



**PRODUKT LECZNICZY REMSIMA® (INFLIKSYMAB,
PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO
INFUZJI) STOSOWANY W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO
„LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (chLC)
(ICD-10 K 50)”**

UZUPEŁNIENIE ANALIZY KLINICZNEJ



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	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[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 UZUPEŁNIENIA ANALIZY KLINICZNEJ	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z UZUPEŁNIENIA ANALIZY KLINICZNEJ	6
1. CEL OPRACOWANIA	8
2. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	8
2.1. ANALIZOWANA POPULACJA	10
3. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	11
3.1. WSTĘP	11
3.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)	14
4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU KOBIET W CIĄŻY I KARMIĄCYCH PIERSIĄ Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY ORAZ U PACJENTÓW DOROSŁYCH Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY PONOWNIE KWALIFIKOWANYCH DO UZGODNIONEGO PROGRAMU LEKOWEGO „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (CHLC) (ICD-10 K 50)”	18
4.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU KOBIET W CIĄŻY I KARMIĄCYCH PIERSIĄ Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA	19
4.1.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU KOBIET W CIĄŻY Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA	19
4.1.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU KOBIET KARMIĄCYCH PIERSIĄ Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA	27
4.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY PONOWNIE KWALIFIKOWANYCH DO UZGODNIONEGO PROGRAMU LEKOWEGO „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (CHLC) (ICD-10 K 50)”	30
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU	34
6. BIBLIOGRAFIA	44

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH UZUPEŁNIENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ADA	Adalimumab
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
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
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
IFX	Inflixymab
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
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
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
OR	ang. <i>odds ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PCDAI	ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> ; Pediatriyczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego Crohna
Peto OR	ang. <i>peto odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
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> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i metaanaliz
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
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
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
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z UZUPEŁNIENIA ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem niniejszego Uzupełnienia analizy klinicznej pt. „Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna” jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w populacjach, o które rozszerzony został uzgodniony Program Lekowy „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” [41], tj. w populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do Programu Lekowego. Dodatkowo, uwzględniając komentarz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zawarty w piśmie o numerze OT.4331.24.2018.TI.2, zdecydowano o przedstawieniu w niniejszym Uzupełnieniu wyników badań, które dotyczą porównania infliksymabu z adalimumabem w populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.
- II. W wyniku przeglądu baz danych nie odszukano randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w populacji kobiet w ciąży z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, odszukano jednak liczne raporty przypadków/ serii przypadków oraz badania opisowe, w których przedstawiano opisy pacjentek leczonych infliksymabem w trakcie ciąży. Zidentyfikowano również przegląd systematyczny Nielsen i wsp. 2013, w którym zebrano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF- α podczas ciąży, u kobiet z chorobami zapalnymi jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna [1]. Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że infliksymab stosowany w czasie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań w jej przebiegu i jest bezpieczny dla płodu. Nie wykazano również znamiennego zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań ciąży/ porodu i zaburzeń stanu klinicznego noworodków matek eksponowanych w czasie ciąży na infliksymab, w porównaniu do matek nieprzyjmujących tego leku w czasie ciąży. Dane dotyczące skuteczności leczenia infliksymabem w czasie ciąży są ograniczone, jednak stosowana terapia jest skuteczna i pozwala na utrzymanie remisji u wysokiego odsetka pacjentek.
- III. Nie odszukano badań o wyższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w populacji kobiet karmiących piersią z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zidentyfikowano jednak kilka opisów pojedynczych przypadków pacjentek, poddanych terapii infliksymabem podczas okresu karmienia piersią. Wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących populacji kobiet karmiących piersią z chorobą Leśniowskiego-Crohna charakteryzują się bardzo niską wiarygodnością, wynikającą głównie z faktu, że dotyczyły one opisu tylko kilku pacjentek. Dodatkowo, zidentyfikowane opisy przypadków nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy infliksymab przenika do mleka karmiących matek czy też nie, ponieważ wyniki zidentyfikowanych badań w tym aspekcie są sprzeczne. Odszukane dowody naukowe nie wskazują jednak, aby stosowanie infliksymabu w trakcie karmienia piersią wiązało się z podniesionym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci. W zidentyfikowanych opisach przypadków nie raportowano skuteczności leczenia infliksymabem u kobiet podczas okresu karmienia piersią.
- IV. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań które dotyczyłyby stosowania infliksymabu w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do programu (a więc chorych, u których zaprzestano podawania infliksymabu z powodu wystąpienia remisji i u których nastąpił nawrót definiowany jako wskaźnik aktywności choroby CDAI>150 punktów lub u których zaprzestano podawania infliksymabu z powodu działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku lub zastosowanym leczeniu). W niektórych odszukanych badaniach raportowano jednak wskaźniki odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie infliksymabem, ale u których nastąpił nawrót i u których wznowiono terapię infliksymabem. Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują na bardzo wysoką skuteczność ponownego wprowadzenia infliksymabu do terapii, w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy uzyskali remisję w wyniku wcześniejszej terapii tym lekiem, i u których następnie zdiagnozowano nawrót choroby. Odsetek pacjentów, u których raportowano remisję kliniczną po ponownym wprowadzeniu infliksymabu wynosił od 80% do 100% chorych. Również profil bezpieczeństwa wznowienia leczenia infliksymabem był korzystny – jedynie u niewielkiego odsetka chorych występowały reakcje związane z podaniem, które prowadziły do konieczności zaprzestania dalszej terapii.



V. Wyniki zidentyfikowanych badań, zarówno randomizowanych jak i obserwacyjnych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania infliksymabu i adalimumabu, w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Istotności statystyczne wykazane w niektórych badaniach w odniesieniu do nielicznych parametrów z zakresu bezpieczeństwa stosowanych terapii, nie pozwalają na wykazanie lepszego profilu bezpieczeństwa którejkolwiek z leków (poszczególne punkty końcowe występowały częściej w grupie adalimumabu lub w grupie infliksymabu).

VI. **Podsumowując:**

- **zidentyfikowane dowody naukowe o średniej wiarygodności wskazują, że infliksymab stosowany w chorobie Leśniowskiego-Crohna u pacjentek w trakcie ciąży jest skuteczny a jego podawanie nie prowadzi do zwiększenia ryzyka powikłań w trakcie ciąży czy zaburzeń stanu klinicznego noworodków. Dowody naukowe o niskiej wiarygodności wskazują również na bezpieczeństwo stosowania infliksymabu w okresie karmienia piersią,**
- **skuteczność wznowienia terapii infliksymabem w momencie nawrotu u pacjentów, którzy zaprzestali jego stosowania z powodu wcześniejszego uzyskania remisji jest bardzo wysoka,**
- **nie istnieją przesłanki naukowe pozwalające na wnioskowanie o istotnych statystycznie różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania infliksymabu i adalimumabu w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

1. CEL OPRACOWANIA

Celem niniejszego Uzupełnienia analizy klinicznej pt. „Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna” jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w populacjach, o które rozszerzony został uzgodniony Program Lekowy „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” [41], tj. w populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do Programu Lekowego. Dodatkowo, uwzględniając komentarz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zawarty w piśmie o numerze OT.4331.24.2018.TI.2, zdecydowano o przedstawieniu wyników badań, które dotyczą porównania infliksymabu z adalimumabem w populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

2. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego [leczenie pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby 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 [42].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego Uzupełnienia analizy klinicznej na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku rozpatrywaną w niniejszym Uzupełnieniu stanowią kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz pacjenci dorośli z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowani^{1, 2, 3} do uzgodnionego Programu Lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” [41].

¹ Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności CDAI > 150 punktów.

² W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie.

³ Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®), dodanego do najlepszej standardowej opieki, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [11] i Programem Lekowym [41].

(II) (C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi placebo (dodane do najlepszej standardowej opieki). Uwzględniając fakt, że adalimumab nie jest obecnie refundowany w Polsce [43] w populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do uzgodnionego Programu Lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” [41] i tym samym nie stanowi opcji terapeutycznej, która zostałaby zastąpiona przez infliksymab w tych populacjach, w niniejszym Uzupelnieniu analizy klinicznej nie rozpatrywano adalimumabu jako komparatora dla interwencji wnioskowanej w populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do uzgodnionego Programu Lekowego.

Dodatkowo, uwzględniając komentarz AOTMiT, w niniejszym Uzupelnieniu uwzględniono również porównanie infliksymabu z adalimumabem (hipotetyczny, przyszły komparator) w populacji pacjentów dorosłych i pediatrycznych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

(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,
 - przerwanie stosowania kortykosteroidów,
 - konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego,
 - konieczność hospitalizacji,
 - ocena jakości życia,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - rezygnacji z udziału w badaniu,
 - rezygnacji z udziału w badaniu powodu zdarzeń niepożądanych,
 - jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych,

- o określonych działań/zdarzeń niepożądanych,
- o ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych,
- o 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.

2.1. ANALIZOWANA POPULACJA

Aktywna choroba zapalna jelit w okresie ciąży jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takich jak poronienie, przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa, wady wrodzone u dziecka i cesarskie cięcie, w porównaniu do populacji ogólnej. Liczne badania wykazały, że aktywna choroba jest najistotniejszym czynnikiem wpływającym na wystąpienie wspomnianych komplikacji. W dużym retrospektywnym badaniu, które oceniało związek pomiędzy przebiegiem ciąży, aktywnością chorób zapalnych jelit i stosowanym leczeniem wykazano, że działania niepożądane występowały znacznie częściej u pacjentek z ciężkim nasileniem choroby (35,7%), w porównaniu do kobiet z nieaktywną chorobą (4,9%). Tym samym, stosowanie skutecznej i bezpiecznej terapii w celu kontroli stanu zapalnego jest niezwykle istotne w czasie ciąży [7].

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych, objęcie programem kobiet w ciąży i kobiet karmiących może spowodować wzrost liczebności pacjentów w programie o 4% (od 3 do 5%).

W poniższej tabeli przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych dotyczące wzrostu liczebności populacji pacjentów w Programie Lekowym w wyniku modyfikacji kryteriów ponownej kwalifikacji (utrata remisji wśród dorosłych chorych).

Tabela 1. Wyniki badania kwestionariuszowego: wzrost liczebności populacji pacjentów w programie po zmianie kryteriów ponownego włączenia do programu.

	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia	Min.	Maks.
Rok 1	10%	15%	Brak danych	30%	18,3%	10%	30%
Rok 2	10%	20%	Brak danych	20%	16,7%	10%	20%
Rok 3	5%	25%	Brak danych	15%	15,0%	5%	15%
Rok 4	5%	Brak danych	Brak danych	15%	15,0%*	5,0%*	15,0%*
Rok 5	5%	Brak danych	Brak danych	10%	15,0%*	5,0%*	15,0%*

* przypisano jak dla roku 3. z uwagi na: brak danych od eksperta 2. oraz brak wzrostu wartości wskazywanych przez eksperta 1. i 4.

3. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

3.1. 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 [REDACTED]. 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.).

3.1.1. 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: stopnia nasilenia choroby oraz analizowanych subpopulacji pacjentów. Badania odpowiadające analizowanej populacji oraz komparatorowi wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych referencji.

Tabela 2. 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 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 1. (interwencja opcjonalna) - placebo	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
Komparator 2. (adalimumab)	<i>adalimumab OR D2E7 Antibody OR abp 501 OR abp501 OR Humira</i>

Słowa kluczowe	
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 3. 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 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}</i>	6	41	3

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	<i>infliximab AND dyyb OR 'infliximab dyyb'^{1,2}</i>			
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	14 976	45 041	1 916
Intwercja wnioskowana (infliksymab) – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#13	#7 AND #12	3 921	16 713	670
#14	#13**	1389	722	581
#15	#14^	1238	704	-
Intwercja wnioskowana (infliksymab) - opracowania wtórne				
#16	#7 AND #12	3 921	16 713	670
#17	#13*	1001	252	86
#18	#14^	856	241	-
Komparator 2 (adalimumab)				
#19	<i>adalimumab^{1,2,3}</i>	6882	27893	2045
#20	<i>D2E7 Antibody^{1,3} d2e7 AND antibody²</i>	6892	46	17
#21	<i>abp 501 OR abp501^{1,3} abp AND 501 OR abp501²</i>	19	75	21
#22	<i>Humira^{1,2,3}</i>	6909	2982	146
#23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	6924	27 963	2052
Intwercja wnioskowana (infliksymab) vs komparator 2 (adalimumab)^ ^				
#24	#7 AND #12	3921	16 713	670
#25	#24 AND #23	1047	7 195	236
#26	#25***	156	289	182
#27	#26^	146	286	-

* 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. *** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, 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. ^ ^ w odniesieniu do porównania z adalimumabem poszukiwano publikacji pełnotekstowych, nie będących opisami pojedynczych przypadków.

3.1.2. 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.

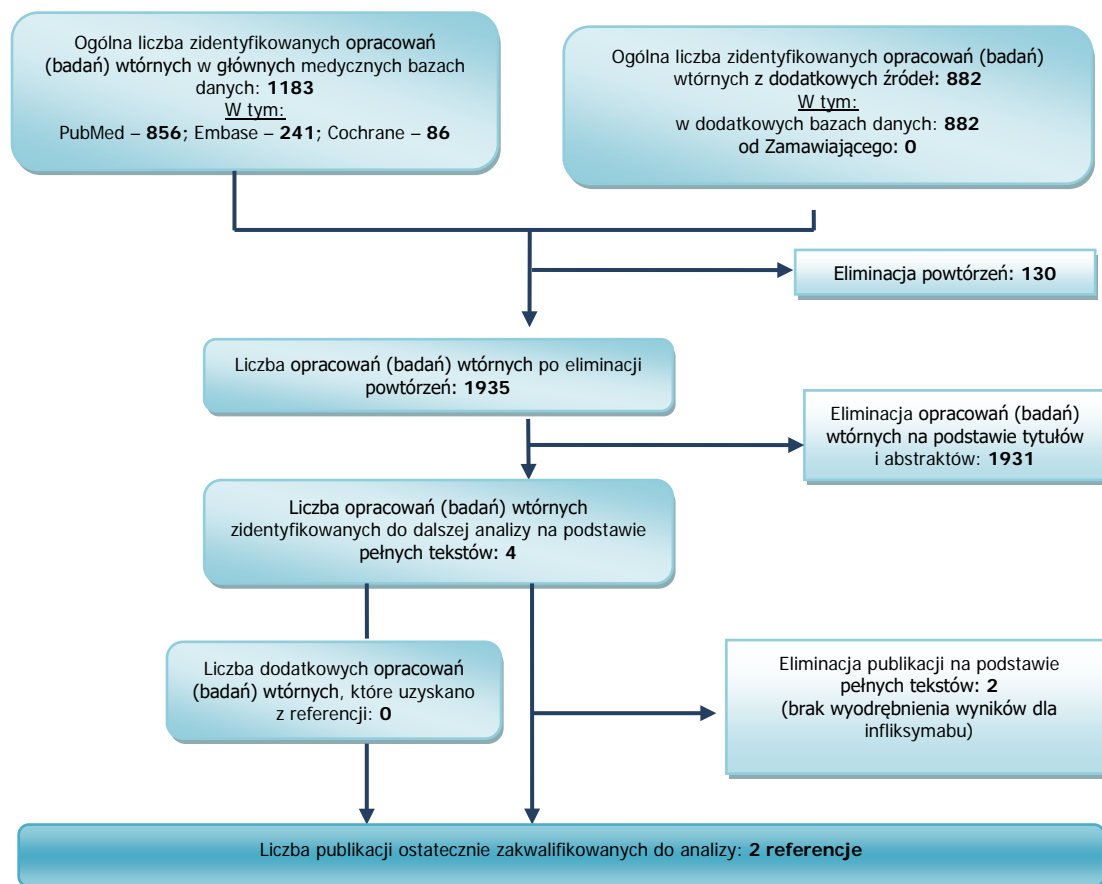
Tabela 4. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2018 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 (URPLWiPB)	#1	<i>Infliksymab</i>	1
Badania pierwotne			
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

3.2. 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

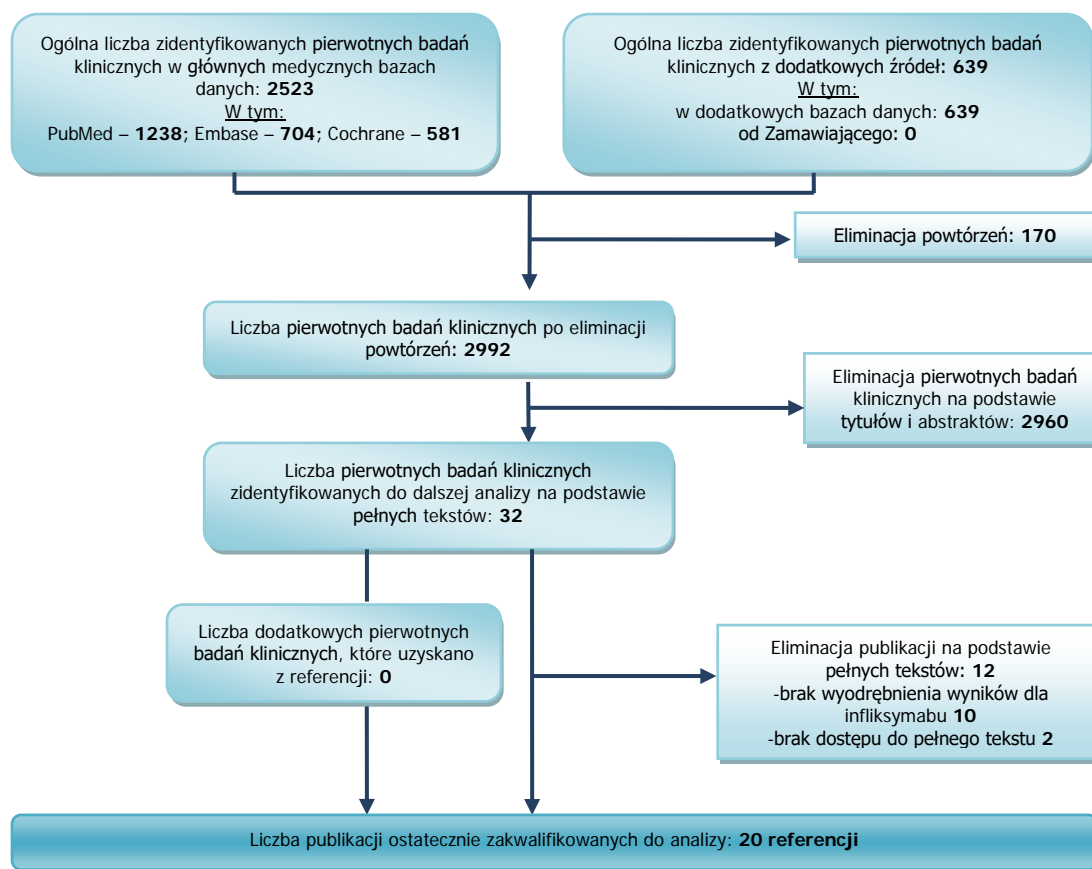


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (kobiety w ciąży i karmiące oraz pacjenci ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego).

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

- 1 przegląd systematyczny Nielsen i wsp. 2013 [1] dotyczący stosowania infliksymabu w populacji kobiet w ciąży,
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® [11].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych



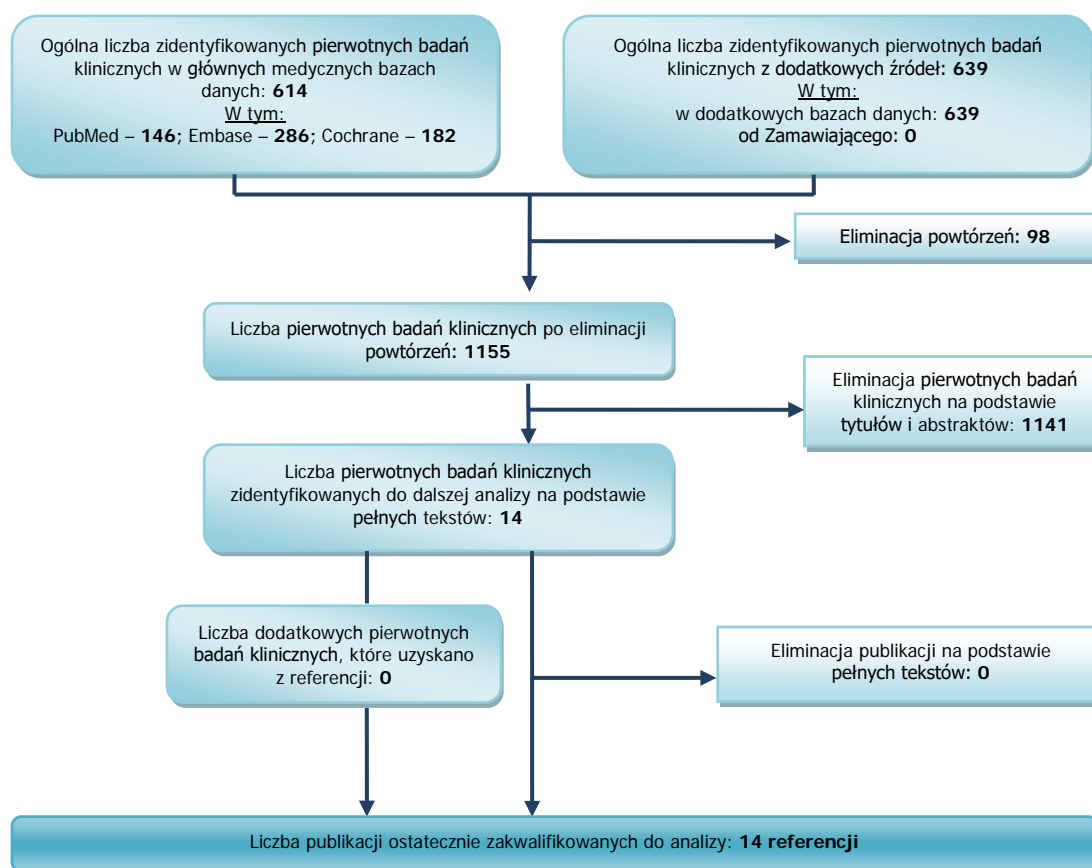
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (kobiety w ciąży i karmiące oraz pacjenci ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego).

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

- badania dotyczące pacjentek w ciąży z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych infliksymabem:
 - badanie obserwacyjne z grupą kontrolną: Lichtenstein i wsp. 2018 [7],
 - pierwotne badania opisowe uwzględnione w przeglądzie systematycznym Nielsen i wsp. 2013 [1], w których przedstawiono opisy co najmniej 5 pacjentek:
 - Argüelles-Arias i wsp. 2012 [2],
 - Mahadevan i wsp. 2005 [3],
 - Katz i wsp. 2004 [4],
 - Lichtenstein i wsp. 2012 [5],
 - Snoeckx i wsp. 2013 [6],
 - pozostałe badania opisowe: Zelinkova i wsp. 2013 [8], Kolar i wsp. 2018 [9],

- opis przypadku: Cheent i wsp. 2010 [10],
- badania dotyczące pacjentek karmiących piersią z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych infliksymabem:
- opisy przypadków/ serii przypadków: Ben-Horin 2011 [12], Grosen i wsp. 2014 [13], Kane i wsp. 2009 [14], Stengel 2008 [15], Vasiliauskas i wsp. 2006 [16],
- badania dotyczące pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy wznowili leczenie infliksymabem po nawrocie choroby, i u których wcześniejsze leczenie infliksymabem pozwoliło na uzyskanie remisji choroby (a więc chorzy potencjalnie kwalifikujący się do ponownego włączenia do Programu Lekowego):
- badania opisowe: Hlavaty i wsp. 2016 [17], Casanova i wsp. 2017 [18], Kennedy i wsp. 2016 [19], Laharie i wsp. 2009 [20], Steenholdt i wsp. 2012 [21], Rodrigo i wsp. 2004 [22].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania infliksymabu z adalimumabem



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu stosowanych 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:

- 2 randomizowane badania kliniczne: Tursi i wsp. 2014 [24], Baima i wsp. 2016 [25],
- 1. prospektywne badanie opisowe Doecke i wsp. 2017 [26],
- 11 retrospektywnych badań obserwacyjnych: Kotze i wsp. 2015 [27], Preda i wsp. 2016 [28], Tursi i wsp. 2014 [29], Benmassaoud i wsp. 2018 [30], Otake i wsp. 2017 [31], Osterman i wsp. 2014 [32], Ananthakrishnan i wsp. 2016 [33], Olivera i wsp. 2017 [34], Varma i wsp. 2016 [35], Ma i wsp. 2014 [36], Bau i wsp. 2017 [37].

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU KOBIET W CIĄŻY I KARMIĄCYCH PIERSIĄ Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY ORAZ U PACJENTÓW DOROSŁYCH Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY PONOWNIE KWALIFIKOWANYCH DO UZGODNIONEGO PROGRAMU LEKOWEGO „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (CHLC) (ICD-10 K 50)”

Zgodnie z Programem Lekowym, „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” [41], stosowanie infliksymabu zostanie rozszerzone o populację pacjentów z umiarkowaną postacią choroby (wskaźnik PDAI ≥ 31 u pacjentów pediatrycznych i wskaźnik CDAI > 220 punktów u pacjentów dorosłych) opisaną w analizie klinicznej [44]. Dodatkowo, w uzgodnionym Programie Lekowym, populację rozszerzono o kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz o pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych^{4, 5, 6} do Programu Lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” [41], które to populacje stanowią przedmiot niniejszego Uzupełnienia.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych (RCT) badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo, w leczeniu kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do Programu Lekowego. Zidentyfikowano natomiast badania o niższej wiarygodności (badania

⁴ Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności CDAI > 150 punktów.

⁵ W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie.

⁶ Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.

obserwacyjne i opisowe), które dotyczyły oceny efektywności infliksymabu stosowanego w powyższych populacjach.

4.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU KOBIET W CIĄŻY I KARMIĄCYCH PIERSIĄ Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

4.1.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU KOBIET W CIĄŻY Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

W wyniku przeglądu baz danych nie odszukano randomizowanych badań klinicznych prowadzonych we wnioskowanej populacji, odszukano jednak liczne raporty przypadków/ serii przypadków oraz badania opisowe, w których przedstawiano opisy pacjentek leczonych infliksymabem w trakcie ciąży. Zidentyfikowano również przegląd systematyczny Nielsen i wsp. 2013, w którym zebrano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF- α podczas ciąży, u kobiet z chorobami zapalnymi jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna [1]. W związku z powyższym, w niniejszym rozdziale zdecydowano o przedstawieniu wyników powyższego przeglądu, uzupełniając je o dane pochodzące z badań dotyczących stosowania infliksymabu u kobiet w ciąży, opublikowanych po 2013 roku, a więc po dacie opublikowania przeglądu systematycznego Nielsen i wsp. 2013 [1].

Przegląd systematyczny Nielsen i wsp. 2013 [1]

W poniższej tabeli przedstawiono raportowane w przeglądzie systematycznym dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu, oparte głównie na opisach pojedynczych przypadków. W przypadku zidentyfikowanych w opracowaniu wtórnym Nielsen i wsp. 2013 [1] badań pierwotnych, w których uwzględniono powyżej 5 kobiet, autorzy niniejszego opracowania poszukiwali danych dotyczących skuteczności stosowanej terapii w referencjach źródłowych. W poniższej tabeli przedstawiono opis i wyniki badań pierwotnych, uwzględnionych w opracowaniu wtórnym Nielsen i wsp. 2013 [1], w których raportowano dane dla powyżej 5 kobiet i uwzględniono informacje dotyczące skuteczności stosowanego leczenia.

Tabela 5. Badania pierwotne uwzględnione w opracowaniu Nielsen i wsp. 2013 [1], w których podano informacje dotyczące skuteczności stosowanego leczenia*.

Badanie/referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji/ schemat dawkowania leku	Główne wyniki	Wnioski
Argüelles-Arias i wsp. 2012 [2]	Retrospektywne, wielośrodkowe opisowe badanie przeprowadzone w Hiszpanii, typu IVA [^] .	<p>Kobiety z chorobami zapalnymi jelit, przyjmujące infliksymab w czasie ciąży; N=12; w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna; N=8.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: okres ciąży.</p> <p>Schemat podawania zgodny z ChPL Remsima® [11] (średnia dawka IFX wynosiła 400 mg co 8 tygodni). Wszystkie zdiagnozowane przed ciążą pacjentki (N=11) przyjmowały IFX w momencie poczęcia. Spośród 11 pacjentek: 6 przyjmowało IFX przez cały okres ciąży, 2 przerwały leczenie na własne życzenie, u 3 leczenie przerwano prewencyjnie w 3. trymestrze.</p>	<p>Skuteczność U 50% pacjentek przyjmujących nieprzerwanie lek utrzymywała się remisja choroby, u pozostałych pacjentek konieczne było zastosowanie kortykosteroidów w pewnym momencie. U chorych, u których zaprzestano leczenia, nawrót wystąpił u 83,3% pacjentek.</p> <p>Bezpieczeństwo Raportowano tylko jeden przedwczesny poród (w 37 tygodniu). Wszystkie dzieci urodzone bez wad wrodzonych, chorób noworodkowych, bez opóźnień w rozwoju i z prawidłową wagą urodzeniową.</p>	Wyniki badań wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanego leczenia infliksymabem w trakcie ciąży.
Mahadevan i wsp. 2005 [3]	Retrospektywne, wielośrodkowe opisowe badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, typu IVA [^] .	<p>Kobiety z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przyjmujące infliksymab w czasie ciąży; N=10.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: okres ciąży.</p> <p>Schemat podawania zgodny z ChPL Remsima® [11] (dawka IFX wynosiła 5 mg/kg). Terapię podtrzymującą IFX przed ciążą przyjmowało N=8 pacjentek, jedna z nich zaprzestała leczenia w trakcie ciąży, które jednak zostało wznowione z powodu nawrotu choroby. Dwie pozostałe pacjentki otrzymywały infliksymab tylko w jednym trymestrze ciąży.</p>	<p>Skuteczność U 20% pacjentek raportowano poprawę, u 40% brak zmian, a u 40% pogorszenie aktywności choroby.</p> <p>Bezpieczeństwo Raportowano 3 przedwczesne porody (<37 tygodnia). Wszystkie dzieci urodzone bez wad wrodzonych i bez opóźnień w rozwoju, u jednego noworodka raportowano niską wagę urodzeniową. Choroby noworodkowe obserwowano u dwójki dzieci, które ustąpiły w okresie obserwacji.</p>	

IFX-infliksymab, ChPL – charakterystyka Produktu Leczniczego, *uwzględniono badania raportujące wyniki dla co najmniej 5 kobiet. [^] podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

W opracowaniu wtórnym Nielsen i wsp. 2013 [1] uwzględniono 58 badań, z których 31 dotyczyło bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W poniższych tabelach przedstawiono rodzaj badań pierwotnych uwzględnionych w opracowaniu Nielsen i wsp. 2013 [1] i profil bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w trakcie ciąży, opracowany na podstawie tych badań.

Tabela 6. Rodzaj badań pierwotnych uwzględnionych w opracowaniu wtórnym Nielsen i wsp. 2013 [1].

Rodzaj badania		Liczba badań
Opisy pojedynczych przypadków, typ IVD		22 badania
Opisy serii przypadków (do 12 przypadków), typ IVA		6 badań
Opisy serii przypadków obejmujące większe liczebności	ang. <i>Infliximab Safety Database</i> ; N=96 kobiet; typ III E	1 badanie Katz i wsp. 2004 [4]
	rejestr TREAT; N=142 przypadki cięż; typ IVA	1 badanie Lichtenstein i wsp. 2012 [5]
	N=556 przypadków cięż; typ IVA	1 badanie Snoeckx i wsp. 2013 [6]

^ 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.

4.1. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (produkt leczniczy Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna



Tabela 7. Powikłania w czasie ciąży i stan kliniczny noworodków raportowane w badaniach pierwotnych włączonych do opracowania wtórnego Nielsen i wsp. 2013 [1] – opisy serii do 12 przypadków.

Rodzaj badań	Punkt końcowy				
	Urodzenie zdrowych noworodków w terminie	Urodzenie zdrowych noworodków przed terminem (31-37 tydzień)	Niska masa urodzeniowa noworodka	Choroby noworodkowe	Inne powikłania
Opisy pojedynczych przypadków/opisów serii do 12 przypadków; N=57 przypadków ciąży	N=47	N=8	N=2	N=2; w obydwu przypadkach ustąpiły one w okresie obserwacji	N=1: przedwczesny poród i niska masa urodzeniowa dziecka a następnie po 3 dniach krwawienie śródmózgowe i śródpięcne skutkujące zgonem noworodka (pacjentka w czasie ciąży przyjmowała również metronidazol, azatioprynę, kwas aminosalicylowy), N=1: wewnątrzmaciczna śmierć płodu z powodu uszkodzenia łożyska lub infekcji wewnątrzmacicznej

Tabela 8. Powikłania w czasie ciąży i stan kliniczny noworodków raportowane w badaniach pierwotnych włączonych do opracowania wtórnego Nielsen i wsp. 2013 [1].

Punkt końcowy	Badanie/ referencja/ wartość n (%)
ang. <i>Infliximab Safety Database</i>; N=96 kobiet; Katz i wsp. 2004 [4]	
Urodzenie zdrowego noworodka	64 (67) (w tym 1 przypadek noworodka urodzonego w 24. tygodniu, który następnie zmarł, 1 przypadek tetralogii Fallota, 1 przypadek sepsy okołoporodowej, 1 przypadek malrotacji jelit, 1 przypadek opóźnienia rozwojowego)
Ciąża bliźniacza	4 (4)
Poronienie	14 (15)
Aborcja bez wskazań medycznych	18 (19)
Podsumowanie: Raportowane wyniki dotyczące przebiegu ciąży i stanu noworodka w populacji eksponowanej na infliksymab nie różniły się istotnie statystycznie ($p>0,05$) od wyników raportowanych dla kobiet nie przyjmujących infliksymabu w ogólnej populacji kaukaskiej w Stanach Zjednoczonych [4].	
rejestr TREAT; N=142 przypadki ciąży; Lichtenstein i wsp. 2012 [5]	
Urodzenie zdrowego noworodka i brak raportowania działań niepożądanych	109/118 (92,4)
N=556 przypadków ciąży; Snoeckx i wsp. 2013 [6]	
Urodzenie żywego noworodka	453 (81,5)
Poronienie	55 (9,9)
Aborcja bez wskazań medycznych	32 (5,8)
Urodzenie martwego noworodka	7 (1,3)
Wady wrodzone	11 (2,0)

W tabeli poniżej przedstawiono również wyniki uwzględnionego w opracowaniu Nielsen i wsp. 2013 [1] badania pierwotnego Schnitzler i wsp. 2011 [58], w którym raportowano wyniki dotyczące porównania stosowania terapii anty-TNF (infliksymab lub adalimumab) (N=42) względem braku jej stosowania (N=78), u kobiet w ciąży z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna).

Tabela 9. Profil bezpieczeństwa terapii anty-TNF (infliksymab lub adalimumab) względem braku leczenia anty-TNF u kobiet w ciąży z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna) [58].

Punkt końcowy	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	OR [95% CI]*	Wartość p**
Poronienie/ urodzenie martwego noworodka	9/42 (21,4)	12/78 (15,4)	1,5 [0,57; 3,92]	>0,05
Przedwczesny poród	8/32 (25,0)	8/65 (12,0)	2,38 [0,80; 7,06]	>0,05
Niska masa urodzeniowa noworodka	6/32 (18,8)	9/65 (13,8)	1,44 [0,46; 4,46]	>0,05
Nieprawidłowości/poważne wady urodzeniowe/wady wrodzone	1/42 (2,4)	1/78 (1,3)	1,87 [0,11; 30,8]	>0,05

*wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; **obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

W badaniu pierwotnym Schnitzler i wsp. 2011 [58], w badanej grupie kobiet przyjmującej terapię anty-TNF (infliksymab lub adalimumab) w czasie ciąży, nie stwierdzono istotnych statystycznie zaburzeń dotyczących przebiegu ciąży i stanu zdrowia noworodka, w porównaniu do grupy kontrolnej nie otrzymującej terapii anty-TNF.

Podsumowując, wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego Nielsen i wsp. 2013 [1], wskazują na skuteczność leczenia infliksymabem w populacji kobiet w ciąży, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa tej terapii w analizowanej populacji. Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują na brak znamienych różnic pomiędzy leczeniem infliksymabem i brakiem tego leczenia, w odniesieniu do przebiegu ciąży i stanu noworodka [4], [58].

Dane pochodzące z rejestru TREAT – rok 2018 [7]

Rejestr TREAT jest prospektywnym, wielośrodkowym rejestrem dotyczącym oceny bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów z Ameryki Północnej. W badaniu (typ IIIB) raportowano dane pochodzące z 13-letniego okresu obserwacji, za lata 1999-2012. Porównywano przebieg ciąży i stan zdrowia noworodków pomiędzy grupą leczoną infliksymabem (nie podano dawki leku) oraz grupą nieprzyjmującą infliksymabu (pacjentki leczone z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna terapią niebiologiczną). Uwzględniano zarówno ekspozycję na infliksymab w czasie ciąży (≤ 365 dni) jak również w okresie przed ciążą (> 365 dni). Brano pod uwagę ekspozycję na lek zarówno matek jak i ojców.

Tabela 10. Profil bezpieczeństwa infliksymabu względem braku leczenia infliksymabem u kobiet w ciąży z chorobą Leśniowskiego-Crohna [7].

Punkt końcowy	Grupa badana [^] n (%)	Grupa kontrolna ^{^^} n (%)	Wartość p*
Liczba ciąż	N=106	N=106	-
Urodzenie żywego noworodka	81 (81,8)	82 (91,1)	0,064
Poronienie	16 (16,2)	8 (8,9)	0,134
Aborcja z powodów niemedycznych	2 (2,0)	0 (0)	0,498
Urodzenie zdrowego noworodka ^{^^^}	75 (92,6)	72 (87,8)	0,304
Wady wrodzone	1 (1,2)	3 (3,7)	0,620
Przewlekła hospitalizacja	5 (4,7)	12 (11,3)	0,060

[^]ekspozycja na infliksymab w czasie ciąży u kobiet (≤ 365 dni przed wystąpieniem analizowanych punktów końcowych). ^{^^} brak leczenia infliksymabem. Analizowane punkty końcowe były definiowane jako data porodu, poronienia lub zakończenia ciąży z przyczyn niemedycznych. *wartości przedstawione w publikacji referencyjnej. ^{^^^} bez wad wrodzonych.

Stan kliniczny noworodków matek przyjmujących podczas ciąży infliksymab nie różnił się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) względem noworodków pacjentek nieprzyjmujących tego leku. Należy podkreślić, że pacjentki przyjmujące infliksymab charakteryzowały się bardziej zaawansowaną postacią choroby i przyjmowały większą liczbę leków immunosupresyjnych [7].

Zelinkova i wsp. 2013 [8]

W prospektywnym badaniu (typ IVA) przeprowadzonym w Danii w latach 2006-2011, analizowano przebieg 31 ciąż pacjentek z chorobami zapalnymi jelit, z których 17 chorych (18 ciąż) leczonych było infliksymabem (w dawce 5 mg/kg co 6 lub 8 tygodni, u jednej chorej lek stosowano w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni). Dwanaście pacjentek leczonych było z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, a 5 z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Celem badania była ocena wpływu zaprzestania terapii anti-TNF w II trymestrze ciąży.

Skuteczność

U 71% pacjentek zaprzestano podawania infliksymabu przed 30. tygodniem ciąży – u wszystkich tych chorych utrzymywała się remisja choroby. U 29% chorych leczenie kontynuowano do trzeciego trymestru (tygodnie 30-34). Po porodzie, 14 pacjentek wznowiło leczenie infliksymabem. W okresie dalszych 12 miesięcy obserwacji, 1. pacjentka doświadczyła reakcji alergicznej na podanie leku, 2 pacjentki zmieniły leczenie na adalimumab z powodu działań niepożądanych. Wszystkie pacjentki, u których wznowiono leczenie pozostawały w stanie remisji podczas okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo

W grupie leczonej infliksymabem raportowano 17 żywych urodzeń (w zakresie 32-42 tygodnia ciąży; średnia 39 tygodni) oraz jedno spontaniczne poronienie. U jednego dziecka, którego matka leczona była infliksymabem i metotreksatem wykazano polidaktylię [8].

Kolar i wsp. 2018 [9]

W retrospektywnym badaniu (typ IVA) przeprowadzonym w Czechach w latach 2015-2016, analizowano przebieg ciąży u pacjentek z chorobami zapalnymi jelit, przyjmujących infliksymab w postaci produktu biopodobnego (nie podano dawkowania leku). Do badania włączono 20 kobiet (16 z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 4 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego).

Skuteczność

W momencie poczęcia, choroba była aktywna u 30% chorych, 65% chorych było w stanie remisji, a w jednym przypadku choroba nie została zdiagnozowana. Podczas ciąży, większość kobiet była w stanie stabilnej remisji (60%), u 15% raportowano aktywną chorobę, a u 15% nastąpiła poprawa. U 5% chorych raportowano pogorszenie choroby.

Bezpieczeństwo

Tabela 11. Profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u kobiet w ciąży z chorobami zapalnymi jelit [9].

Punkt końcowy	Grupa badana ^ n/N (%)
Urodzenie żywego noworodka	19/20 (95,0)
Poronienie	1/20 (5,0)
Przedwczesny poród	1/20 (5,0)
Cesarskie cięcie	14/19 (73,7)
Masa urodzeniowa (g) [średnia±SD] (zakres)	3305±493 (2210-4200)
Niska masa urodzeniowa	1/19 (5,3)
Długość urodzeniowa (cm) [średnia±SD] (zakres)	49,6±2,3 (45-53)
Wiek płodowy w momencie urodzenia (tygodnie)	39,0±1,3 (36-41)
Wady wrodzone	1/19 (5,3)
Komplikacje okołoporodowe	0/19 (0)

Wyniki badania nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu w postaci produktu biopodobnego, w populacji kobiet w ciąży [9].

Cheent i wsp. 2010 [10]

Badanie nieuwzględnione w przeglądzie systematycznym Nielsen i wsp. 2013 [1]. Opis przypadku (typ IVD) kobiety z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonej infliksymabem w dawce 10 mg co 8 tygodni podczas ciąży. Zastosowane leczenie prowadziło u pacjentki do utrzymania remisji choroby w tym okresie czasu. Noworodek urodzony w 36. tygodniu, zdrowy, niekarmiony mlekiem matki. Stan zdrowia dziecka był prawidłowy do ukończenia 3. miesiąca życia, kiedy to dziecko zostało zaszczepione szczepionką przeciwko gruźlicy. Od tego momentu obserwowano zwolnienie przybierania na wadze i zwiększania obwodu głowy oraz zmiany skórne. Dziecko zmarło w wieku 4,5 miesiąca z powodu rozsianej infekcji szczepem BCG (Bacillus Calmette–Guérin), który został mu podany.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima[®] [11]

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w populacji kobiet w ciąży zostały również zebrane w ChPL Remsima[®]. Uwzględniając dane opracowane na podstawie około 450 potencjalnie rejestrowanych ciąż, w czasie których zastosowano infliksymab, a których skutek jest znany, w tym ograniczonej liczby (około 230 ciąż) narażenia w pierwszym trymestrze, nie wykazano istnienia nieoczekiwanego wpływu na rezultat ciąży. Podkreślono jednak, że 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.

Ograniczenia zidentyfikowanych badań:

Zidentyfikowane badania charakteryzowały się następującymi ograniczeniami:

- brak podania stopnia nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna u kobiet poddanych ekspozycji na infliksymab w trakcie ciąży,
- ograniczone dane na temat skuteczności zastosowanego leczenia, które nie pozwoliły na porównanie ich ze skutecznością w populacji ogólnej,
- nie zidentyfikowano badań porównujących stosowanie infliksymabu w ciąży względem stosowania placebo w tym okresie – grupy kontrolne w badaniach stanowiły kobiety nieotrzymujące infliksymabu,
- większość zidentyfikowanych badań była opisami pojedynczych przypadków lub serii przypadków o niewielkiej liczebności,
- nie zidentyfikowano badań, które pozwoliłyby na ocenę rozwoju i stanu zdrowia dzieci matek eksponowanych na infliksymab w trakcie ciąży w długim okresie obserwacji (raportowane wyniki dotyczyły głównie okresu okołoporodowego),
- w badaniach nie raportowano profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii wobec samych kobiet w przebiegu całej ciąży,
- nie we wszystkich badaniach podano schemat dawkowania leku oraz informacje w którym trymestrze ciąży był on stosowany.

Podsumowanie

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że infliksymab stosowany w czasie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań w jej przebiegu i jest bezpieczny dla płodu. Nie wykazano również znamienego zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań ciąży/ porodu i zaburzeń stanu klinicznego noworodków matek eksponowanych w czasie ciąży na infliksymab, w porównaniu do matek nieprzyjmujących tego leku w czasie ciąży. Dane dotyczące skuteczności leczenia infliksymabem

w czasie ciąży są ograniczone, jednak pozwalają na stwierdzenie, że stosowana terapia jest skuteczna i umożliwia utrzymanie remisji u wysokiego odsetka pacjentek. Uwzględniając ustalenia londyńskiego stanowiska Światowego Kongresu Gastroenterologii w sprawie stosowania terapii biologicznych podczas ciąży i u dzieci w leczeniu zapalnych chorób jelit, pacjentki z chorobami zapalnymi jelit mają zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w czasie ciąży, w porównaniu ze zdrowymi kobietami. Infliksymab stosowany w trakcie ciąży jest uznawany za lek niskiego ryzyka (co najmniej w okresie dwóch pierwszych trymestrów) [38]. Ponieważ niekontrolowana choroba Leśniowskiego-Crohna może narazić matkę i dziecko na większe ryzyko, niż to, które potencjalnie rozważa się podczas terapii anty-TNF, zaprzestanie terapii lekami biologicznymi powinno być rozpatrywane tylko w przypadku wystąpienia remisji choroby, wedle takich samych kryteriów jakie obowiązują w populacji ogólnej [1]. Uwzględnione w niniejszym opracowaniu badania wskazują na korzyści płynące ze stosowania terapii infliksymabem w czasie ciąży, wynikające z utrzymania remisji choroby. Zaostrzenia choroby, które mogą występować po przerwaniu leczenia, stanowią niebezpieczeństwo w postaci zwiększenia ryzyka np. spontanicznych poronień, wcześniactwa czy niskiej masy urodzeniowej noworodków matek z nieleczoną chorobą Leśniowskiego-Crohna [1]. Należy jednak podkreślić, że brak jest jak dotychczas długoterminowych badań, które oceniałyby wpływ terapii infliksymabem na rozwijający się układ odpornościowy dzieci. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na infliksymab mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich rozsianych zakażeń, które mogą zagrażać życiu, stąd też nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez co najmniej 6 miesięcy po porodzie [11].

4.1.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU KOBIET KARMIAĄCYCH PIERSIĄ Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Nie odnaleziono badań o wyższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w populacji kobiet karmiących piersią z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zidentyfikowano jednak kilka opisów pojedynczych przypadków pacjentek, poddanych terapii infliksymabem podczas okresu karmienia piersią, przedstawionych poniżej.

Ben-Horin 2011 [12]

Opis trzech przypadków (typ IVA) pacjentek z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przyjmujących infliksymab w czasie ciąży. Jedna z kobiet zdecydowała o przerwaniu leczenia na początku ciąży, dwie pozostałe przed trzecim trymestrem. U wszystkich pacjentek w czasie ciąży raportowano remisję, jednak po porodzie nastąpił nawrót choroby (w okresie od 1. tygodnia do 6. miesiąca) wymagający wznowienia terapii infliksymabem. Od pacjentek pobrano próbki mleka i osocza przed wznowieniem

terapii oraz do 8 dni od ponownego wprowadzenia infliksymabu. Przed wznowieniem terapii infliksymabem nie wykazano obecności leku w próbkach osocza i mleka. Po podaniu infliksymabu obserwowano gwałtowny wzrost stężenia leku w mleku kobiecym (90-105 ng/ml w dniu 2-3) i w OSOCZU.

Grosen i wsp. 2014 [13]

Opis dwóch przypadków (typ IVA) pacjentek z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przyjmujących infliksymab w czasie ciąży i karmienia piersią oraz jednej chorej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonej infliksymabem w okresie karmienia piersią. U pacjentek z chorobą Leśniowskiego-Crohna raportowano zmienne poziomy infliksymabu w mleku, maksymalne zarejestrowane jego stężenie u obydwu kobiet wynosiło odpowiednio: 130 ng/ml i 300 ng/ml. U pacjentki z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego raportowano minimalne stężenia infliksymabu w mleku. Uwzględniając maksymalne raportowane stężenie infliksymabu w mleku, autorzy badania ustalili, że szacowana dobową dawką leku jaką przyjmuje karmiony niemowlak wynosi 0,045 mg/ kg/ masy ciała, co oznacza, że ekspozycja na infliksymab dziecka karmionego mlekiem matki przyjmującej ten lek jest minimalna. W okresie obserwacji (nie podano jego długości) nie raportowano żadnych działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią przez matki leczone infliksymabem.

Kane i wsp. 2009 [14]

Opis trzech przypadków (typ IVA) pacjentek z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przyjmujących infliksymab (w dawce 5 mg/kg) do 30. tygodnia ciąży, z następującą kontynuacją jego przyjmowania od 3-14 dnia po porodzie. Wszystkie dzieci urodziły się zdrowe, jedno przed terminem (36 tydzień). Po porodzie infliksymab był wykrywalny w osoczu matek ale nie dzieci. Podobnie, nie wykazano obecności infliksymabu w mleku matek podczas terapii. W okresie obserwacji (nie podano jego długości) nie raportowano żadnych działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią przez matki leczone infliksymabem. Podczas standardowych szczepień u dzieci nie wystąpiły żadne powikłania.

Stengel 2008 [15]

Opis przypadku (typ IVD) pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna przyjmującej infliksymab w dawce 10 mg/kg co 4 tygodnie w trakcie całej ciąży oraz podczas karmienia. Noworodek urodził się zdrowy i w terminie. W mleku matki nie wykazano obecności infliksymabu. W okresie obserwacji wynoszącym 27 miesięcy nie obserwowano jakichkolwiek zaburzeń u dziecka karmionego mlekiem matki przyjmującej infliksymab.

Vasiliauskas i wsp. 2006 [16]

Opis przypadku (typ IVD) pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna przyjmującej infliksymab w dawce 10 mg/kg co 6-8 tygodni w trakcie całej ciąży oraz podczas karmienia. Noworodek urodził się

zdrowy i w terminie. W mleku matki nie wykazano obecności infliksymabu, jednak został on wykryty w osoczu dziecka. Pomimo ciągłego przyjmowania infliksymabu przez matkę i karmienia piersią niemowlęcia, stężenie leku w osoczu dziecka zaczęło spadać i w wieku 6 miesięcy było bardzo niskie. Dziecko rozwijało się prawidłowo w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Autorzy badania sugerują, że wysoki poziom infliksymabu w osoczu niemowlęcia wynikał z przenikania leku przez łożysko w okresie ciąży.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® [11]

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®.

Ograniczenia zidentyfikowanych badań: zidentyfikowane badania dotyczące populacji kobiet karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna były bardzo nieliczne i stanowiły jedynie raporty dotyczące opisów maksymalnie 3 przypadków, stąd też ich wiarygodność jest niska. Wyniki badań nie są jednoznaczne. Nie odzyskano badań z grupą kontrolną, w badaniach nie raportowano danych na temat skuteczności leczenia, w części badań brak szczegółowych informacji odnośnie dawkowania leku. W badaniach nie podano stopnia nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna u kobiet poddanych ekspozycji na infliksymab w trakcie karmienia piersią, a krótki okres obserwacji i bardzo małe liczebności pacjentek nie pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia w analizowanej populacji.

Podsumowanie

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących populacji kobiet karmiących piersią z chorobą Leśniowskiego-Crohna, charakteryzują się bardzo niską wiarygodnością, wynikającą głównie z faktu, że dotyczyły one opisu tylko kilku pacjentek. Dodatkowo, zidentyfikowane opisy przypadków nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy infliksymab przenika do mleka karmiących matek czy też nie, ponieważ wyniki zidentyfikowanych badań w tym aspekcie są sprzeczne, co może wynikać np. z czułości metod służących ocenie stężenia infliksymabu w mleku kobiet karmiących. Odszukane dowody naukowe nie wskazują jednak, aby stosowanie infliksymabu w trakcie karmienia piersią wiązało się z podniesionym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci. W zidentyfikowanych opisach przypadków nie raportowano skuteczności leczenia u kobiet podczas okresu karmienia piersią. Uwzględniając ustalenia londyńskiego stanowiska Światowego Kongresu Gastroenterologii w sprawie stosowania terapii biologicznych podczas ciąży i u dzieci w leczeniu chorób zapalnych jelit, infliksymab jest uznawany za lek, który może być stosowany w trakcie karmienia piersią [38].

4.2. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do uzgodnionego Programu Lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”



4.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY PONOWNIE KWALIFIKOWANYCH DO UZGODNIONEGO PROGRAMU LEKOWEGO „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (CHLC) (ICD-10 K 50)”

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań które dotyczyłyby stosowania infliksymabu w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do programu (a więc chorych, u których zaprzestano podawania infliksymabu z powodu wystąpienia remisji i u których nastąpił nawrót definiowany jako wskaźnik aktywności choroby CDAI>150 punktów lub u których zaprzestano podawania infliksymabu z powodu działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku lub zastosowanym leczeniu). W niektórych odszukanych badaniach raportowano jednak wskaźniki odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie infliksymabem, ale u których nastąpił nawrót i u których wznowiono terapię infliksymabem. W badaniach tych zwykle nie określano stopnia nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna, jak również nie podawano szczegółowej definicji nawrotu choroby z podaniem wartości wskaźnika CDAI. Zidentyfikowane badania opisano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Badania dotyczące odpowiedzi na leczenie po wznowieniu terapii infliksymabem, w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji/ schemat dawkowania leku	Główne wyniki	Wnioski	Ograniczenia
Hlavaty i wsp. 2016 [17]	Prospektywne, jednośrodkowe badanie opisowe, przeprowadzone w Słowacji w latach 2011-2013, typu IVA [^] .	Dorośli pacjenci z chorobami zapalnymi jelit, którzy zaprzestali leczenia anty-TNF z powodu uzyskania remisji i którzy wznowili leczenie infliksymabem po nawrocie choroby: N=7, w tym pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna: N=6. Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii. Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania. Okres leczenia i obserwacji: co najmniej 12 miesięcy. Nie podano schematu dawkowania leku.	<u>Skuteczność</u> Uzyskanie remisji klinicznej przed 14. tygodniem po wznowieniu leczenia infliksymabem: 100% pacjentów. <u>Bezpieczeństwo</u> Podczas wznowienia leczenia infliksymabem nie raportowano reakcji związanych z podaniem i innych zdarzeń niepożądanych.	Remisję kliniczną raportowano u 100% pacjentów, u których wznowiono terapię infliksymabem.	-mała liczebność grupy, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii, -brak podania odstępu czasu pomiędzy zakończeniem wcześniejszej terapii, a wznowieniem leczenia, -brak podania schematu dawkowania leku.
Casanova i wsp. 2017 [18]	Retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Hiszpanii, typu IVA [^] .	Dorośli i pediatryczni (wiek 6-76 lat) pacjenci z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna), którzy zaprzestali leczenia anty-TNF z powodu uzyskania remisji i którzy wznowili leczenie anty-TNF po nawrocie choroby; N=310. Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii. Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania. Okres leczenia i obserwacji: mediana 19 miesięcy (zakres: 6-176). Nie podano schematu dawkowania leku.	<u>Skuteczność</u> Uzyskanie remisji klinicznej po wznowieniu leczenia infliksymabem w momencie zakończenia obserwacji: 79% pacjentów [wynik dla łącznej populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (70% chorych) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (30% chorych)]. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie wyodrębniono wyników dla infliksymabu.	Remisję kliniczną raportowano u 79% pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, u których wznowiono terapię infliksymabem.	-badanie retrospektywne, -do badania włączono też pacjentów pediatrycznych, -nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii, -brak podania odstępu czasu pomiędzy zakończeniem wcześniejszej terapii, a wznowieniem leczenia, -brak wyodrębnienia oceny bezpieczeństwa dla infliksymabu, -nie podano schematu dawkowania leku.
Kennedy i wsp. 2016 [19]	Retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne,	Dorośli pacjenci z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna), którzy zaprzestali leczenia anty-TNF z powodu uzyskania remisji i którzy wznowili leczenie anty-TNF po nawrocie	<u>Skuteczność</u> Skuteczność wznowienia leczenia anty-TNF (infliksymab – 80% pacjentów lub adalimumab – 20%	Skuteczność leczenia raportowano u 93% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna,	-badanie retrospektywne, -nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych infliksymabem (był on jednak

4.2. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (produkt leczniczy Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do uzgodnionego programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”



Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji/ schemat dawkowania leku	Główne wyniki	Wnioski	Ograniczenia
	przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, typu IVA [^] .	<p>choroby; N=56.</p> <p>Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii.</p> <p>Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 24 miesiące.</p> <p>Nie podano schematu dawkowania leku.</p>	<p>pacjentów): 93% pacjentów.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Nie oceniano.</p>	<p>u których wznowiono terapię infliksymabem (80% chorych) lub adalimumabem (20% chorych).</p>	<p>stosowano u znaczącego odsetka chorych – 80% pacjentów), -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii, -brak podania odstępu czasu pomiędzy zakończeniem wcześniejszej terapii, a wznowieniem leczenia, -brak zdefiniowania „skuteczności leczenia” stanowiącej oceniany punkt końcowy. -brak oceny bezpieczeństwa, -nie podano schematu dawkowania leku.</p>
<p>Laharie i wsp. 2009 [20]</p>	<p>Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie opisowe, przeprowadzone we Francji w latach 2001-2008, typu IVA[^].</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 17 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna odpowiadający na leczenie indukcyjne infliksymabem i poddani terapii podtrzymującej, którzy wznowili leczenie infliksymabem po nawrocie choroby: N=61.</p> <p>Do badania włączano pacjentów, u których zakres wskaźnika aktywności choroby CDAI wynosił od 15 do 452, leczenie wznowiano w przypadku nawrotu klinicznego.</p> <p>Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: mediana 38 tygodni.</p> <p>Schemat podawania leku zgodny z ChPL Remsima[®] [11].</p>	<p><u>Skuteczność</u> Uzyskanie korzyści klinicznej (remisja kliniczna i brak nietolerancji leczenia prowadzącej do jego przerwania) w 4. tygodniu po wznowieniu leczenia infliksymabem: 80% pacjentów. W dalszym okresie obserwacji (mediana 108 tygodni), tylko u 12% chorych raportowano niepowodzenie dalszego leczenia infliksymabem.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Ponowne leczenie infliksymabem zostało przerwane u 11,5% pacjentów z powodu braku tolerancji leczenia (reakcje związane z podaniem).</p>	<p>Remisję kliniczną raportowano u 80% pacjentów, u których wznowiono terapię infliksymabem.</p>	<p>-badanie retrospektywne, -terapia podtrzymująca z zastosowaniem immunomodulatorów, -brak podania odstępu czasu pomiędzy zakończeniem wcześniejszej terapii, a wznowieniem leczenia.</p>
<p>Steenholdt i wsp. 2012 [21]</p>	<p>Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie opisowe, przeprowadzone w Danii w latach</p>	<p>Dorośli pacjenci z chorobami zapalnymi jelit, którzy zaprzestali leczenia anty-TNF z powodu uzyskania remisji i którzy wznowili leczenie infliksymabem po nawrocie choroby; w tym pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: N=25.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Uzyskanie remisji klinicznej po wznowieniu leczenia indukcyjnego infliksymabem: 96% pacjentów, połowa pacjentów zaprzestała leczenia w dalszym okresie</p>	<p>Remisję kliniczną raportowano u 96% pacjentów, u których wznowiono terapię infliksymabem.</p>	<p>-badanie retrospektywne, -umiarkowana liczebność grupy, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii.</p>

Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji/ schemat dawkowania leku	Główne wyniki	Wnioski	Ograniczenia
	1999-2010.	<p>Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii, leczenie wznowiano w przypadku nawrotu definiowanego jako wznowienie terapii biologicznej, systemowo podawanych kortykosteroidów lub zabiegu chirurgicznego.</p> <p>Odstęp czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania: mediana: 239 dni [zakres między kwartyłowy: 165-678].</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: mediana 529 dni (zakres międzykwartyłowy: 190-1116).</p> <p>Schemat podawania leku zgodny z ChPL Remsima® [11].</p>	<p>obserwacji z powodu remisji choroby, druga połowa chorych kontynuowała leczenie.</p> <p>Bezpieczeństwo Ponowne leczenie infliksymabem zostało przerwane u 4% pacjentów z powodu poważnej reakcji związanej z podaniem.</p>		
Rodrigo i wsp. 2004 [22]	Retrospektywne, badanie opisowe, przeprowadzone w Hiszpanii w latach 1999-2004.	<p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i przetokami, którzy wznowili leczenie infliksymabem po nawrocie choroby; N=13.</p> <p>Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii.</p> <p>Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: do 2 lat.</p> <p>Schemat podawania leku zgodny z ChPL Remsima® [11].</p>	<p>Skuteczność Uzyskanie odpowiedzi na leczenie po wznowieniu leczenia indukcyjnego infliksymabem: 92,3% pacjentów, całkowita odpowiedź na leczenie: 77% pacjentów.</p> <p>Bezpieczeństwo Nie wyodrębniono wyników dla analizowanej subpopulacji.</p>	Odpowiedź na leczenie i całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u odpowiednio 92,3% i 77% pacjentów u których wznowiono terapię infliksymabem.	<ul style="list-style-type: none"> -badanie retrospektywne, -mała liczebność grupy, -brak zastosowania terapii podtrzymującej (w momencie rozpoczęcia leczenia tylko terapia indukcyjna), -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii, -nie podano definicji nawrotu choroby, -brak podania odstępu czasu pomiędzy zakończeniem wcześniejszej terapii, a wznowieniem leczenia, -brak wyodrębnienia oceny bezpieczeństwa dla analizowanej subpopulacji.

IFX – infliksymab. TNF - ang. *Tumour Necrosis Factor*; czynnik martwicy nowotworu, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, ^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

4.2. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (produkt leczniczy Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do uzgodnionego Programu Lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”



Podsumowanie

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują na bardzo wysoką skuteczność ponownego wprowadzenia infliksymabu do terapii, w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy uzyskali remisję w wyniku wcześniejszej terapii tym lekiem, i u których następnie zdiagnozowano nawrót choroby. Odsetek pacjentów, u których raportowano remisję kliniczną po ponownym wprowadzeniu infliksymabu wynosił od 80% do 100% chorych. Również profil bezpieczeństwa wznowienia leczenia infliksymabem był korzystny – jedynie u niewielkiego odsetka chorych występowały reakcje związane z podaniem, które prowadziły do konieczności zaprzestania dalszej terapii. Również wyniki zidentyfikowanych meta-analiz wskazują, że wznowienie terapii tym samym inhibitorem anty-TNF (infliksymab lub adalimumab), który był stosowany wcześniej i prowadził do uzyskania remisji, jest skuteczne u 82%-88% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [19], [40].

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA[®], PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU PACJENTÓW Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU

Uwzględniając komentarz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zawarty w piśmie o numerze OT.4331.24.2018.TI.2, w niniejszym rozdziale zdecydowano o przedstawieniu wyników badań, które dotyczą porównania infliksymabu z adalimumabem w populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zidentyfikowanych badań, odnalezionych podczas przeglądu systematycznego medycznych baz danych, dotyczących porównania efektywności klinicznej infliksymabu i adalimumabu w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, opublikowanych w postaci pełnych tekstów (za wyjątkiem badania RCT - Baima i wsp. 2016 [25], które opisano jedynie w postaci abstraktu). Nie we wszystkich badaniach zdefiniowano czy pacjenci charakteryzowali się umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, jak również czy byli oporni na wcześniej stosowane konwencjonalne leczenie.

Tabela 13. Badania porównujące efektywność leczenia infliksymabem względem adalimumabu, w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji /schemat dawkowania leków	Główne wyniki: IFX vs ADA; wartość p dla porównania pomiędzy grupami	Wnioski	Ograniczenia
Tursi i wsp. 2014 [24]	Randomizowane, pilotażowe, niezamaskowane, badanie przeprowadzone we Włoszech w latach 2010- 2013, typu IIA [^] .	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po zabiegu resekcji odcinka krętniczno-kątniczego i wysokim ryzyku nawrotu choroby: IFX: N=10, ADA: N=10. Nie podano wartości początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI. Okres leczenia i obserwacji: 12 miesięcy. Schemat podawania leków zgodny z ChPL Remsima® [11] i ChPL Humira® [23].	<u>Skuteczność</u> Nawrót pooperacyjny oceniany endoskopowo po 12. mies.: 20% vs 10%; p=0,14. Nawrót oceniany na podstawie efektów klinicznych po 12. mies.: 10% vs 10%; p=1,0. Nawrót oceniany na podstawie oceny histologicznej: 30% vs 20%; p=0,11. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie oceniano.	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem infliksymabu i adalimumabu w odniesieniu do ryzyka nawrotu po zabiegu resekcji, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	-niewielka liczebność grup, -badanie niezamaskowane, pilotażowe, -pacjenci po zabiegu resekcji odcinka krętniczno-kątniczego i wysokim ryzyku nawrotu choroby, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, pozwalającego ocenić stopień nasilenia choroby, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie, -jedynym parametrem oceny skuteczności terapii było ryzyko nawrotu, -brak oceny bezpieczeństwa terapii.
Baima i wsp. 2016 [25] (opisane na podstawie abstraktu)	Randomizowane, badanie przeprowadzone we Włoszech w latach 2010- 2013, typu IIA [^] .	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, z wskazaniami do leczenia biologicznego: IFX: N=7, ADA: N=9. Nie podano wartości początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI. Okres leczenia i obserwacji: 54 tygodnie.	<u>Skuteczność</u> Odpowiedź kliniczna w okresie obserwacji: 83,3% vs 88,9%; p=1,0. Ryzyko hospitalizacji i zabiegu chirurgicznego: 14,3% vs 11,1%; p=1,0. Poprawa jakości życia: p=1,0. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie oceniano.	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy stosowaniem infliksymabu i adalimumabu w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	-niewielka liczebność grup, -badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, pozwalającego ocenić stopień nasilenia choroby, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie,

5. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego - Crohna w porównaniu do adalimumabu



Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji /schemat dawkowania leków	Główne wyniki: IFX vs ADA; wartość p dla porównania pomiędzy grupami	Wnioski	Ograniczenia
		Nie podano schematu dawkowania leków.			-brak oceny bezpieczeństwa terapii, -brak podania schematu dawkowania leków.
Doecke i wsp. 2017 [26]	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone na terenie Australii i Nowej Zelandii w latach 2007-2011, typu IIIB [^] .	Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporni na standardowe leczenie: IFX: N=183, ADA: N=144. Początkowy wskaźnik aktywności choroby w skali CDAI: średnia±SD: 350,5±81,8. Okres leczenia i obserwacji: 12 miesięcy. Schemat podawania leków zgodny z ChPL Remsima® [11] i ChPL Humira® [23].	Skuteczność Remisja kliniczna podczas leczenia indukcyjnego: 89% vs 89%; p>0,05. Reaktywacja choroby w długim okresie obserwacji: 35,1% vs 33,7%; p=0,15. Bezpieczeństwo Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem anti-TNF: 10% vs 5%; p=0,05.	Wykazano porównywalną odpowiedź na leczenie infliksymabem i adalimumabem oraz zbliżony profil bezpieczeństwa obydwu terapii w analizowanej populacji.	-badanie nierandomizowane.
Kotze i wsp. 2015 [27]	Retrospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, przeprowadzone w latach 2008-2013, w oparciu o dane pochodzące z bazy MULTIPER (ang. <i>MULTicenter International Postoperative Endoscopic Recurrence</i>) z trzech państw (Brazylia, Japonia i Włochy), typu IIID [^] .	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po zabiegu resekcji odcinka krętniczno-kątniczego rozpoczynający leczenie anti-TNF: IFX: N=59, ADA: N=37. Nie podano wartości początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI. Okres leczenia i	Skuteczność Wczesny pooperacyjny nawrót oceniany endoskopowo po 12. mies.: 27,12% vs 24,32%; p=0,815. Bezpieczeństwo Nie oceniano.	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wczesnego, pooperacyjnego nawrotu ocenianego endoskopowo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po zabiegu resekcji odcinka krętniczno-kątniczego.	-umiarkowana liczebność grup, -badanie nierandomizowane, -pacjenci po zabiegu resekcji odcinka krętniczno-kątniczego, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, pozwalającego ocenić stopień nasilenia choroby, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej

Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji /schemat dawkowania leków	Główne wyniki: IFX vs ADA; wartość p dla porównania pomiędzy grupami	Wnioski	Ograniczenia
		obserwacji: 12 miesięcy. Nie podano schematu dawkowania leków.			stosowane standardowe leczenie, -jedynym parametrem oceny skuteczności terapii było ryzyko nawrotu, -brak oceny bezpieczeństwa terapii, -brak podania schematu dawkowania leków.
Preda i wsp. 2016 [28]	Wielośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w latach 2005-2014, typu IIID [^] .	Pacjenci w wieku >6 lat z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporni na standardowe leczenie, u których nastąpił nawrót po leczeniu operacyjnym: IFX: N=21, ADA: N=23. Nie podano wartości początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI/PCDAI. Okres leczenia i obserwacji: średnia: 33 miesiące. Schemat podawania leków zgodny z ChPL Remsima® [11] i ChPL Humira® [23].	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> Całkowita odpowiedź w okresie obserwacji: 67% vs 78,3%; p=0,388. Ryzyko ponownego zabiegu chirurgicznego w okresie obserwacji: 19,1% vs 4,4%; p>0,05. Ryzyko nawrotu endoskopowego po 12. mies.: 29% vs 33%; p>0,05. <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> Nie podano wyników liczbowych.	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem i adalimumabem w skuteczności leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których nastąpił nawrót po leczeniu operacyjnym.	-niewielka liczebność grup, -badanie nierandomizowane, -pacjenci po zabiegu operacyjnym, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, -brak podania wyników oceny bezpieczeństwa terapii w formie liczbowej.
Tursi i wsp. 2014 [29]	Wielośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone we Włoszech, typu IIID [^] .	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieleczeni wcześniej anty-TNF: IFX: N=59, ADA: N=67.	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> Odpowiedź na leczenie indukcyjne: 98% vs 100%; p>0,05. Zamknięcie przetok okołoodbytniczych: 75% vs 72,7%; p>0,05. Powikłania w gojeniu się śluzówki: 28,8%	Obserwowano porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczność infliksymabu i adalimumabu w analizowanej populacji, jedynie powikłania w gojeniu się śluzówki raportowano	-umiarkowana liczebność grup, -badanie nierandomizowane, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI,

5. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego - Crohna w porównaniu do adalimumabu



Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji /schemat dawkowania leków	Główne wyniki: IFX vs ADA; wartość p dla porównania pomiędzy grupami	Wnioski	Ograniczenia
		<p>Nie podano wartości początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 36 miesięcy.</p> <p>Schemat podawania leków zgodny z ChPL Remsima® [11] i ChPL Humira® [23].</p>	<p>vs 10,6%; p=0,012.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Reakcje związane z podaniem: 13,5% vs 7,6%; p>0,05. Poważne działania niepożądane: 3,4% vs 1,5%; p>0,05.</p>	znamiennie częściej w populacji leczonej infliksymabem.	<p>pozwalającego ocenić stopień nasilenia choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie.
Benmassaoud i wsp. 2018 [30]	Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Kanadzie w latach 2000-2016, typu IIID^.	<p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieleczeni wcześniej terapią biologiczną: IFX: N=143, ADA: N=77.</p> <p>Nie podano wartości początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 12 miesięcy.</p> <p>Schemat podawania leków zgodny z ChPL Remsima® [11] i ChPL Humira® [23].</p>	<p><u>Skuteczność</u> Remisja kliniczna po 12 mies.: 63,8% vs 76,3%; p=0,139. Remisja wolna od kortykosteroidów (remisja kliniczna u pacjentów nie przyjmujących kortykosteroidów) po 12 mies.: 54,1% vs 44,7%; p=0,354. Trwała remisja: remisja kliniczna we wszystkich ocenianych punktach czasowych po 12 mies.: 32,0% vs 32,3%; p=0,599. Odpowiedź kliniczna po 12 mies. 78,9% vs 91,2%; p=0,051.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Zdarzenia niepożądane: 36,1% vs 15,5%; p=0,006.</p>	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy infliksymabem i adalimumabem. Adalimumab okazał się bezpieczniejszą opcją terapeutyczną w analizowanej populacji niż infliksymab.	<ul style="list-style-type: none"> -badanie nierandomizowane, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, pozwalającego ocenić stopień nasilenia choroby, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie.
Otake i wsp. 2017 [31]	Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Japonii w latach 2004-2016, typu IIID^.	<p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku ≥16 lat: IFX: N=39, ADA: N=29.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Remisja kliniczna po 12 mies.: 69,2% vs 89,7%; p>0,05. Utrata odpowiedzi na leczenie po 12 mies.: 35,9% vs 17,2%; p=0,76. Brak zdarzeń wynikających z utraty</p>	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania infliksymabu względem adalimumabu.	<ul style="list-style-type: none"> -umiarkowana liczebność grup, -zakres wartości wskaźnika aktywności choroby CDAI wskazuje że do badania włączano też pacjentów z

Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji /schemat dawkowania leków	Główne wyniki: IFX vs ADA; wartość p dla porównania pomiędzy grupami	Wnioski	Ograniczenia
		<p>Początkowa wartość wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI: średnia±SD (zakres): 206±104 (44-467).</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 12 miesięcy, obserwację prowadzono do 6 lat.</p> <p>Schemat podawania leków zgodny z ChPL Remsima® [11] i ChPL Humira® [23].</p>	<p>odpowiedzi na leczenie (ang. <i>event-free rate</i>) po 5 latach: 62% vs 61%; p>0,05.</p> <p>Bezpieczeństwo Działania niepożądane: 2,9% vs 0%; p>0,05.</p>		<p>łagodną formą choroby, -badanie nierandomizowane, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie.</p>
Osterman i wsp. 2014 [32]	Retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w latach 2006-2010, w oparciu o dane pochodzące z bazy U.S. Medicare, typu IIID^.	<p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, rozpoczynający leczenie anti-TNF: IFX: N=1445, ADA: N=865.</p> <p>Nie podano wartości początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 26 tygodni/ 52 tygodnie.</p> <p>Nie podano schematu dawkowania leków.</p>	<p>Skuteczność Kontynuacja terapii po 26 tyg. bez stosowania kortykosteroidów: 49% vs 47%; p>0,05. Kontynuacja terapii po 52 tyg. bez stosowania kortykosteroidów: 31% vs 28%; p>0,05. Ryzyko zabiegu chirurgicznego w 1. roku obserwacji: 6,9% vs 7,6%; p>0,05. Ryzyko hospitalizacji z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna w 1. roku obserwacji: 8,0% vs 9,7%; p>0,05.</p> <p>Bezpieczeństwo Nie oceniano.</p>	Wykazano porównywalną skuteczność infliksymabu i adalimumabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	<p>-badanie nierandomizowane, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie, -brak oceny bezpieczeństwa terapii, -brak podania schematu dawkowania leków.</p>
Ananthakrishnan i wsp. 2016 [33]	Dwuośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna: IFX: N=723, ADA: N=309.	<p>Skuteczność Ryzyko zabiegu chirurgicznego w 1. roku obserwacji: 7% vs 7%; p=0,89. Ryzyko hospitalizacji w 1. roku obserwacji: 27% vs 28%; p=0,75.</p>	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy analizowanymi lekami. Profil bezpieczeństwa infliksymabu był	-badanie nierandomizowane, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, pozwalającego ocenić

5. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego - Crohna w porównaniu do adalimumabu



Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji /schemat dawkowania leków	Główne wyniki: IFX vs ADA; wartość p dla porównania pomiędzy grupami	Wnioski	Ograniczenia
	latach 1998-2010, typu IIID [^] .	Nie podano początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI. Okres leczenia i obserwacji: 12 miesięcy. Nie podano schematu dawkowania leków.	Stosowanie prednizonu w 1. roku obserwacji: 24% vs 29%; p=0,08. <u>Bezpieczeństwo</u> Wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: biegunki, bólu brzucha, krwawienia i zmęczenia w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu do infliksymabu.	istotnie statystycznie korzystniejszy w porównaniu do stosowania adalimumabu.	stopień nasilenia choroby, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie, -brak podania schematu dawkowania leków.
Olivera i wsp. 2017 [34]	Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone we Francji w latach 2002-2016, typu IIID [^] .	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczeni anty-TNF przez co najmniej 6 miesięcy: IFX: N=351, ADA: N=136. Nie podano początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI. Okres leczenia i obserwacji: mediana = 5,4 lat (zakres: 2,98-8,49 lat). Schemat podawania leków zgodny z ChPL Remsima® [11] i ChPL Humira® [23].	<u>Skuteczność</u> Średni±SD czas kontynuacji leczenia: 3,6±3,1 vs 2,5±2,0; p=0,219. Kontynuacja terapii w momencie ostatniej obserwacji: 41,9% vs 47,1%; p>0,05. <u>Bezpieczeństwo</u> Przerwanie leczenia z powodu infekcji: 5,9% vs 8,3%; p>0,05. Przerwanie leczenia z powodu reakcji związanych z podaniem: 18,2% vs 1,4 %; p<0,05.	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do odsetka chorych kontynuujących terapię czy czasu trwania terapii, jednak pacjenci leczeni infliksymabem znamiennie częściej rezygnują z leczenia z powodu reakcji związanych z podaniem niż chorzy przyjmujący adalimumab.	-badanie nierandomizowane, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, pozwalającego ocenić stopień nasilenia choroby, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie, - parametrem oceny skuteczności terapii był czas kontynuowania terapii.
Varma i wsp. 2016 [35]	Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Australii w latach 2007- 2012, typu IIID [^] .	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nieleczeni wcześniej anty- TNF: IFX: N=63, ADA: N=18. Początkowy wskaźnik aktywności choroby w	<u>Skuteczność</u> Spadek wartości wskaźnika aktywności CDAI po 3 mies.: p=0,94; po 12 mies.: p=0,95. Brak uzyskania remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów: po 3 mies.: 17,5% vs 11,1%; p=0,72; po 12 mies.: 7,9% vs 11,1%; p=0,65. Nawrót choroby po 3 mies.: 3,2% vs	W badaniu raportowano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia infliksymabem i adalimumabem, zarówno w fazie indukcji jak i podtrzymania leczenia. Infliksymab wykazał znamiennie większą skuteczność w redukcji komplikacji związanych z	-umiarkowana liczebność grup, -badanie nierandomizowane, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie,

Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji /schemat dawkowania leków	Główne wyniki: IFX vs ADA; wartość p dla porównania pomiędzy grupami	Wnioski	Ograniczenia
		skali CDAI: średnia±SD: 352,2±79,4 (IFX) vs 362,9±42,7. Okres leczenia i obserwacji: 12 miesięcy. Nie podano schematu dawkowania leków.	11,1%; p=0,42; po 12 mies.: 0% vs 5,6%; p=0,44. Redukcja konieczności zabiegu chirurgicznego z powodu przetok okołodbytnicznych po 12. mies.: 100% vs 66,7%; p=0,01 . <u>Bezpieczeństwo</u> Działania niepożądane: 14,3% vs 11,1%; p=1,00.	przetokami okołodbytnicznymi.	-brak podania schematu dawkowania leków.
Ma i wsp. 2014 [36]	Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Kanadzie w latach 2003- 2013, typu IIID [^] .	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna odpowiadający na leczenie indukcyjne anty- TNF: IFX: N=117, ADA: N=101. Nie podano początkowego wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI. Okres leczenia i obserwacji: mediana: 170 dla IFX i 122 tygodnie dla ADA. Schemat podawania leków zgodny z ChPL Remsima® [11] i ChPL Humira® [23].	<u>Skuteczność</u> Utrata odpowiedzi na leczenie podczas terapii podtrzymującej: 51,3% vs 60,5% (pacjenci wcześniej nieleczeni lekami z grupy anty-TNF); p=0,32. Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie [tygodnie]: 99,3 (zakres: 55,7- 168,5) vs 58,9 (zakres: 29,0-85,7) (pacjenci wcześniej nieleczeni lekami z grupy anty-TNF); p=0,03 . <u>Bezpieczeństwo</u> Nie oceniano.	Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utruty odpowiedzi na leczenie podczas terapii podtrzymującej, jednak czas do utraty odpowiedzi na leczenie był znamienne dłuższy w populacji chorych leczonych infliksymabem.	-badanie nierandomizowane, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, pozwalającego ocenić stopień nasilenia choroby, -uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, -nie podano czy pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie, -brak oceny bezpieczeństwa terapii.
Bau i wsp. 2017 [37]	Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Brazylii w latach 2008-2016, typu IIID [^] .	Pacjenci w wieku 16-75 lat, z chorobą Leśniowskiego-Crohna: IFX: N=68, ADA: N=62. Nie podano początkowego	<u>Skuteczność</u> Nie oceniano. <u>Bezpieczeństwo</u> Działania niepożądane: 63,2% vs 64,5%; p=0,879. Infekcje: 29,4% vs 43,5%; p=0,094.	Wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu i adalimumabu w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	-badanie nierandomizowane, -nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, pozwalającego ocenić stopień nasilenia choroby, -nie podano czy pacjenci byli

5. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (produkt leczniczy Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego - Crohna w porównaniu do adalimumabu



Badanie/ referencja	Metodyka badania	Populacja i okres leczenia/obserwacji /schemat dawkowania leków	Główne wyniki: IFX vs ADA; wartość p dla porównania pomiędzy grupami	Wnioski	Ograniczenia
		wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI. Okres leczenia i obserwacji: średnia: 47 miesięcy. Nie podano schematu dawkowania leków.	Zmiany skórne: 26,5% vs 16,1%; p=0,61. Ból stawów: 20,6% vs 22,6%; p=0,785. Reakcje związane z infuzją: 8,8% vs 0%; p=0,016. Infekcja wirusem <i>Herpes</i> : 8,8% vs 14,5%; p=0,314. Infekcje górnych dróg oddechowych: 7,4% vs 6,5%; 0,841. Ból głowy: 0% vs 11,3%; p=0,004. Reakcje w miejscu podania: 0% vs 11,3%; p=0,004.		oporni na wcześniej stosowane standardowe leczenie, -w badaniu nie oceniano skuteczności stosowanego leczenia, -brak podania schematu dawkowania leków.

IFX-infliksymab, ADA-adalimumab, ChPL – charakterystyka Produktu Leczniczego, TNF - ang. *Tumour Necrosis Factor*; czynnik martwicy nowotworu, CDAI - ang. *Crohn's Disease Activity Index*; wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego Crohna, SD – odchylenie standardowe. ^ 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.

Podsumowanie

Wyniki zidentyfikowanych badań, zarówno randomizowanych jak i obserwacyjnych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania infliksymabu i adalimumabu, w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Istotności statystyczne wykazane w niektórych badaniach w odniesieniu do nielicznych parametrów z zakresu bezpieczeństwa stosowanych terapii nie pozwalają na wykazanie lepszego profilu bezpieczeństwa któregośkolwiek z leków (poszczególne punkty końcowe występowały częściej w grupie adalimumabu lub w grupie infliksymabu). Wyniki meta-analizy sieciowej opublikowanej w 2018 roku również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem i adalimumabem w odniesieniu do analizowanych parametrów z zakresu skuteczności (indukcja remisji klinicznej) i bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia infekcji podczas terapii podtrzymującej) [39].

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2013 Jul 31;11:174.
- [2] Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Barreiro-de-Acosta M i wsp. Is safety infliximab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease? *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas.* 2012; 104(2):59-64.
- [3] Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ i wsp. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Mar 15;21(6):733-738.
- [4] Katz JA, Antoni C, Keenan GF i wsp. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2004 Dec;99(12):2385-2392.
- [5] 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 Sep;107(9):1409-1422.
- [6] Snoeckx Y, Clark M, Geldhof A i wsp. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease exposed to infliximab. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:S170. [https://www.annallergy.org/article/S1873-9946\(13\)60422-5/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1873-9946(13)60422-5/fulltext), wrzesień 2018.
- [7] Lichtenstein GR, Feagan BG, Mahadevan U i wsp. Pregnancy Outcomes Reported During the 13-Year TREAT Registry: A Descriptive Report. *Am J Gastroenterol.* 2018 Jul 19.
- [8] Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF i wsp. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;11(3):318-321.
- [9] Kolar M, Duricova D, Bortlik M i wsp. Pregnancy outcomes in women with IBD treated with biosimilar infliximab. *Journal of crohn's and colitis. Conference: 13th congress of european crohn's and colitis organisation, ECCO 2018. Austria, 2018, 12(Supplement 1), S420.*
- [10] Cheent K, Nolan J, Shariq S i wsp. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010 Nov;4(5):603-605.
- [11] Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®.
- [12] Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U i wsp. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011 Dec;5(6):555-558.
- [13] Grosen A, Julsgaard M, Kelsen J i wsp. Infliximab concentrations in the milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Feb;8(2):175-176.
- [14] Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Aug;43(7):613-616.
- [15] Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol.* 2008 May 21;14(19):3085-3087.
- [16] Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N i wsp. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;4(10):1255-1258.
- [17] Hlavaty T, Krajcovicova A, Letkovsky J i wsp. Relapse rates of inflammatory bowel disease patients in deep and clinical remission after discontinuing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(4):205-211.
- [18] Casanova MJ, Chaparro M, Garcia-Sánchez V i wsp. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):120-131.
- [19] 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 Apr;43(8):910-923.
- [20] 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 Jun 15;29(12):1240-1248.

- [21] Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA i wsp. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol.* 2012 May;47(5):518-527.
- [22] Rodrigo L, Pérez-Pariente JM, Fuentes D. Retreatment and maintenance therapy with infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Aug;96(8):548-554; 554-558.
- [23] Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®.
- [24] Tursi A, Elisei W, Picchio M i wsp. Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Tech Coloproctol.* 2014 Nov;18(11):1041-1046.
- [25] Baima J, Lima T, Moreira A i wsp. Randomized clinical trial for clinical response evaluation in Crohn's disease: infliximab versus adalimumab. *Inflammatory bowel diseases, 2016; 22(S30)*, https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/22/suppl_1/S30/4562156?redirectedFrom=fulltext, wrzesień 2018.
- [26] Doecke JD, Hartnell F, Bampton P i wsp. Infliximab vs. adalimumab in Crohn's disease: results from 327 patients in an Australian and New Zealand observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Feb;45(4):542-552.
- [27] Kotze PG, Yamamoto T, Danese S i wsp. Direct retrospective comparison of adalimumab and infliximab in preventing early postoperative endoscopic recurrence after ileocaecal resection for crohn's disease: results from the MULTIPER database. *J Crohns Colitis.* 2015 Jul;9(7):541-547.
- [28] Preda CM, Fulger LE, Negreanu L i wsp. Adalimumab versus infliximab in treating post-operative recurrence of Crohn's disease: a national cohort study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Oct;108(10):642-647.
- [29] Tursi A, Elisei W, Picchio M i wsp. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. *Eur J Intern Med.* 2014 Jun;25(5):485-490.
- [30] Benmassaoud A, Al-Taweel T, Sasson MS i wsp. Comparative Effectiveness of Infliximab Versus Adalimumab in Patients with Biologic-Naive Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2018 May;63(5):1302-1310.
- [31] Otake H, Matsumoto S, Mashima H. Does long-term efficacy differ between infliximab and adalimumab after 1 year of continuous administration?: A STROBE-compliant retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(16):e6635.
- [32] Osterman MT, Haynes K, Delzell E i wsp. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 May;12(5):811-817.
- [33] Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T i wsp. Comparative Effectiveness of Infliximab and Adalimumab in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Apr;22(4):880-885.
- [34] Olivera P, Thiriet L, Luc A i wsp. Treatment Persistence for Infliximab Versus Adalimumab in Crohn's Disease: A 14-Year Single-Center Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jun;23(6):976-985.
- [35] Varma P, Paul E, Huang C i wsp. A retrospective comparison of infliximab versus adalimumab as induction and maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J.* 2016 Jul;46(7):798-804.
- [36] Ma C, Huang V, Fedorak DK i wsp. Crohn's disease outpatients treated with adalimumab have an earlier secondary loss of response and requirement for dose escalation compared to infliximab: a real life cohort study. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov;8(11):1454-1463.
- [37] Bau M, Zacharias P, Ribeiro DA i wsp. Safety profile of anti-TNF therapy in Crohn's disease management: a brazilian single-center direct retrospective comparison between infliximab and adalimumab. *Arq Gastroenterol.* 2017 Dec;54(4):328-332.
- [38] Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS i wsp. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol.* 2011 Feb;106(2):214-223.
- [39] 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.
- [40] 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 May;111(5):632-647.

- [41] Propozycja programu lekowego. 2018.
- [42] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Remsima® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp.k.
- [43] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [44] Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Remsima® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp.k.

Badania wykluczone z analizy klinicznej

Brak wyodrębnienia wyników dla infliksymabu

- [45] Luu M, Benzenine E, Doret M i wsp. Evaluation of Safety and Efficacy of Anti-TNF Treatment among 11275 Pregnancies Occurring in 8726 Women with Inflammatory Bowel Diseases. Study on the French National Health Insurance Database. *Gastroenterology*. April 2017; 152 (5), Supplement 1, S574–S575.
- [46] Luu M, Benzenine E, Doret M i wsp. Evaluation of safety and efficacy of anti-TNF treatment during pregnancy in inflammatory bowel disease. Study on the French national PMSI database (EVASION). *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2017; 31 Supplement 1 (17-)
- [47] Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E i wsp. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):433-440.
- [48] Bortlik M, Machkova N, Duricova D i wsp. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Aug;48(8):951-8.
- [49] 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. *Hum Exp Toxicol*. 2015 May;34(5):445-459.
- [50] Dunne C, Keegan D, Alakkari A, O'Donoghue D, Mulcahy H, Doherty GA: Pretty baby: successful use of anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2011, 5:S122.
- [51] Machková N, Bortlik M, Duricova D, Bouzkova E, Lukas M: Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel disease exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012, 6:S157.
- [52] Habal F: Biologic therapy in pregnancy and inflammatory bowel disease: a prospective 7 year study: clinical outcome. *J Crohns Colitis* 2013, 7:S243.
- [53] Traussnigg S, Eser A, Primas C, Papay P, Gratzner C, Angelberger S, Mikulits A, Reinisch W, Trauner M, Vogelsang H, Novacek G, Dejaco C: Adalimumab and infliximab therapy during pregnancy in IBD: a prospective assessment of outcome, safety and cord blood levels. *J Crohns Colitis* 2013, 7:S252.
- [54] Casanova MJ, Chaparro M, Flores EI, Rodrigo L, Mate J, Gisbert JP: Safety of immunomodulators and anti-TNF drugs for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Gastroenterology* 2011, 140:S-266.
- [55] Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, Kane S, Dubinsky MC, Lewis JD, Sandborn WJ, Sands BE: PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. Updated presentation at the DDW 2012. *Gastroenterology* 2012, 142:S-149.
- [56] Seirafi M, Treton X, de Vroey B, Cosnes J, Roblin X, Allez M, Marteau P, Biroulet LP, Bouhnik Y: Anti-TNF therapy and pregnancy in inflammatory bowel disease: a prospective cohort study from the GETAID. *Gastroenterology* 2011, 140:S-175.

Brak dostępu do pełnego tekstu

- [57] Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;12(8):811-818.
- [58] Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M i wsp. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1846-1854.

7. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Wyniki badania kwestionariuszowego: wzrost liczebności populacji pacjentów w programie po zmianie kryteriów ponownego włączenia do programu.....	10
Tabela 2. 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 chorobą Leśniowskiego-Crohna	11
Tabela 3. 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 chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2018 rok)	12
Tabela 4. 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)	14
Tabela 5. Badania pierwotne uwzględnione w opracowaniu Nielsen i wsp. 2013 [1], w których podano informacje dotyczące skuteczności stosowanego leczenia*.....	20
Tabela 6. Rodzaj badań pierwotnych uwzględnionych w opracowaniu wtórnym Nielsen i wsp. 2013 [1].....	21
Tabela 7. Powikłania w czasie ciąży i stan kliniczny noworodków raportowane w badaniach pierwotnych włączonych do opracowania wtórnego Nielsen i wsp. 2013 [1] – opisy serii do 12 przypadków.	22
Tabela 8. Powikłania w czasie ciąży i stan kliniczny noworodków raportowane w badaniach pierwotnych włączonych do opracowania wtórnego Nielsen i wsp. 2013 [1].....	22
Tabela 9. Profil bezpieczeństwa terapii anty-TNF (infliksymab lub adalimumab) względem braku leczenia anty-TNF u kobiet w ciąży z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna) [58].....	23
Tabela 10. Profil bezpieczeństwa infliksymabu względem braku leczenia infliksymabem u kobiet w ciąży z chorobą Leśniowskiego-Crohna [7].....	24
Tabela 11. Profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u kobiet w ciąży z chorobami zapalnymi jelit [9].	25
Tabela 12. Badania dotyczące odpowiedzi na leczenie po wznowieniu terapii infliksymabem, w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna	31
Tabela 13. Badania porównujące efektywność leczenia infliksymabem względem adalimumabu, w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	35

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 (kobiety w ciąży i karmiące oraz pacjenci ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego).....	15
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 (kobiety w ciąży i karmiące oraz pacjenci ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego).....	16
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu stosowanych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	17

