przypadków oprócz inhibitora TNF stosowano terapię towarzyszącą w postaci azatiopryny lub 6-merkaptopuryny (6MP). Autorzy publikacji próbują także odpowiedzieć na pytanie, czy ryzyko zdarzeń niepożądanych w postaci HSTCL występuje również w grupie pacjentów leczonych inhibitorami TNF z powodu łuszczycy. Autorzy podkreślają, że u pacjentów stosujących terapię anti-TNF w leczeniu łuszczycy, ryzyko wystąpienia HSTCL jest niskie (w porównaniu z pacjentami leczonymi z powodu chorób zapalnych jelit), głównie z uwagi na odmienne typy komórek układu odpornościowego zaangażowane w proces zapalny w każdym z tych wskazań. |
| WNIOSKI | Terapia anti-TNF stosowana u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi jelit może wiązać się z ryzykiem wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (HSTCL). Według autorów opracowania, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci HSTCL podczas terapii inhibitorami TNF jest niższe u pacjentów z łuszczycą niż u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. |
| [106] Domm i wsp. 2008 | W opracowaniu oceniono wpływ terapii antagonistami TNF (infliksymabem, adalimumabem lub/oraz etanerceptem) na przebieg choroby u pacjentów z przewlekłymi infekcjami wirusowymi (wirusowe zapalenie wątroby typu B i typu C, wirus HIV, wirus opryszczki, wirus Epsteina-Barr, cytomegalowirus, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz inne wirusy). Analiza dostępnych danych z tego zakresu wykazała, że w zależności od długości leczenia oraz typu infekcji wirusowej u pacjenta, inhibitory TNF mogą prowadzić do rozwoju nowych infekcji lub reaktywacji choroby wirusowej będącej w uśpieniu, jednak w większości przypadków nie powodują zdarzeń niepożądanych i nie zwiększają ryzyka rozwinięcia się infekcji. |
| WNIOSKI | W niektórych przypadkach leczenie inhibitorami TNF może przyczyniać się do pogorszenia stanu zdrowia pacjentów, u których stwierdzono wcześniej przewlekłe infekcje wirusowe. Zaleca się, aby pacjenci, u których planowane jest zastosowanie terapii anti-TNF przechodzili badania na obecność infekcji wirusowych przed rozpoczęciem leczenia. |
| [107] Thielen i wsp. 2005 | Celem publikacji było zaprezentowanie przeglądu przypadków występowania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych w efekcie stosowania terapii antagonistami TNF (infliksymab, etanercept, adalimumab) w różnych wskazaniach. Największe zróżnicowanie zdarzeń niepożądanych wykazano dla terapii infliksymabem – wynika to jednak z faktu, iż lek ten został wprowadzony kilka lat wcześniej w leczeniu chorób takich jak reumatoidalne zapalenie stawów oraz choroba Crohn'a. Najczęstszymi skórnymi reakcjami na podanie infliksymabu były: wykwity skórne różnego rodzaju, liszaje, wysypki, toczień rumieniowaty, łuszczycza krostkowa, łuszczycza zwykła – w tym pogorszenie stanu istniejących zmian łuszczycowych, egzemy, zmiany naczyniowe, wypryski, atopowe zapalenie skóry, infekcje skórne – np. zapalenie mieszków włosowych, grzybica, chłoniaki skórne, ziarniniaki i inne. |
| WNIOSKI | Stosowanie terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy może wiązać się z wystąpieniem różnorodnych dermatologicznych zdarzeń niepożądanych. Wiedza na temat mechanizmów wywołujących te zdarzenia jest wciąż zbyt mała, by można było skutecznie im zapobiegać. |
| [108] Behnam i wsp. 2005 | W publikacji opisano dostępne badania dotyczące wpływu stosowania terapii antagonistami TNF (infliksymab oraz etanercept) u osób z zastoinową niewydolnością serca (ang. <i>congestive heart failure</i> , CHF). Badania takie były prowadzone ze względu na istniejące doniesienia o podwyższonym poziomie TNF u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Jednocześnie znane były przypadki pogorszenia się objawów zastoinowej niewydolności serca u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF. Analiza dostępnych danych nie wykazała podwyższonego ryzyka zachorowalności lub śmiertelności wśród pacjentów stosujących etanercept, jednakże stosowanie infliksymabu (w dawce większej niż 5 mg/kg) istotnie podwyższało ryzyko zgonów, hospitalizacji i nowych zachorowań wśród pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. |
| WNIOSKI | Stosowanie infliksymabu (w dawce większej niż 5 mg/kg) u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca może wiązać się z podwyższonym ryzykiem pogorszenia ich stanu zdrowia. |
| [109] Bratcher i Korelitz, 2006 | W opracowaniu przedstawiono wyniki badań dotyczących toksyczności infliksymabu podawanego pacjentom chorym na chorobę Crohn'a. Liczne badania wykazały, że infliksymab jest stosunkowo bezpiecznym lekiem, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas jego stosowania są skórne miejscowe reakcje na wlew, bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz nudności. Ponadto, większość z tych objawów zazwyczaj ustępowała samoistnie. Pomimo, że w większości przypadków niepożądane reakcje na infliksymab miały łagodny przebieg, odnotowywano również zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, m. in. ciężkie zakażenia prowadzące do wstrząsu septycznego, reaktywacja gruźlicy, a także występowanie tocznia, stwardnienia rozsianego, chorób wątroby i różnego rodzaju chłoniaków. Ponadto, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca terapia infliksymabem powinna być bardzo ostrożna i stale monitorowana, z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań i pogorszenia stanu pacjentów na skutek terapii tym lekiem. |
| WNIOSKI | Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu w przeważającej liczbie przypadków są łagodne i nie wymagają dodatkowego leczenia, jednak należy pamiętać o tym, że lek ten u niektórych osób może powodować groźne dla zdrowia i życia powikłania. |

| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|--|---|
| [110] Callen, 2007 | W artykule przedstawiono przegląd doniesień dotyczących powikłań i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii lekami biologicznymi, takimi jak infliksymab, alefacept, efalizumab, etanercept oraz adalimumab. Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi dla infliksymabu były miejscowe reakcje skórne oraz reakcje na wlew, do których zaliczały się: gorączka, dreszcze, świąd, pokrzywka, bóle w klatce piersiowej, niedociśnienie, nadciśnienie oraz skrócenie oddechu. Rzadziej rejestrowanymi powikłaniami terapii infliksymabem (oraz innymi inhibitorami TNF) były choroby infekcyjne, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby, choroby hematologiczne, podwyższony poziom przeciwciał przeciwwądrowych oraz choroby skórne. |
| WNIOSKI | Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas terapii infliksymabem były reakcje na wlew dożylny, które zazwyczaj przebiegały łagodnie i nie miały znaczenia klinicznego. Wskazuje to na bezpieczeństwo stosowania tej terapii. |
| [111] Wallis, 2007 | W publikacji oceniono rolę inhibitorów TNF (infliksymabu, adalimumabu oraz etanerceptu) w reaktywacji utajonej infekcji gruźliczej. Na podstawie przeglądu dostępnych danych oraz dodatkowych badań <i>in vitro</i> wykazano, że infliksymab i etanercept różnią się zasadniczo jeśli chodzi o ryzyko wywołania zapalenia ziarniniakowych, a w szczególności reaktywacji utajonego zakażenia <i>M. tuberculosis</i> – ryzyko reaktywacji gruźlicy jest większe w przypadku infliksymabu. Wynika to z odmiennego mechanizmu działania tych leków oraz różnego wpływu na aktywację komórek T i produkcję interferonu. |
| WNIOSKI | Immunosupresja wywołana stosowaniem antagonistów TNF może zwiększać ryzyko występowania zapalenia ziarniniakowych takich jak gruźlica. Z uwagi na odmienny mechanizm działania leków, infliksymab cechuje się wyższym ryzykiem reaktywacji uśpionej gruźlicy niż etanercept. |
| [112] Dommasch i Gelfand, 2009 | W opracowaniu wtórnym przeanalizowano ryzyko wystąpienia chłoniaka jako zdarzenia niepożądanego podczas terapii lekami biologicznymi, takimi jak: infliksymab, adalimumab, etanercept, alefacept oraz efalizumab. Po analizie doniesień z tego zakresu (głównie opisów przypadków i serii przypadków) autorzy wysunęli wnioski, że aktualne dane nie są wystarczające, aby wykluczyć istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia chłoniaka u pacjentów stosujących terapie biologiczne. Krótkie i średnio-długie terapie lekami biologicznymi (do 4 lat) wydają się być wysoce bezpieczne w odniesieniu do ryzyka zachorowania na chłoniaka w efekcie leczenia. |
| WNIOSKI | Chociaż istnieją doniesienia świadczące o możliwości częstszego występowania chłoniaka u pacjentów leczonych terapiami biologicznymi, bilans korzyści i ryzyka stosowania tego typu leczenia wydaje się być korzystny na rzecz infliksymabu. |
| [113] Borrás-Blasco i wsp. 2009 (abstrakt) | Publikacja przedstawia przegląd doniesień na temat występujących skórnych zdarzeń niepożądanych w konsekwencji stosowania terapii antagonistami TNF. Wśród pacjentów stosujących terapię anti-TNF z powodu różnych schorzeń reumatologicznych, do często występujących zdarzeń niepożądanych należała łuszczyca lub zaostrzenie istniejących zmian łuszczykowych. Ponadto, stosowanie inhibitorów TNF powiązane było z występowaniem zespołu toczniopodobnego. Zdarzenia niepożądane najczęściej odnotowywano u pacjentów stosujących infliksymab lub etanercept. Ciężkie reakcje skórne, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka należały do rzadko opisywanych przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z terapiami lekami biologicznymi. |
| WNIOSKI | U pacjentów stosujących terapię antagonistami TNF mogą wystąpić skórne zdarzenia niepożądane w postaci zmian łuszczykowych bądź też zaostrzenia istniejącej łuszczyki. Inne zaburzenia dermatologiczne występują stosunkowo rzadko. Jednym z leków najczęściej powodujących zdarzenia niepożądane jest infliksymab, jednak może wynikać to ze stosunkowo większej częstości stosowania tego leku. |
| [114] Nozaki i wsp. 2011 | Publikacja dotyczy przypadków występowania zaburzeń neurologicznych związanych z terapią inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab, etanercept). Łącznie opisano 9 przypadków, 4 dotyczyły pacjentów stosujących terapię z powodu chorób reumatologicznych, 3 z powodu sarkoidozy, 1 z powodu łuszczyki oraz 1 z powodu choroby Crohna. Komplikacje neurologiczne obejmowały demielinizację neuronów centralnego i obwodowego układu nerwowego (N=5), zespół antyfosfolipidowy/tocznia centralnego układu nerwowego (N=1), zapalenie mózgu wywołane wirusem Epsteina-Barr (N=1), czuciową polineuropatię aksonalną (N=1) oraz polineuropatię małych włókien nerwowych (N=1). Terapie antagonistami TNF przerwano u 8 pacjentów, poprawę kliniczną odnotowano dla 3 spośród nich. |
| WNIOSKI | Wystąpienie zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń neurologicznych podczas terapii anti-TNF jest rzadko odnotowywane, jednak może prowadzić do poważnych powikłań. Stan neurologiczny pacjentów poddawanych takiej terapii powinien być stale monitorowany. |
| [115] Cleynen i wsp. 2012 | Opracowanie wtórne dotyczące ryzyka wystąpienia stanu zapalnego (ang. <i>paradoxical inflammation</i>) indukowanego terapią inhibitorami TNF- α , u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Do jego najczęstszych przejawów należą łuszczykowe i wypryskowe zmiany skórne, które jednak rzadko prowadzą do przerwania stosowanego leczenia. Obserwowane efekty nie wydają się być związane z konkretnym lekiem, są raczej zdarzeniami niepożądanymi towarzyszącymi terapii lekami z grupy anti-TNF. |
| WNIOSKI | Stan zapalny indukowany leczeniem anti-TNF zazwyczaj dotyczy pojawiania się zmian skórnych, które jednak poddają się leczeniu i zwykle nie prowadzą do zakończenia terapii inhibitorami TNF. |
| [116] Mocchi i wsp. 2013 | Przegląd danych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF- α w leczeniu chorób zapalnych jelit. <u>Reakcja alergiczna na wlew:</u> adalimumab 20% (14% placebo), etanercept 37% (10% placebo), infliksymab 10-40%. Dane dotyczące 5 244 pacjentów wskazują 537 przypadków wystąpienia ostrej reakcji alergicznej. <u>Bakteryjne infekcje skórne:</u> 0,1-7% pacjentów stosujących leki anti-TNF- α . <u>Wirus półpaśca:</u> 1-5% pacjentów stosujących leki anti-TNF- α . |

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa



| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|----------------------------|---|
| | <p><u>Łuszczyca</u>: U 15% pacjentów leczonych na reumatoidalne zapalenie stawów za pomocą anti-TNF-α nastąpił rozwój łuszczycy (częściej u kobiet).</p> <p><u>Zespół toczeniopodobny wywołany antagonistami TNF-α (ang. Alpha Antagonist-Induced Lupus-Like Syndrome, TAILS)</u>: U 2/3 pacjentów leczonych anti-TNF-α wykryto przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała anti-dsDNA wykryto u 70–90% leczonych (20% infliksymbab).</p> <p><u>Nowotwory skóry</u>: RR dla nieczerniakowego raka skóry = 2,02. W Badaniu przeprowadzonym na 108 579 pacjentach, chorzy na schorzenia zapalne jelit byli bardziej narażeni na występowanie złośliwych i niezłośliwych nowotworów skóry (IRR 1,29 oraz 1,46).</p> |
| WNIOSKI | <p>Wskutek stosowania inhibitorów TNF-α w leczeniu schorzeń zapalnych jelit, szczególnie przez dłuższy okres, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych objawów niepożądanych. Zwykle są łagodne i leczy się je za pomocą standardowych metod miejscowych bez przerywania stosowania leku anti-TNF-α. W cięższych przypadkach konieczne jest odstawienie leku.</p> |
| [117] Dogra i wsp. 2013 | <p>Przegląd przedstawia zestawienie zdarzeń niepożądanych wywołanych przez leki biologiczne blokujące TNF-α.</p> <p><u>Reakcja na wlew</u>: U 1% pacjentów występuje ostra reakcja na wlew. Równoczesne stosowanie metotreksatu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna zmniejsza powstawanie przeciwciał przeciwko infliksymbabowi, a zatem częstość występowania reakcji na wlew w porównaniu z monoterapią infliksymbabem (40% vs 16%) ulega zmniejszeniu. Decyzja o kontynuacji leczenia infliksymbabem zależy od stopnia nasilenia reakcji na wlew, skuteczności leczenia oraz dostępnych substytutów. W przypadku łagodnej lub umiarkowanej reakcji na wlew, zastosowanie leków immunosupresyjnych i dostosowanie harmonogramu wlewów mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na wlew w przyszłości.</p> <p><u>Infekcje prątkami gruźlicy</u>: 42/100 pacjentów leczonych anti-TNF-α. Największe ryzyko dotyczy pacjentów stosujących infliksymbab (1,5/1000 pacjentolat) i adalimumab (0,9/1000 pacjentolat).</p> <p><u>Infekcje oportunistyczne</u>: najbardziej narażeni są pacjenci stosujący infliksymbab i adalimumab w porównaniu z etanerceptem (na podstawie badań nad reumatoidalnym zapaleniem stawów)</p> <p><u>Zdarzenia neurologiczne</u>: Zarejestrowane w 17 przypadkach u pacjentów stosujących etanercept i w 2 przypadkach u pacjentów stosujących infliksymbab.</p> <p><u>Zespół toczeniopodobny</u>: Poziom wykrytych przeciwciał przeciwjądrowych zwiększył się z 29% do 53% podczas stosowania anti-TNF-α; 14% leczonych infliksymbabem wykazało obecność przeciwciał anti-dsDNA. W 94% przypadków objawy ustępują po odstawieniu leku.</p> <p><u>Łuszczyca</u>: Spośród 104 pacjentów, u których wystąpiły łuszczycowe zmiany skórne, u 49% rozpoznano łuszczycę plackowatą; 53% przypadków było spowodowanych stosowaniem infliksymbabu, 29% etanerceptu, 18% adalimumabu. U 79% pacjentów terapia była kontynuowana.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u>: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wywołanych infliksymbabem, bez jakichkolwiek objawów wystąpiło u 8% pacjentów leczonych z powodu łuszczycy.</p> <p><u>Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C</u>: Na 110 pacjentów leczonych etanerceptem, wykryto 6 przypadków podejrzenia infekcji.</p> <p><u>Nowotwory</u>: na podstawie 9 badań RCT (dotyczących pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymbabem lub adalimumabem) iloraz szans dla nowotworów wyniósł 3,3 (95% CI 1,2–9,1). Większość nowotworów wykrytych podczas badań RCT dotyczących porównania z placebo została rozpoznana jako rak skóry niebędący czerniakiem (70,6%). Na podstawie badań dotyczących 757 pacjentów otrzymujących etanercept lub infliksymbab RR dla nowotworów wyniósł 0,79, natomiast dla 800 pacjentów otrzymujących typowe leki przeciwreumatyczne, RR dla nowotworów wyniósł 1,39.</p> <p><u>Trombocytopenia</u>: 9 z 19 przypadków trombocytopenii rozpoznano u pacjentów cierpiących na łuszczycę lub łuszczycowe zapalenie stawów. Infliksymbab był stosowany w 53%, etanercept w 42% i adalimumab w 10% przypadków.</p> <p><u>Neutropenia</u>: Na 111 przypadków neutropenii spowodowanej przez leki anti-TNF-α, 83% stanowili chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, na łuszczycę chorował 1 pacjent. Etanercept był stosowany u 72,8% pacjentów, infliksymbab u 18,5% i adalimumab u 9%. Ciężkie zakażenia (zapalenie szpiku i zapalenie płuc) wystąpiły u 6% pacjentów. Wstępne leczenie kontynuowano u 81% pacjentów.</p> <p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</u>: Większość przypadków stanowili pacjenci z chorobami zapalnymi jelit i reumatoidalnym zapaleniem stawów (12% każdy), natomiast łuszczyca i łuszczycowe zapalenie stawów stanowiły 5,5% przypadków.</p> <p><u>Działanie teratogenne</u>: stwierdzono 61 wad wrodzonych u 41 noworodków. 22 matek przyjmowało etanercept, 19 infliksymbab. Najczęściej występują wady serca (59%). Etanercept został wykryty w mleku matki (infliksymbabu nie wykryto).</p> |
| WNIOSKI | <p>Występowanie zdarzeń niepożądanych podczas stosowania infliksymbabu dotyczy najczęściej reakcji na wlew, infekcji prątkami gruźlicy, infekcji oportunistycznych, wtórnego pojawienia się łuszczycy, trombocytopenii.</p> |
| [118] Collamer i wsp. 2010 | <p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący występowania łuszczycy podczas leczenia anti-TNF-α.</p> <p>Przegląd stanowi 104 opisy przypadków; 9 pacjentów leczono z powodu łuszczycy, 17 z powodu chorób zapalnych jelit, 23 z powodu chorób zwyrodnieniowych stawów, 49 z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, 6 z powodu innych chorób. Kobiety stanowiły 70% chorych. Infliksymbab stosowano u 53% chorych, etanercept u 29%, adalimumab u 18%. Nowe przypadki łuszczycy po stosowaniu inhibitorów TNF-α zdiagnozowano u 87% badanych, a u 13% zaobserwowano zaostrzenie choroby (pacjenci z łuszczycowym i reumatoidalnym zapaleniem stawów). Łuszczyca plackowata, jako zdarzenie niepożądane stanowiła 49% wszystkich przypadków (łuszczyca grudkowa – 15%, łuszczyca krostkowa – 52%).</p> |
| WNIOSKI | <p>Wystąpienie łuszczycy, jak również zaostrzenie już obecnego schorzenia, może pojawić się pod wpływem stosowania infliksymbabu oraz innych leków przeciwko TNF-α. Częstość występowania tych objawów może wiązać się z predyspozycjami genetycznymi pacjentów. Więcej przypadków wystąpienia łuszczycy polekowej obserwowano u kobiet.</p> |
| [119] Collamer i wsp. 2008 | <p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący występowania łuszczycy podczas leczenia anti-TNF-α.</p> <p>Przegląd zawiera 207 opisów przypadków. U 43% pacjentów zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów, u 26% choroby zwyrodnieniowe stawów, u 20% choroby zapalne jelit. Średnia wieku</p> |

| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|--|--|
| | wynosiła 45 lat, 65% badanych stanowiły kobiety; 59% było leczonych infliksymabem, 22% adalimumabem, 19% etanerceptem. Łuszczyca plackowata jako zdarzenie niepożądane stanowiła 50% wszystkich przypadków (łuszczyca krostkowa – 56%, łuszczyca grudkowa – 12%); u 15% badanych zdiagnozowano więcej niż 1 rodzaj łuszczy. Nie stwierdzono występowania żadnych istotnych czynników predysponujących do rozwoju nowych przypadków łuszczy. U 66% pacjentów możliwa była kontynuacja leczenia inhibitorami TNF- α . |
| WNIOSKI | Występowanie łuszczy u chorych leczonych inhibitorami TNF- α jest szeroko opisanym działaniem niepożądanym. Jednocześnie brak jest znanych czynników predysponujących do jej wystąpienia u konkretnych osób. Więcej przypadków wystąpienia łuszczy poplekowej obserwowano u kobiet. |
| [120] Ko i wsp. 2009 | Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący występowania łuszczy podczas leczenia anti-TNF- α . Przegląd stanowi 127 opisów przypadków. U 55,1% pacjentów stosowano infliksymab (N=70); u 27,6% etanercept (N=35); u 17,3% adalimumab (N=22). Kobiety stanowiły 58% przypadków; średnia wieku wynosiła 45,8 lat, a czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zmian chorobowych wyniósł średnio 10,5 miesięcy. Schorzenia, które stanowiły podstawę leczenia inhibitorami TNF- α , to: reumatoidalne zapalenie stawów (50,4%), zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (16,1%), choroba Leśniowskiego-Crohna (13%), łuszczyca (6,9%). Najczęściej pojawiającym się zdarzeniem niepożądanym była łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (40,5% przypadków) oraz łuszczyca plackowata (33,1%). Najczęściej stosowaną metodą leczenia tych zmian było miejscowe zastosowanie kortykosteroidów (poprawa u 26,8% pacjentów). Zmiana na inny lek anti-TNF- α prowadziła do poprawy objawów w 15,4% przypadków, a najskuteczniejsze było zaprzestanie leczenia anti-TNF- α (poprawa u 64,3% chorych). |
| WNIOSKI | Stosowanie terapii anti-TNF- α może prowadzić do wystąpienia łuszczy. Ponieważ zmiana na inny inhibitor TNF- α nie okazała się skuteczna w ustąpieniu objawów łuszczy, możliwe jest, że za ten efekt odpowiedzialna jest cała grupa czynników anti TNF- α . |
| [121] Lee i wsp. 2002 | Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia zagrażającej życiu histoplazmozy pod wpływem stosowania inhibitorów TNF- α , na podstawie informacji zawartych w bazie danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>). Przegląd stanowi 10 opisów przypadków infekcji grzybem <i>Histoplasma capsulatum</i> wywołującym histoplazmozę; 9 przypadków związanych było ze stosowaniem infliksymabu i 1 etanerceptu. U pacjentów leczonych infliksymabem objawy histoplazmozy występowały w ciągu od 1. tygodnia do 6 miesięcy od pierwszej infuzji. W przypadku 9 pacjentów wymagane było leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, jeden z nich zmarł. Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie inne leki immunosupresyjne i wszyscy mieszkali w regionach objętych zwiększonym ryzykiem zakażeń <i>Histoplasma capsulatum</i> . |
| WNIOSKI | Pacjenci przyjmujący leczenie przeciwko TNF- α (głównie infliksymab) mogą być narażeni na wystąpienie infekcji wywołanej grzybem <i>Histoplasma capsulatum</i> , szczególnie jeżeli zamieszkują obszary objęte zwiększonym ryzykiem zachorowania na histoplazmozę. |
| [122] Wallis i wsp. 2005 | Celem opracowania wtórnego był przegląd systematyczny dotyczący odnowienia utajonych infekcji ziarniniakowych pod wpływem stosowania infliksymabu. Na 197 000 pacjentów leczonych infliksymabem, całkowita liczba pacjentów u których doszło do odnowienia utajonych infekcji ziarniniakowych wyniosła 255 (dla etanerceptu 68 pacjentów na 113 000 leczonych; RR=2,15; p<0,0001). Najczęściej pojawiała się gruźlica (106 dla infliksymabu, 32 dla etanerceptu; RR=1,90; p<0,0001), a najrzadziej bartonelloza, legionelloza, trąd, pneumocystoza (po 1 przypadku dla infliksymabu). Inne pojawiające się infekcje ziarniniakowe wywołane stosowaniem infliksymabu, to: histoplazmoza (N=37), niegruźlica mykobakterioza (N=22), kandydoza (N=20), aspergiloza (N=17), listerioza (N=17), kokcydioidomikoza (N=11), kryptokokoza (N=10), nokardioza (N=7), toksoplazmoza (N=4). |
| WNIOSKI | Infliksymab może stwarzać większe ryzyko reaktywacji zakażeń ziarniniakowych w porównaniu do etanerceptu, co może być odzwierciedleniem podstawowych różnic w skutkach działania biologicznego tych dwóch leków. |
| [123] Costa i wsp. 2007 | Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący ryzyka wystąpienia tocznia rumieniowatego pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF- α . Przegląd stanowi 33 opisy przypadków. Wśród schorzeń leczonych za pomocą inhibitorów TNF- α , najwięcej przypadków stanowiło reumatoidalne zapalenie stawów (N=25; 76%). Infliksymab stosowano u 21 pacjentów (64%), etanercept u 10 (30%), adalimumab u 2 pacjentów (6%). W 100% przypadków (brak danych dotyczących 1 pacjenta) wyniki badań wykazały obecność przeciwciał przeciwjądrowych, w 91% przypadków (brak danych dotyczących 1 pacjenta) wyniki badań wykazały obecność przeciwciał anti-dsDNA. Hipokomplementemii wykazano u 59% pacjentów (brak danych dotyczących 10 pacjentów). Zdiagnozowano 5 przypadków towarzyszącego toczniowi uszkodzenia nerek; infliksymab stosowano u 1 pacjenta, etanercept u 3 pacjentów, adalimumab u 1 pacjenta. |
| WNIOSKI | Pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF- α możliwe jest wystąpienie tocznia rumieniowatego, jako jednego ze zdarzeń niepożądanych, czemu mogą również towarzyszyć choroby nerek. Wyniki badań potwierdzają, że u pacjentów opisanych w opracowaniu, toczeń rumieniowaty pojawił się z powodu stosowania leków anti-TNF- α (w tradycyjnym opisie choroby nie występują w surowicy krwi przeciwciała ANA i anti-dsDNA). |
| [124] Ramos-Casalas i wsp. 2007 | Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący 233 opisów przypadków wystąpienia chorób autoimmunologicznych (zapalenie naczyń krwionośnych skóry 113, toczeń 92, śródmiąższowe choroby płuc 24, inne 4), po zastosowaniu terapii przeciwko TNF- α . Schorzenia, na które leczono pacjentów to: reumatoidalne zapalenie stawów (N=187; 83%), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=17), zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=7), łuszczykowe zapalenie stawów (N=6), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (N=5), inne (N=3). Infliksymab podawano u 105 pacjentów, etanercept u 96 pacjentów, adalimumab u 21 pacjentów. |

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa



| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|------------------------------|--|
| | <p>Zapalenie naczyń.</p> <p>Infliksymab stosowało 47 pacjentów, etanercept 59 pacjentów, adalimumab 5 pacjentów. W 84% przypadków pacjenci przyjmowali terapię przeciwko TNF-α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Najczęściej diagnozowanym typem zapalenia naczyń było leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, a najczęstszym zgłaszanym objawem skórny był płamica. U ¼ pacjentów zdiagnozowano ostre stadium zapalenia naczyń. Zarejestrowano 2 przypadki zgonów.</p> <p>Toczeń.</p> <p>Infliksymab stosowało 40 pacjentów, etanercept 37 pacjentów, adalimumab 15 pacjentów. W 84% przypadków pacjenci przyjmowali terapię przeciwko TNF-α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Prawie połowa przypadków spełniała 4 lub więcej kryteria klasyfikacyjne dla tocznia rumieniowatego i śródmiąższowego zapalenia płuc.</p> |
| WNIOSKI | Stosowanie anty-TNF- α może wiązać się ze wzrostem liczby przypadków wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych, przede wszystkim zapalenia naczyń krwionośnych skóry, zespołu toczniopodobnego, układowego tocznia rumieniowatego i śródmiąższowego zapalenia płuc. |
| [125] Garcés i wsp. 2013 | <p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny i metaanalizę badań dotyczących powstawania przeciwciał w trakcie leczenia inhibitorami TNF-α pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropaią i nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p>U pacjentów wykryto przeciwciała ADA (przeciwlekowe) przeciwko zastosowanym inhibitorom TNF-α (infliksymab i adalimumab), które zmniejszały tempo odpowiedzi na leczenie o 68%. Jednoczesne podanie metotreksatu z wymienionymi lekami skutkowało zmniejszeniem negatywnego efektu.</p> |
| WNIOSKI | Opis badania wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, ponieważ nadal nie poznano dokładnych mechanizmów zachodzących w organizmie podczas terapii typu TNF- α . Stąd też konieczność stałego monitorowania pacjentów podczas tego typu leczenia i przywiązywania uwagi do potencjalnej immunogenności terapii biologicznych. |
| [126] Narula i wsp. 2014 | Opracowanie wtórne przedstawia występowanie działań niepożądanych w przypadku stosowania leczenia biologicznego u kobiet w ciąży. W wyniku przeglądu nie stwierdzono niekorzystnych wyników dotyczących przebiegu ciąży między kobietami z IBD stosującymi leki biologiczne, a grupą kontrolną (OR=1; 95%CI: 0,72–1,41). Nie stwierdzono również istotnej różnicy w częstości aborcji (OR=1,53; 95%CI: 0,97–2,41), porodu przedwczesnego (OR=1,00; 95%CI: 0,62–1,62), niskiej masy urodzeniowej (OR=1,05; 95%CI: 1,05; 95%CI: 0,62–1,78) lub wady wrodzonej (OR=1,10; 95%CI: 0,58–2,09). |
| WNIOSKI | Terapia biologiczna anty-TNF- α nie wpływa negatywnie na płód i kobiety w ciąży. |
| [127] Lorenzetti i wsp. 2014 | Opracowanie wtórne przedstawia występowanie gruźlicy w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego anty-TNF- α . W wyniku przeglądu stwierdzono wystąpienie gruźlicy wśród 26 (0,26%) przypadków z 10 010 badanych pacjentów poddanych terapii biologicznej. Nie zaobserwowano wystąpienia gruźlicy wśród pacjentów przyjmujących placebo lub placebo z leczeniem immunosupresyjnym. Różnica ta była istotna statystycznie (OR=24,8; 95%CI: 2,4; 133). Wykazano również wyższe ryzyko wystąpienia gruźlicy wśród pacjentów poddanych terapii skojarzonej (leczenie biologiczne i immunosupresyjne) w porównaniu do monoterapii lekami biologicznymi. |
| WNIOSKI | Stosowanie terapii biologicznej może wiązać się z wystąpieniem gruźlicy. |
| [128] Baert i wsp. 2007 | Reakcje infuzyjne są indukowane przez obecność przeciwciał anty-infliksymab w surowicy. Stosowanie jednocześnie steroidów może zmniejszyć immunogenność. |
| WNIOSKI | Prawdopodobnie najbardziej efektywną strategią, która zapewni wysoką skuteczność leczenia i zapobiega immunogenności jest stosowanie leczenia podtrzymującego. Zastosowanie steroidów przed infuzją infliksymabu może zmniejszyć immunogenność. |
| [129] Nanda i wsp. 2014 | W wyniku metaanalizy stwierdzono, że występowanie przeciwciał anty-infliksymab przyczynia się do utraty odpowiedzi klinicznej na leczenie w chorobach zapalnych jelit (RR=3,2; 95%CI: 2,0; 4,9, p<0,0001). Wśród pacjentów chorobą Crohna, wynik ten również jest istotny statystycznie (RR=3,2; 95%CI: 1,9–5,5; p<0,0001). Wykazano również dużo niższe stężenie infliksymabu w surowicy krwi u pacjentów, u których występują przeciwciała anty-infliksymab. |
| WNIOSKI | Występowanie przeciwciał anty-infliksymab może wiązać się z utratą odpowiedzi na leczenie. |
| [130] Ferrero i wsp. 2004 | Opracowanie wtórne przedstawia występowanie zdarzeń niepożądanych podczas leczenia infliksymabem kobiet w ciąży. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu stosowania infliksymabu na rozwój zarodka i przebieg ciąży. Wykazano pojedyncze przypadki śmierci noworodków lub porodów przedwczesnych, jednak dowody są zbyt słabe aby potwierdzały wpływ leczenia na te zdarzenia. |
| WNIOSKI | Nie ma wystarczających dowodów aby określić toksyczny wpływ infliksymabu na płód. |
| [131] Ford i wsp. 2013 | Opracowanie wtórne przedstawia występowanie infekcji podczas stosowania terapii biologicznych anty-TNF- α . Autorzy opracowania wtórnego wskazali na wystąpienie 8 przypadków <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , 8 przypadków zakażenia herpes simplex, 6 przypadków kandydozy ustnej lub przełyku, 6 przypadków zakażenia półpaścem, 2 przypadki ospy wietrznej, 2 przypadki cytomegalowirusa lub zakażenia wirusem Epsteina-Barr oraz jednego przypadku infekcji <i>Nocardia</i> wśród pacjentów przyjmujących leczenie aktywne. Wykazano również dwukrotnie wyższe wystąpienie infekcji wśród pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne w porównaniu do placebo. Wyższe ryzyko infekcji wystąpiło również w przypadku badań, w których leczenie trwało <8 tygodni w porównaniu do badań, w których leczenie trwało >8 tygodni. |

| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|-------------------------------|--|
| WNIOSKI | Terapia lekami biologicznymi anty-TNF- α wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji. |
| [132] Veerappan i wsp. 2011 | Wyniki badań krótkoterminowych wskazują na korzystny wpływ terapii infliksymabem na stan kości u pacjentów z chorobą Crohna. Wykazano znaczącą poprawę w zakresie markerów tworzenia kości - β -alkalicznej fosfatazy ($p=0,022$) i osteokalcyny ($p=0,008$) w okresie 4 miesięcy od leczenia infliksymabem. |
| WNIOSKI | Dotychczasowe wyniki wskazują na poprawę struktury kości u pacjentów z chorobą Crohna, jednak konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych badań w celu oceny wpływu leczenia infliksymabem na strukturę kości i ryzyko ich złamań w analizowanej populacji. |
| [133] Nanau i wsp. 2014 | W wyniku przeglądu wykazano, że ryzyko zakażenia gruźlicą jest większe w grupie stosującej infliksymab w porównaniu do populacji ogólnej (standaryzowany współczynnik występowania (SIR)=18,6; 95%CI: 13,4; 25,8). Wykazano również, że mykobakterioza środowiskowa występuje częściej wśród osób leczonych infliksymabem (74 przypadki na 100000 osobolat) w porównaniu do populacji ogólnej (4,1 przypadków na 100000 osobolat). Zakażenia <i>L. monocytogenes</i> występują u 43 przypadków na 1000000 osób w populacji leczonej infliksymabem w porównaniu do 3 przypadków na 1000000 osób w populacji ogólnej. W jednym z badań wykazano wyższe ryzyko zakażenia <i>Legionella pneumophila</i> wśród pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do populacji ogólnej Francuzów. |
| WNIOSKI | Istnieje ryzyko infekcji związane z terapią infliksymabem. |
| [134] Subramanian i wsp. 2006 | Opracowanie wtórne przedstawia ryzyko wystąpienia komplikacji pooperacyjnych u pacjentów stosujących infliksymab. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w długości hospitalizacji pooperacyjnej oraz wystąpieniu komplikacji. |
| WNIOSKI | Nie wykazano ryzyka wystąpienia komplikacji pooperacyjnych u pacjentów przyjmujących infliksymab. |
| [135] Williams i wsp. 2014 | W badaniach uwzględnionych w opracowaniu wzięło udział w sumie 4135 pacjentów z IBD przyjmujących leczenie biologiczne anty-TNF- α . Stwierdzono wystąpienie nowotworów wśród 9 pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne. Nie było istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nowotworów pomiędzy grupą przyjmującą leki biologiczne w porównaniu do placebo (RR=0,77; 95%CI: 0,37-1,59). |
| WNIOSKI | Nie stwierdzono powiązania w występowaniu nowotworów z przyjmowaniem leczenia biologicznego anty-TNF- α . |
| [136] Marchioni i wsp. 2014 | Opracowanie wtórne przedstawia ryzyko wystąpienia powikłań wśród kobiet w ciąży stosujących leczenie biologiczne. W wyniku przeglądu wykazano, że wśród pacjentek stosujących infliksymab, wstąpiło 10,6% spontanicznych poronień, 1,1% martwych urodzeń, 26,9% przedwczesnych urodzeń, 4,4% urodziło się z niską masą urodzeniową. Nie wykazano jednak powiązania z zastosowanym leczeniem. |
| WNIOSKI | Nie wykazano negatywnych skutków leczenia infliksymabem u kobiet w ciąży. |
| [137] Mozaffari i wsp. 2015 | W przeglądzie uwzględniono 83 kobiety w ciąży z IBD, przyjmujące leczenie biologiczne. Terapia infliksymabem nie wiąże się z ryzykiem wad wrodzonych, opóźnieniem wzrostu wewnątrzmacicznego lub niską masą urodzeniową. Raportowano 11 poronień. W kolejnych badaniach również nie stwierdzono negatywnego wpływu infliksymabu na przebieg ciąży. W jednym z badań, w którym wzięło udział 10 ciężarnych kobiet z IBD leczonych infliksymabem stwierdzono 3 porody przedwczesne i 1 niską wagę urodzeniową. |
| WNIOSKI | Stosowanie infliksymabu nie ma wpływu na przebieg ciąży. |
| [138] Singh i wsp. 2014 | W wyniku metaanalizy stwierdzono, że nie istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia czerniaka u pacjentów stosujących terapię biologiczną w przebiegu zapalnych chorób jelit (RR=1,08; 95%CI: 0,59–1,96). |
| WNIOSKI | Choroby zapalne jelit wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka, jednak stosowanie terapii biologicznej nie zwiększa ryzyka wystąpienia tego nowotworu. |
| [139] Nielsen i wsp. 2013 | Opracowanie wtórne przedstawia ryzyko negatywnego wpływu stosowania terapii biologicznej na płód i przebieg ciąży. W niektórych opisach przypadkach stosowanie infliksymabu można było powiązać z wystąpieniem powikłań ciąży. W jednym z badań, u dwóch kobiet wystąpiła polidaktylia, jednak przyjmowały one również przed zacięciem w ciąży metotreksat (dla którego badania wykazały negatywny wpływ na płód i kobiety w ciąży). W innym badaniu, w którym wzięło udział 10 kobiet w ciąży, stwierdzono 3 przypadki przedwczesnego porodu oraz 1. niską masę urodzeniową. W jednym z większych badań, do którego włączono 96 kobiet z bezpośrednim narażeniem na infliksymab, nie stwierdzono większej częstości występowania powikłań niż w populacji ogólnej. Do kolejnego badania włączono 1232 kobiety z IBD, z których 357 przyjmowało leczenie biologiczne podczas ciąży. Nie stwierdzono u nich większego ryzyka wystąpienia samodzielnego poronienia, niskiej wagi urodzeniowej dziecka lub wad wrodzonych dziecka (RR=0,8; 95%CI: 0,5–1,3). |
| WNIOSKI | Nie stwierdzono istotnego wpływu stosowania infliksymabu na przebieg ciąży. |
| [140] Narula i wsp. 2013 | W wyniku metaanalizy stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia infekcji pooperacyjnych w grupie przyjmującej leczenie biologiczne anty-TNF- α , w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=1,56; 95%CI: 1,09–2,24; NNH=14). Stwierdzono również wyższe ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych nie związanych z infekcjami w grupie przyjmującej leczenie biologiczne anty-TNF- α w porównaniu do kontroli (OR=1,57; 95%CI: 1,14-2,17; NNH=11). Ogólnie komplikacje pooperacyjne częściej występowały w grupie przyjmującej terapię biologiczną w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=1,73; |

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa



| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|--------------------------------|--|
| | 95%CI: 1,23–2,43; NNH=7). |
| WNIOSKI | Stosowanie terapii biologicznych anty-TNF- α wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia komplikacji pooperacyjnych. |
| [141] Lichtenstein i wsp. 2012 | W opracowaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń, poważnych infekcji lub nowotworów złośliwych w grupie pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy przyjmującej placebo u pacjentów z IBD. W grupie pacjentów z chorobą Crohna, odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej jedna infekcja był porównywalny z grupą placebo (49,1% vs 45,3%; $p=0,402$). 3 pacjentów leczonych infliksymabem zmarło wskutek szoku septycznego. |
| WNIOSKI | Stosowanie infliksymabu nie zwiększa ryzyka infekcji oraz nowotworów u pacjentów z chorobą Crohna. |
| [142] Tragiannidis i wsp. 2017 | Opracowanie wtórne dotyczące ryzyka wystąpienia inwazyjnych infekcji grzybiczych w populacji pediatrycznej, leczonej inhibitorami TNF- α . Wyniki dotyczące infekcji grzybiczych podczas leczenia inhibitorami TNF- α są ograniczone, w jednym z dużych badań pierwotnych wykazano, że infekcje grzybicze wystąpiły u 4% pediatrycznych pacjentów z chorobą Crohna, leczonych infliksymabem. |
| WNIOSKI | Terapia inhibitorami TNF- α może zwiększać ryzyko wystąpienia zarówno endemicznych jak i oportunistycznych infekcji grzybiczych w populacji pediatrycznej. |
| [143] Münger i wsp. 2017 | Opracowanie wtórne dotyczące ryzyka wystąpienia stanu zapalnego (ang. <i>paradoxical inflammation</i>) indukowanego terapią inhibitorami TNF- α , u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Do jego najczęstszych przejawów należą: wzrost miana przeciwciał przeciwjądrowych, toczń polekowy, łuszczyca i zapalenie naczyń. |
| WNIOSKI | Stan zapalny (ang. <i>paradoxical inflammation</i>) indukowany terapią inhibitorami TNF- α jest zjawiskiem częstszym niż wcześniej sądzono. |
| [144] Brown i wsp. 2017 | Praca przeglądowa, dotycząca wpływu leków (w tym infliksymabu) na indukowanie łuszczycy u pacjentów cierpiących, m.in. na chorobę Crohna. U 62,5 % pacjentów stosowano infliksymab. W przypadku choroby Crohna terapia inhibitorami TNF- α , u 40,7 % pacjentów wywołała łuszczycę. Wprowadzenie dodatkowo terapii skórnej, z jednoczesną kontynuacją leczenia inhibitorami TNF, powodowało mniej działań niepożądanych (32,9 %), niż przerwanie terapii inhibitorami TNF (47,7 %). |
| WNIOSKI | W przypadku pojawienia się łuszczycy, decyzje dotyczące kontynuacji leczenia inhibitorami TNF (w tym infliksymabem) należy rozważyć w zależności od tła oraz nasilenia choroby jelitowej i możliwej utraty skuteczności terapii. |
| [145] Moćko i wsp. 2016 | Metaanaliza dotycząca porównania profilu bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu choroby Crohna. Porównanie sieciowe nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami biologicznymi stosowanymi w leczeniu choroby Crohna (infliksymab, adalimumab, vedolizumab, certolizumab i ustekinumab), w zakresie zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Infliksymab okazał się najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia infekcji. |
| WNIOSKI | Terapie biologiczne stosowane w leczeniu choroby Crohna charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa. |
| [146] Shihab i wsp. 2016 | Metaanaliza, oceniająca ryzyko terapii inhibitorami TNF (w tym infliksymabem) u kobiet w ciąży, cierpiących na choroby zapalne jelit. Przeprowadzona meta-analiza zdarzeń niepożądanych objęła wady wrodzone, przedwczesne porody oraz niską masę urodzeniową noworodków. U kobiet ciężarnych, narażonych na działanie inhibitorów TNF, łączny OR dla wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych wynosił 1,14 [0,73-1,78]; $p = 0,55$ w porównaniu z grupami kontrolnymi. OR dla wad wrodzonych, przedwczesnych porodów i niskiej masy urodzeniowej wyniósł odpowiednio: 0,89 [0,37-2,13], $p = 0,79$; 1,21 [0,74-2,00], $p = 0,45$ i 1,36 [0,77-2,38], $p = 0,29$. |
| WNIOSKI | Terapia inhibitorami TNF nie zwiększa ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych. Te doniesienia stanowią ważne informacje odnośnie profilu bezpieczeństwa leczenia anty-TNF dla kobiet w ciąży cierpiących na choroby zapalne jelit. |
| [147] Androulakis i wsp. 2015 | Opracowanie wtórne, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania leków (w tym infliksymabu) u ciężarnych kobiet cierpiących na choroby zapalne jelit. Podczas ciąży płód jest narażony na kontakt z przeciwciałami anty-TNF, dlatego ważna jest ocena bezpieczeństwa dla samego płodu. Dane dotyczące skutków kontaktu płodu z przeciwciałami anty-TNF są ograniczone. W przypadku kobiet nie zanotowano zwiększenia częstości jakichkolwiek działań niepożądanych. |
| WNIOSKI | Postuluje się, aby dla bezpieczeństwa płodu zaniechać leczenia infliksymabem w trzecim trymestrze ciąży. |
| [148] Lichtenstein i wsp. 2015 | Przeegląd systematyczny dotyczący reakcji związanych z infuzją infliksymabu. Reakcje na wlew mogą być natychmiastowe (w trakcie trwania infuzji lub do 2 godzin od jej zakończenia) lub opóźnione (>24 godzin od infuzji). W celu ich zapobiegania stosuje się równoczesne stosowanie immunomodulatorów lub premedykację kortykosteroidami, leki przeciwhistaminowymi i przeciwgorączkowymi. Autorzy opracowania przedstawiają algorytm postępowania, w przypadku, gdy powyższe metody zapobiegania reakcjom na wlew infliksymabu nie są skuteczne. |
| WNIOSKI | Natychmiastowe reakcje na wlew infliksymabu w populacji pacjentów z chorobami zapalnymi jelit raportowane są u 5-23% chorych, jednak istnieją różne techniki pozwalające zmniejszać ryzyko ich wystąpienia. |
| [149] Papaconstantino | Praca przeglądowa, dotycząca roli inhibitorów TNF (w tym infliksymabu) w powstawaniu anastomoz - jako komplikacji po operacji jamy brzusznej u pacjentów z chorobą Crohna. Poza korzyściami terapeutycznymi wynikającymi z neutralizacji TNF- α , zmiany w komórkach układu odpornościowego mogą wywoływać silne efekty immunosupresyjne. |

| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|------------------------------------|--|
| u i wsp. 2014 | |
| WNIOSKI | Atenuowana odpowiedź immunologiczna może zagrozić zdolności do gojenia się jelit po operacji, co prowadzi do słabszego zespolenia i zwiększonego ryzyka przecieku oraz powikłań septycznych. |
| [150] Dulai i wsp. 2014 | Praca przeglądowa, dotycząca terapii inhibitorami TNF (w tym infliksymabem) u pacjentów pediatrycznych cierpiących na choroby zapalne jelit. Podjęto próbę oszacowania częstości występowania poważnych infekcji, chłoniaków oraz śmierci w wyniku terapii. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów pediatrycznych leczonych inhibitorami TNF była podobna jak w przypadku terapii immunomodulatorami (standaryzowany współczynnik występowania (SIR)=1,06 [0,83-1,36]), ale niższa niż przypadku terapii steroidowej (SIR=0,48 [0,40-0,58]) czy też terapii inhibitorami TNF u dorosłych pacjentów (SIR=0,54 [0,43-0,67]). |
| WNIOSKI | Ryzyko chłoniaka w terapii inhibitorami TNF (w tym infliksymabem) nie było wyższe niż w przypadku innych stosowanych terapii. Częstość występowania poważnych infekcji podczas terapii inhibitorami TNF była istotnie niższa niż w terapii steroidowej. |
| [151] Yang i wsp. 2014 | Praca przeglądowa i meta-analiza opisująca ryzyko powikłań pooperacyjnych (operacje brzuszne) następujących w związku z przedoperacyjną terapią infliksymabem, dla pacjentów z chorobą Crohna. Wykazano istotny związek między leczeniem infliksymabem przed operacją a łączną liczbą zdarzeń niepożądanych (OR = 1,45 [1,04; 2,02]); zdarzeniami o charakterze zakaźnym (OR = 1,47 [1,08; 1,99]; zdarzeniami o charakterze niezakaźnym (OR = 2,29 [1,14; 4.61]). Nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR = 1,39 [0,85; 2,27] oraz drobnych zdarzeń niepożądanych (OR = 1,39 [0,57; 3,40]) między grupami leczonymi infliksymabem i grupami kontrolnymi. |
| WNIOSKI | Przedoperacyjne stosowanie infliksymabu nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych, a szczególnie powikłań infekcyjnych u pacjentów z chorobą Crohna. |
| [152] Phelan 2004 | Badanie oparte na raportach FDA, dotyczące występowania poważnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z chorobą Crohna (i innych) leczonych infliksymabem. U części pacjentów leczonych infliksymabem może dochodzić do poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak leukopenia, neutropenia, trombocytopenia czy pancytopenia. Mechanizm wywoływania tych działań jest nieznan, ale stosowaniu infliksymabu i innych inhibitorów TNF może prowadzić do zahamowania prozapalnych cytokin zaangażowanych w różnicowanie komórek macierzystych w szpiku kostnym. |
| WNIOSKI | Postuluje się, aby sprawdzić morfologię krwi pacjentów przed oraz po rozpoczęciu terapii infliksymabem. Istotne jest ostrzeżenie pacjentów przed tego typu działaniami niepożądanymi i zgłaszanie każdego przypadków m.in. gorączki, objawów anemii czy nadmiernego krwawienia. |
| [153] Rosenfeld i wsp. 2013 | Praca przeglądowa i meta-analiza opisująca ryzyko powikłań pooperacyjnych (operacje brzuszne) następujących w związku z przedoperacyjną terapią infliksymabem, dla pacjentów z chorobą Crohna. Efekty immunosupresyjne działania infliksymabu mogą zwiększać ryzyko powikłań pooperacyjnych u tych pacjentów. Najczęstszymi powikłaniami były infekcje ran, przecieki z anastomoz i sepsa. Nie stwierdzono istotnych różnic w poważnych powikłaniach (OR=1,59 [0,89-2,86]), drobnych powikłaniach (OR=1,80 [0,87-3,71], reoperacji (OR=1,33 [0,55-3,20]) lub 30-dniowej śmiertelności (OR=3,74 [0,56-25,16]) pomiędzy grupami leczonymi infliksymabem i grupami kontrolnymi. |
| WNIOSKI | Praca dostarczyła pewnych dowodów na to, że terapia infliksymabem może być bezpiecznie kontynuowana w okresie przedoperacyjnym bez zwiększania ryzyka powikłań pooperacyjnych u pacjentów z chorobą Crohna poddawanych operacjom jamy brzusznej. |
| [154] Shah i wsp. 2017 | Praca przeglądowa i meta-analiza opisująca ryzyko wystąpienia infekcji u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, leczonych m.in. infliksymabem. Wyniki meta-analizy wskazują, że infliksymab stosowany w chorobie Crohna nie zwiększa ryzyka wystąpienia infekcji w porównaniu z placebo (RR=0,81; 95% CI: 0,64-1,03). |
| WNIOSKI | Wyniki meta-analizy wskazują na porównywalne ryzyko infekcji podczas leczenia infliksymabem względem placebo, u pacjentów z chorobą Crohna. |
| [155] Wang i wsp. 2016 | Metaanaliza, mająca na celu ocenę ryzyka wystąpienia gruźlicy u osób z m.in. chorobami zapalnymi jelit, leczonych infliksymabem. OR zakażenia gruźlicą wynosiło 1,66 [0,26-10,57] i nie było statystycznie istotne. Odsetek osób, które zachorowały na gruźlicę podczas terapii infliksymabem wyniósł 0,52%. |
| WNIOSKI | W porównaniu z placebo, leczenie infliksymabem może zwiększać ryzyko rozwoju gruźlicy. |
| [156] Rampton 2005 | Komentarz do badań, dotyczący problemu zwiększonej zachorowalności na gruźlicę wśród pacjentów z chorobą Crohna, stosujących terapię infliksymabem lub innymi inhibitorami TNF. Zwiększone ryzyko aktywnej gruźlicy związane z leczeniem infliksymabem, powoduje konieczność wprowadzenia badań przesiewowych dla pacjentów z aktywną lub ukrytą gruźlicą przed zastosowaniem terapii tym lekiem. |
| WNIOSKI | Przed leczeniem infliksymabem należy przeprowadzać badania przesiewowe pod kątem gruźlicy, co pozwoli zdecydować, którzy pacjenci potrzebują leków przeciwprątkowych lub profilaktyki przed właściwą terapią infliksymabem. |
| [157] Patel i wsp. 2016 | Praca przeglądowa dotycząca występowania oddechowych zdarzeń niepożądanych, u pacjentów z chorobą Crohna, podczas terapii infliksymabem. W trakcie leczenia infliksymabem zgłaszana była szeroka gama powikłań, zarówno zakaźnych jak i niezakaźnych, takich jak: zakażenia <i>Mycobacterium sp.</i> , histoplazmoza, aspergiloza, kryptokokoza, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, śródmiąższowe zapalenie płuc, rozlane krwawienie pęcherzykowe czy choroby autoimmunologiczne płuc. |
| WNIOSKI | Ważne jest, aby dokładnie ocenić objawy dotyczące układu oddechowego. Poza powikłaniami infekcyjnymi, również niezakaźne zdarzenia niepożądane mogą wystąpić u pacjentów leczonych infliksymabem. Ponadto ważne jest różnicowanie pierwotnych zaburzeń płucnych, od działań niepożądanych będących wynikiem terapii infliksymabem. Algorytm do oceny pacjentów z chorobą Crohna |

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa



| Referencja | Wynik (profil bezpieczeństwa) |
|---------------------------------------|--|
| | z objawami płucnymi jest wskazówką dla klinicystów do podejmowania decyzji medycznych. |
| [158] Papamichael i wsp. 2016 | Praca przeglądowa dotycząca oceny bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF (w tym infliksymabu) u pacjentów z chorobą Crohna. Autorzy koncentrowali się głównie na infekcjach i nowotworach złośliwych oraz bezpieczeństwie kobiet w ciąży, osób w podeszłym wieku i dzieci. |
| WNIOSKI | Dostępne dane sugerują, że monoterapia inhibitorami TNF (w tym infliksymabem) lub w połączeniu z immunomodulatorami jest względnie bezpieczna, chociaż może wiązać się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji, raka skóry oraz chłoniaka. |
| [159] Murdaca i wsp. 2016 | Praca przeglądowa, opisująca wpływ m.in. przeciwciał monoklonalnych anty-infliksymab (anty-IFX) na skuteczność i bezpieczeństwo terapii infliksymabem. Powstanie tego typu przeciwciał może wiązać się z wystąpieniem niepożądanych reakcji i stopniową utratą skuteczności terapii. |
| WNIOSKI | Przeciwciała neutralizujące IgG / IgE przeciwko infliksymabowi zmniejszają możliwość osiągnięcia odpowiedzi na leczenie lub remisji klinicznej, zmniejszają przeżywalność oraz powodują zapotrzebowanie na wyższą dawkę leku. |
| [160] Khanna & Feagan 2015 | Opracowanie wtórne, dotyczące terapii infliksymabem w chorobach zapalnych jelit. Celem pracy była analiza bezpieczeństwa terapii infliksymabem i związanych z nią ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki dotychczasowych nie badań nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów (m. in. raka skóry niebędącego czerniakiem czy chłoniaków niezłośliwych) podczas leczenia infliksymabem. |
| WNIOSKI | Terapia infliksymabem skojarzona z lekiem immunosupresyjnym nie powoduje większego ryzyka ciężkiej infekcji niż monoterapia infliksymabem. Sama terapia antagonistą TNF z lekiem immunosupresyjnym nie jest związana z wyższym ryzykiem wystąpienia nowotworu. |
| [161] Pagnini i wsp. 2015 | Praca przeglądowa, opisująca bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF (w tym infliksymabu). Coraz więcej pacjentów otrzymuje leczenie tymi zaawansowanymi terapiami biologicznymi i ryzyko zdarzeń niepożądanych, które mogą być związane z ich stosowaniem, musi być monitorowane. Profil bezpieczeństwa różnych inhibitorów TNF jest porównywalny. |
| WNIOSKI | Dane z badań klinicznych wskazują, że leki z grupy anty-TNF- α są ogólnie bezpieczne i większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych ma formę łagodną i łatwą do opanowania. Dokładny dobór pacjentów oraz dokładna ocena przed leczeniem i regularna obserwacja podczas terapii mogłaby potencjalnie zmniejszyć częstość zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF (w tym infliksymabu). |

14.9. OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK

Tabela 92. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań randomizowanych.

| Kategoria | Opis | Komentarz | Opis | Komentarz | Opis | Komentarz | Opis | Komentarz |
|--|---|---|---|---|---|--|---|--|
| Badanie | ACCENT I [1]-[11] | | Targan i wsp. 1997 [12]-[17] | | REACH [18]-[22] | | SONIC [23]-[28] | |
| Błąd systematyczny doboru próby | | | | | | | | |
| Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji) | Randomizacja ze stratyfikacją, zastosowana metoda randomizacji (ze stratyfikacją) stanowi ograniczenie badania. Randomizacja przeprowadzana przy użyciu ang. <i>interactive voice-response system</i> . | Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Randomizacja centralna, przeprowadzona przez niezależną organizację, brak bardziej szczegółowego opisu. | Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Randomizacja ze stratyfikacją, zastosowana metoda randomizacji (ze stratyfikacją) stanowi ograniczenie badania. | Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Randomizacja ze stratyfikacją, zastosowana metoda randomizacji (ze stratyfikacją) stanowi ograniczenie badania. | Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. |
| Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji) | Nie podano w jaki sposób utajniano kod randomizacji. | Niejasne ryzyko błędu selekcji. | Nie podano w jaki sposób utajniano kod randomizacji. | Niejasne ryzyko błędu selekcji. | Nie podano w jaki sposób utajniano kod randomizacji. | Niejasne ryzyko błędu selekcji. | Nie podano w jaki sposób utajniano kod randomizacji. | Niejasne ryzyko błędu selekcji. |
| Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów | | | | | | | | |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)) | Badanie podwójnie zamaskowane, podano opis maskowania. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Badanie podwójnie zamaskowane, podano opis maskowania. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Badanie otwarte. | Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Badanie podwójnie zamaskowane, podano opis maskowania. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. |
| Błąd systematyczny z diagnozowania | | | | | | | | |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (Oceny należy dokonać dla | Personel medyczny i badacze nie znali przydziału chorych do grup. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy | Personel medyczny i badacze nie znali przydziału chorych do grup. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy | Badanie otwarte. | Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Personel medyczny i badacze nie znali przydziału chorych do grup. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej |

| Kategoria | Opis | Komentarz | Opis | Komentarz | Opis | Komentarz | Opis | Komentarz |
|--|--|---|--|---|---|---|---|---|
| Badanie | ACCENT I [1]-[11] | | Targan i wsp. 1997 [12]-[17] | | REACH [18]-[22] | | SONIC [23]-[28] | |
| <i>każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | | (badanej lub kontrolnej). | | (badanej lub kontrolnej). | | | | lub kontrolnej). |
| Błąd systematyczny z wycofania | | | | | | | | |
| Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT lub w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu trwania badania. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania. | Nie przedstawiono informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania/zostali utraceni. Nie podano w jakiej populacji oceniano skuteczność (brak informacji czy była to populacja ITT, w protokole badania nie założono, że wyniki będą oceniane w populacji ITT). | Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania. | Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania. | Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania. |
| Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem | | | | | | | | |
| Wybiórcze raportowanie wyników | Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. |
| Inny błąd systematyczny | | | | | | | | |
| Inne źródło błędu systematycznego | Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. | Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego. | Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. |

14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 93. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

| Badanie | Faza otwarta badania REACH [21] | Kierkus i wsp. 2012 [29] | Sieczkowska-Golub i wsp. 2017 [30] | Nikolaus i wsp. 2000 [31] | Kugathasan i wsp. 2000/2001 [32]-[33] | Balkom i wsp. 2002 [34] | Schreiber 2000 [35]/Herfarth i wsp. 2002 [36] | Borrelli i wsp. 2014 [37] | Orlando i wsp. 2005 [38] |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|--|
| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | | | | | | | | |
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania? | NIE (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | TAK (1 punkt) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | TAK (1 punkt) | Brak możliwości oceny (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) chorzy z wczesną i późną chorobą | TAK (1 punkt) chorzy z chorobą jelitową i przetokami | TAK (1 punkt) chorzy z chorobą jelitową i przetokami | TAK (1 punkt) chorzy leczeni tylko w ramach indukcji lub indukcji i podtrzymania | TAK (1 punkt) chorzy z chorobą jelitową i przetokami |
| Ocena maksymalna | 6 punktów | 5 punktów | 6 punktów | 6 punktów | 8 punktów | 7 punktów | 7 punktów | 7 punktów | 7 punktów |

Tabela 94. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

| Badanie | Van den Brande i wsp. 2007 [39] | Nakahigashi i wsp. [40] | Van Assche i wsp. 2013 [41] | Hibi i wsp. 2014 [42]-[43] | Gecse i wsp. 2016 [44] | Park i wsp. 2015 [46] | Paul i wsp. 2013 [47] | Sakuraba i wsp. 2014 [48] | Di Sabatino i wsp. 2008 [49] |
|--|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------------|
| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | | | | | | | | |
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z | NIE (0) | NIE (0 punktów) | TAK (1) | TAK (1) | TAK (1) | TAK (1 punkt) | NIE (0) | NIE (0) | Brak |

| | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|-----------------|---|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | punktów) | | punkt) | punkt) | punkt) | | punktów) | punktów) | możliwość oceny (0 punktów) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania? | Brak możliwości oceny (0 punktów) | TAK (1 punkt) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | TAK (1 punkt) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) względem różnych cech demograficznych i klinicznych | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) względem poziomu białka CRP | NIE (0 punktów) | TAK (pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem i wcześniej nieleczeni) | TAK (1 punkt) względem poziomu infliksymabu | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) |
| Ocena maksymalna | 5 punktów | 7 punktów | 6 punktów | 7 punktów | 7 punktów | 7 punktów | 5 punktów | 5 punktów | 4 punkty |

Tabela 95. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

| Badanie | Szymańska i wsp. 2016 [50] | Hyams i wsp. 2000 [51] | Tursi i wsp. 2010 [52] | Gouldthorpe i wsp. 2013 [53] | Jung i wsp. 2015 [54] | Sieczkowska i wsp. 2016 [55] | Kim i wsp. 2011 [56] | Szabo i wsp. 2014 [57] | Richmond i wsp. 2018 [58] |
|---|----------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|------------------------|---------------------------|
| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | | | | | | | | |
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) |

| | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| końcowych? | | | | | | | | | |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania? | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach) pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) choroby leczeni wcześniej lub nieleczeni anty-TNF | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) |
| Ocena maksymalna | 3 punkty | 5 punktów | 3 punkty | 3 punkty | 5 punktów | 6 punktów | 4 punkty | 5 punktów | 4 punkty |

Tabela 96. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

| Badanie | Keil i wsp. 2016 [59] | Griffin i wsp. 2015 [60]/Stein i wsp. 2016 [61] | Ardizzone i wsp. 2002 [62] | Rispo i wsp. 2005 [63] | Olbjørn i wsp. 2014 [64] | Hyams i wsp. 2009 [65] | Schnitzler i wsp. 2009 [66] | Tiemi i wsp. 2010 [67] | Choi i wsp. 2016 [68] | Witthöft i wsp. 2005 [69] | Laharie i wsp. 2009 [70] | Lionetti i wsp. 2003 [71] |
|---|-------------------------|---|----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | | | | | | | | | | | |
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) |

14.10. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|--|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania? | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | TAK (1 punkt) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) | TAK (1 punkt) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach) pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów? | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) chorzy z chorobą jelitową i przetokami | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) pacjenci leczeni epizodycznie i w stałych odstępach czasu | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) chorzy z chorobą jelitową i przetokami | NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) chorzy z korzyścią kliniczną lub bez niej | NIE (0 punktów) |
| Ocena maksymalna | 6 punktów | 5 punktów | 6 punktów | 5 punktów | 5 punktów | 6 punktów | 7 punktów | 5 punktów | 6 punktów | 5 punktów | 5 punktów | 5 punktów |

14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 97. Ocena metodologii przeglądów systematycznych z meta-analizą w skali AMSTAR*.

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | Cholapranee i wsp. 2017 [162] | Mao i wsp. 2017 [163] | Gisbert i wsp. 2016 [164] | Kennedy i wsp. 2016 [165] | Komaki i wsp. 2017 [166] | Feng i wsp. 2017 [167] | Rahimi i wsp. 2007 [168] | Mardini i wsp. 2014 [169] |
|---|--|-------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przeгляд literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) |
| Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) |
| Czy przedstawiono charakterystykę badań | Tak | Tak (1 punkt) | Tak (1) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) |

| | | | | | | | | | |
|--|--|---------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|
| <p>włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.</p> | Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | | punkt) | | | | | | |
| <p>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) |
| <p>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| <p>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogeniczność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| <p>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) |
| <p>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</p> | Tak | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) |

| | | | | | | | | | |
|--|---|-----------|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|
| Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań. | Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | | punkt) | | | | | | |
| Ocena maksymalna | 0-11 punktów | 9 punktów | 9 punktów | 8 punktów | 7 punktów | 9 punktów | 8 punktów | 5 punktów | 9 punktów |
| Jakość przeglądu systematycznego | - | wysoka | wysoka | umiarkowana | umiarkowana | wysoka | umiarkowana | umiarkowana | wysoka |

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 98. Ocena metodologii przeglądów systematycznych z meta-analizą w skali AMSTAR*.

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | Jones i wsp. 2015 [170] | Hazlewood i wsp. 2015 [171] | Singh i wsp. 2014 [172] | Stidham i wsp. 2014 [173] | Peyrin-Biroulet i wsp. 2008 [174] | Carla-Moreau i wsp. 2015 [175] | Ford i wsp. 2011 [176] | Kawalec i wsp. 2013 [177] | Doherty i wsp. 2009 [178] | Singh i wsp. 2018 [179] |
|---|--|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy status publikacji (np. szara literatura) | Tak | Nie (0) | Nie (0) | Nie (0) | Nie (0) | Nie (0) | Nie (0) | Nie (0) | Nie (0) | Nie (0) | Nie (0) |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzeć kliniczną stosowność agregacji wyników. | oceny Nie dotyczy | | | | | | | | | | | |
| Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera). | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) |
| Czy podano informacje o konfliktach interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Ocena maksymalna | 0-11 punktów | 9 punktów | 8 punktów | 9 punktów | 9 punktów | 9 punktów | 9 punktów | 9 punktów | 9 punktów | 7 punktów | 9 punktów | 9 punktów |
| Jakość przeglądu systematycznego | - | wysoka | umiarkowana | wysoka | wysoka | wysoka | wysoka | wysoka | wysoka | umiarkowana | wysoka | wysoka |

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 99. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkt | Cohen i wsp. 2017 [180] | Papamichael i wsp. 2015 [181] | Jacobs i wsp. 2016 [182] | Radin i wsp. 2017 [183] | McKeag e i wsp. 2014 [184] | Blair i wsp. 2016 [185] | Akobeng i wsp. 2003 [186] | Akobeng i wsp. 2008 [187] | Akobeng i wsp. 2008 (2) [188] | Assasi i wsp. 2010 [189] | Bebb i wsp. 2004 [190] |
|---|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Brak możliwości oceny (0 punktów) |

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione. | | | | | | | | | | | | | |
| Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) |
| Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) |
| Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i | Tak Nie Brak możliwości oceny | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|
| wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym. | Nie dotyczy | | | | | | | | | | | |
| Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) |
| Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego. | | | | | | | | | | | | |
| Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) |
| Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera). | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) |
| Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane | Tak Nie Brak możliwości | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań. | oceny Nie dotyczy | | | | | | | | | | | |
| Ocena maksymalna | 0-11 punktów | 4 punkty | 4 punkty | 6 punktów | 6 punktów | 4 punkty | 4 punkty | 8 punktów | 4 punkty | 4 punkty | 8 punktów | 3 punkty |
| Jakość przeglądu systematycznego | - | niska | niska | umiarkowana | umiarkowana | niska | niska | umiarkowana | niska | niska | umiarkowana | niska |

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analzy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 100. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | Bell i wsp. 2000 [191] | Bressler i wsp. 2006 [192] | Cohen i wsp. 2014 [193] | Danese i wsp. 2011 [194] | Nahar i wsp. 2003 [195] | Oussalah i wsp. 2010 [196] | Peyrin- Biroulet i wsp. 2011 [197] | Wilson i wsp. 2010 [198] | Behm i wsp. 2008 [199] |
|---|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------|
| Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Brak możliwości oceny (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

| | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| <p>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) |
| <p>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</p> <p>Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) |
| <p>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</p> <p>W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| <p>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</p> <p>Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| <p>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</p> <p>W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| <p>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</p> | Tak Nie | Nie dotyczy (0) | Nie dotyczy (0) | Nie dotyczy (0) | Nie dotyczy (0) | Nie dotyczy (0) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0) | Nie dotyczy (0 punktów) | Nie dotyczy (0 punktów) |

| | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników. | Brak możliwości oceny Nie dotyczy | punktów) | punktów) | punktów) | punktów) | punktów) | | punktów) | | |
| Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera). | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) | Nie (0 punktów) |
| Czy podano informacje o konfliktach interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) | Tak (1 punkt) |
| Ocena maksymalna | 0-11 punktów | 3 punkty | 3 punkty | 4 punkty | 3 punkty | 4 punkty | 5 punktów | 3 punkty | 7 punktów | 8 punktów |
| Jakość przeglądu systematycznego | - | niska | niska | niska | niska | niska | umiarkowana | niska | umiarkowana | umiarkowana |

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

14.12. OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 101. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

| Nazwa skali/ kwestionariusza | Opis |
|---|---|
| CDAI (ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i>) | Zunifikowany, wiarygodny system oceny aktywności choroby Crohna używany do 1970 roku w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych za pomocą 8 zmiennych, w tym 2 dotyczących subiektywnych odczuć. Liczba luźnych wypróżnień jest podstawowym elementem w ocenie. Pozadto zawiera parametry, takie jak obecność bólów brzucha, ogólne samopoczucie, masa ciała, obecność macalengo guza w brzuchu, konieczność stosowania leków przeciwbiegunkowych, hematokryt, OB., poziom albumin. Są one określane w skali stopniowej sumarycznie od 0 do 600. Wartość < 150 punktów oznacza remisję choroby, wartość 150-220 niewielką aktywność choroby, wartość 220-450 średnią aktywność choroby, wartość >450 dużą aktywność choroby [396]. Szczegółowy opis skali podano w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [394]. |
| PCDAI (ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>) | Pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna służący ocenie nasilenia choroby u pacjentów pediatrycznych. Brak aktywności choroby stwierdza się gdy suma punktów w skali PCDAI wynosi 0-10, łagodną postać przy 11-30 punktów, a powyżej 31 punktów postać umiarkowaną / ciężką [396]. Szczegółowy opis skali podano w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [394]. |

14.12. Opis skal/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

| | |
|--|--|
| IBDQ (ang. <i>Irritable Bowel Disease Questionnaire</i>) | Kwestionariusz powstał pod koniec lat 80-tych i służy do oceny jakości życia chorych z chorobami zapalnymi jelit. Zawiera 32 pytania, które pozwalają ocenić ogólną aktywność choroby w codziennym życiu oraz funkcjonowanie przewodu pokarmowego: nawyki dotyczące wypróżnień, występowanie bólów brzucha (10 pytań); objawy ogólne – zmęczenie, jakość snu (5 pytań); wydajność społeczna – możliwość pracy zawodowej, potrzeba świadczeń socjalnych (5 pytań), stan emocjonalny – złość, depresja, rozdrażnienie (12 pytań). Pacjenci oceniają w 7-punktowej skali Likerta: od 1-złe funkcjonowanie do 7-dobre. Punktacja od 32–224 z dużą dokładnością określa jakość życia. Pacjenci w remisji zwykle osiągają 170–190 punktów [398]. |
| Kwestionariusz SF-36 (Short Form 36) | Wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu doniesień: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. <i>Physical Component Score</i>) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. <i>Mental Component Score</i>), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia [399]. [400]. |
| IMPACT III Questionnaire | Kwestionariusz IMPACT III został opracowany, w celu oceny jakości życia pediatrycznych pacjentów z zapalnymi chorobami jelit. Zawiera 35 pytań, możliwy wynik uzyskany w kwestionariuszu IMPACT III mieści się w zakresie od 35-175 punktów, wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Kwestionariusz jest walidowany jedynie wobec chorych w wieku od 10 do 17 lat w Ameryce Północnej [419]. [420]. |
| CDEIS - ang. <i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i>; CDEIS | Endoskopowa skala oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna. W skali tej jelito podzielono na 5 segmentów: odbytnicę, zstępicę, poprzecnicę, wstępicę i jelito kręte. W zależności od obecności głębokich jak i powierzchniowych owrzodzeń oraz od powierzchni jaka zajęta jest przez ten zapalny i owrzodzenia (ocenianych w centymetrach) każdemu wyodrębnionemu odcinkowi jelita przyznawana jest odpowiednia liczba punktów. Do łącznej sumy dodaje się również 3 punkty, w przypadku gdy zwężenie z owrzodzeniem było obecne w którymkolwiek z badanych segmentów oraz następne 3 punkty jeśli stwierdzono występowanie zwężenia bez owrzodzenia. Zakres punktów możliwych do uzyskania wynosi od 0 do 44. Im wyższa liczba punktów tym cięższy przebieg choroby [397]. Szczegółowy opis skali podano w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [394]. |

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 102. Klasyfikacja doniesień naukowych *.

| Typ badania | Podtyp 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 (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT). |
| | IIB | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją. |
| | IIC | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT). |
| | IID | Badanie jednoramienne. |
| 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). |

| Typ badania | Podtyp badania | Opis podtypu |
|------------------|----------------|--|
| Badanie opisowe | IVA | Seria przypadków – badanie pretest/posttest. |
| | IVB | Seria przypadków – badanie posttest. |
| | IVC | Inne badanie grupy pacjentów. |
| | IVD | Opis przypadku. |
| Opinia ekspertów | V | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów. |

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness. ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 2. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [413].

| Kategoria | Opis | Komentarz |
|---|---|--|
| Błąd systematyczny doboru próby | | |
| Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji) | Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne. | Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji). |
| Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji) | Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników. | Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji. |
| Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów | | |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne. | Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny. |
| Błąd systematyczny z diagnozowania | | |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności. | Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego. |
| Błąd systematyczny z wycofania | | |
| iekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu | Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych. |

| Kategoria | Opis | Komentarz |
|---|---|---|
| | do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania. | |
| Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem | | |
| Wybiórcze raportowanie wyników | Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane. | Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia. |
| Inny błąd systematyczny | | |
| Inne źródło błędu systematycznego | Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach. | Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach. |

Tabela 103. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [415].

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty |
|---|--|
| <p>Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i>, artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</p> | Tak |

| | |
|---|--|
| W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń. | Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera). | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Ocena maksymalna | 0-11 punktów |

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 104. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

| Poziom dowodów | Opis poziomu dowodów |
|----------------|---|
| A | Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz |
| B | Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych |
| C | Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki |

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 105. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

| Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników | Opis jakości | |
|--|---|---|
| | Metod przeprowadzenia badań | Wyników |
| Wysoka | Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane. | Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji. |
| Średnia | Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane. | Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie. |
| Niska | Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane). | Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie |
| Bardzo niska | - | Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne |

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 106. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Joanna Kryst, Małgorzata Panek.

| Szczegóły badania | | |
|--|---------|-------------------|
| Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji: | | |
| Ocena badania RCT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w cochrane handbook | | |
| Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji) Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji) Zaślepienie uczestników i personelu medycznego Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych Niekompletne dane (utrata z badania) Wybiórcze raportowanie wyników Inne źródło błędu systematycznego | | |
| Uczestnicy | | |
| Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków: | | |
| <u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> | | |
| <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u> | | |
| Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.) | | |
| | Rodzaj: | Liczba pacjentów: |
| Grupa badana: | | |
| Grupa kontrolna: | | |

| Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.) | | |
|--|--------------|-----------------|
| Poszczególne cechy | Grupa badana | Grupa kontrolna |
| | | |
| Wyniki | | |
| Oceniany parametr | Grupa badana | Grupa kontrolna |
| | | |

14.14. ANKIETY ZGODNOŚCI

ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

| | |
|--|--|
| Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego: | INFLIKSYMAB (REMSIMA®) STOSOWANY W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA O ŚREDNIO CIĘŻKEJ AKTYWNOŚCI |
| Tytuł Analizy klinicznej: | PRODUKT LECZNICZY REMSIMA® (INFLIKSYMAB, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) STOSOWANY W LECZENIU PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA |

| Pytanie | Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje) |
|---|---|
| 1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku? | <p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: wrzesień 2018)</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: wrzesień 2018)</p> |
| 2. Czy analiza kliniczna zawiera: | |
| 2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji? | Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, str. 29-30 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2 |
| 2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania? | Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 29-30, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4 |
| 2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych? | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, str. 30-32 oraz rozdz. 14.1, str. 137-144 |
| 2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, str. 21-23 • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, str. 21-23 • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, str. 21- |

| | |
|--|--|
| | <p>23</p> <ul style="list-style-type: none"> • metodyki badań: rozdz. 2.4, str. 21-23 |
| 2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie | Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 8, str. 97-99 oraz rozdz. 14.7., str. 207-233 |
| 3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria? | <p>Tak; Analiza kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 5, str. 33-68; rozdz. 6. str. 68-71 • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 5, str. 33-68; rozdz. 6. str. 68-71 • |
| 4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera: | |
| 4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną? | Przeprowadzono porównanie z placebo; Analiza kliniczna , rozdz. 5, str. 33-68 |
| 4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań? | Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 5, str. 33-68 |
| 4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych? | Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 14.1, str. 137-144 |
| 4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach? | Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 14.1, str. 137-144 |
| 4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: | <p>Tak; Analiza kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 14.4, str. 146-190 • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 14.4, str. 146-190 • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 14.4, str. 146-190 • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.4, str. 146-190 • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 14.4, str. 146-190 • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 14.4, str. 146-190 • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. rozdz. str. 14.4, str. 146-190 • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4, str. 146-190 |
| 4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej | Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 5, str. 33-68 |
| 4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and | <p>Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 7, str. 71-97</p> <p>Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2018</p> |

| | |
|--|--|
| <i>Drug Administration)</i> | |
| 5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu? | Tak, porównanie z placebo, rozdz. 5.1. str. 33-56 |
| 6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? | Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7 Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12, str. 114-134 |
| 7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7 Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12, str. 114-134 |

ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

| | |
|---|--|
| Tytuł analizy klinicznej: | PRODUKT LECZNICZY REMSIMA® (INFLIKSYMAB, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) STOSOWANY W LECZENIU PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA |
| Autorzy analizy klinicznej: | |
| Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr): | 07-09-2018 |

| Pytanie | Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje) |
|--|---|
| 1. Informacje wstępne | |
| <i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i> | Tak, str. 2 |
| <i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i> | Tak, str. 2 |
| <i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i> | Tak, str. 2 |
| <i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i> | Tak, str. 2 |
| <i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i> | Tak, rozdz. 1, str. 18 |
| 2. Analiza kliniczna | |
| 2.1. Dane | |
| <i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i> | Tak, rozdz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i> | Tak, rozdz. 2.4. str. 21-23 i rozdz. 3. str. 29-30 |
| <i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i> | Tak, rozdz. 2.4. str. 21-23 i rozdz. 14.12. str. 253. |
| 2.1.1. Źródła danych | |

| | |
|---|---|
| <i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i> | Tak, rozdz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i> | Tak, rozdz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i> | Tak, rozdz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i> | Tak, rozdz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. | Tak, rozdz. 2.3. str. 20-21., rozdz. 14.1. 137-144. |
| 2.1.2. Strategia wyszukiwania | |
| <i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i> | Tak, rozdz. 2.3. str. 20-21., rozdz. 14.1. 137-144 |
| <i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i> | Nie stosowano różnych strategii |
| <i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i> | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i> | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| 2.1.3. Selekcja informacji | |
| <i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i> | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i> | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i> | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku?</i> | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i> | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i> | Rodz. 14.1. str. 137-144 |
| <i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na</i> | Tak, rozdz. 14.1. str. 137-144, |

| | |
|---|---|
| <i>poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i> | rozdz. 4.2. str. 31-33. |
| <i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i> | |
| <i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i> | Tak, rozdz. 14.11. str. 248-249. |
| 2.1.4. Ocena jakości informacji | |
| <i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i> | Tak, rozdz. 9. str. 99-108. |
| <i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i> | Tak, rozdz. 14.8. str. 233-234. |
| <i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i> | Tak, rozdz. 14.9. str. 234-238. |
| <i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i> | Tak, rozdz. 14.10. str. 238-248. |
| <i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i> | Nie dotyczy. |
| 2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych | |
| <i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i> | Tak, rozdz. 8. str. 87-99 i rozdz. 14.7. 207-233. |
| <i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-58 i rozdz. 6. str. 68-71. |
| <i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i> | Tak, rozdz. 9. str. 99-108. |
| <i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i> | Tak, rozdz. 9. str. 99-108, rozdz. 11. str 112-114. |
| <i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i> | Tak, rozdz. 14.4. str. 146-190. |
| <i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i> | Tak, rozdz. 14.4. str. 146-190. |
| <i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) w sierpniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i> | Tak, rozdz. 14.4. str. 146-190. |
| <i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68. |
| <i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i> | Tak, rozdz. 14.4. str. 146-190. |
| <i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i> | Tak, rozdz. 2.8, str. 26-27, rozdz. 14.12. str. 253 |
| 2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności | |
| <i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68 i rozdz. 6. str. 68-71. |

| | |
|--|--|
| <i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i> | Nie dotyczy |
| 2.2.1. Synteza jakościowa | |
| <i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |
| <i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |
| <i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |
| <i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |
| <i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). | Tak, rozdz. 5. str. 33-68 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |
| 2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa) | |
| <i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i> | Nie dotyczy |
| 2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe | |
| <i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. | Nie dotyczy |

| | |
|---|--|
| <i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić:</i> | Nie dotyczy |
| <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). | |
| <i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i> | Nie dotyczy |
| 2.3. Ocena bezpieczeństwa | |
| <i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68; rozdz. 14.6. str. 191-207; rozdz. 7. str. 71-97. |
| <i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68; rozdz. 14.6. str. 191-207; rozdz. 7. str. 71-97. |
| <i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68; rozdz. 14.6. str. 191-207; rozdz. 7. str. 71-97. |
| <i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i> | Tak, rozdz. 7. str. 71-97. |
| <i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i> | Tak, rozdz. 7. str. 71-97. |
| <i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i> | Nie dotyczy, brak PSUR. |
| <i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i> | Tak, chorzy z innymi schorzeniami leczeni interwencją wnioskowaną; rozdz. 7. str. 71-97. |
| <i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i> | Nie dotyczy. |
| 2.4. Przedstawienie wyników | |
| <i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68; rozdz. 6. str. 68-71 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |

| | |
|---|--|
| <i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68; rozdz. 6. str. 68-71 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |
| <i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i> | Tak, rozdz. 5. str. 33-68 i rozdz. 14.6. str. 191-207. |
| 2.5. Ograniczenia | |
| <i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i> | Tak, rozdz. 10. str. 108-112. |
| <i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i> | Tak, rozdz. 10. str. 108-112. |
| <i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i> | Tak, rozdz. 10. str. 108-112. |
| <i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i> | Tak, rozdz. 10. str. 108-112. |
| 2.6. Dyskusja | |
| <i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i> | Tak, rozdz. 9. str. 99-108. |
| <i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i> | Tak, rozdz. 9. str. 99-108. |
| <i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i> | Tak, rozdz. 9. str. 99-108. |
| <i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i> | Tak, rozdz. 9. str. 99-108. |
| 2.7. Wnioski końcowe | |
| <i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i> | Tak, rozdz. 11. str. 112-114. |
| <i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i> | Tak, rozdz. 11. str. 112-114. |
| <i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i> | Tak, rozdz. 11. str. 112-114. |
| <i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i> | Tak, rozdz. 11. str. 112-114. |
| <i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i> | Tak, rozdz. 11. str. 112-114. |