



**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.24.2018
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: "Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10: K 50)"

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Karolkowa 30, 01-207 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Marcin Klejman.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produktu leczniczego **Remsima (infliksymab)** we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "**Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10: K 50)**"

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
-dotyczące: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu  
.....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

Pełnomocnik Celltrion Healthcare Hungary oraz pracownik Egis Polska Sp. z o.o.

.....  
.....  
.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

24.10.2018 Mezin Klejnen

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

24.10.2018 Mezin Klejnen

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 18 – Tab. 5; Strona 70 – Tabela 50	<p>„We wnioskowanym programie istnieją dwie wykluczające się definicje odpowiedzi na leczenie dla populacji pediatrycznej.”</p> <p>Uwaga: Oczywistą intencją Wnioskodawcy, Ministerstwa Zdrowia oraz ekspertów klinicznych nie jest zaostrenie kryteriów odpowiedzi na leczenie w populacji pediatrycznej. Kryterium odpowiedzi na leczenie powinno pozostać co najmniej 12,5 pkt. w skali PCDAI, zgodnie z obecnie obowiązującym programem. Wprowadzenie drugiej definicji powinno być traktowane jako błąd edytorski przy wprowadzaniu zmian na etapie uzgadniania treści programu lekowego.</p>
Str. 10	<p>„Warto zwrócić uwagę, że o ile wnioskowane wskazanie obejmujące dorosłych pacjentów jest zbieżne z rejestracyjnym, to w przypadku populacji pediatrycznej wykracza poza rejestrację leku: zgodnie z ChPL Remsima, lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w ciężkiej postaci”.</p> <p>Uwaga: Wnioskowane rozszerzenie populacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna wynika z wykazania korzystnych efektów leczenia infliksymabem w badaniu o akronimie REACH, obejmującym populację chorych w wieku 6-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. W badaniu o akronimie REACH, raportowano wysoką skuteczność leczenia infliksymabem w populacji pacjentów, u których średnia wartość wskaźnika PCDAI wynosiła 41,2 punktu, mieszcząc się w środkowym zakresie wartości wskaźnika PCDAI ustalonego dla choroby o umiarkowanej postaci (31-50 punktów). Lek zastosowany w powyższej populacji pacjentów był skuteczny w długim okresie obserwacji (54 tygodnie), a korzystny profil bezpieczeństwa wykazano w okresie 3 lat terapii.</p> <p>Należy podkreślić, że również wyniki badań dotyczących praktyki klinicznej wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii infliksymabem w populacji pacjentów obejmującej w zdecydowanej większości chorych o umiarkowanej aktywności chLC [1]-[10].</p> <p>Opinie ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ekspertów klinicznych jednoznacznie wskazują na potrzebę wprowadzenia leczenia biologicznego infliksymabem u pacjentów pediatrycznych również z umiarkowaną postacią choroby. Zastosowanie tej terapii może prowadzić do zahamowania toczących się zmian zapalnych, których konsekwencją w przyszłości są nieodwracalne zmiany w organizmie. Wprowadzenie skutecznego leczenia, a nie tylko łagodzenia objawów w populacji pediatrycznej o umiarkowanej aktywności chLC pozwoli zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań w przyszłości, w tym m. in. zabiegów</p>



	chirurgicznych oraz sterydozależności.
Str. 18	<p>„Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia finansowanego w ramach programu lekowego wskazania do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci i młodzieży. Warto zwrócić uwagę, że o ile wnioskowane wskazanie obejmujące dorosłych pacjentów jest zbieżne z rejestracyjnym, to w przypadku populacji pediatrycznej wykracza poza rejestrację leku: zgodnie z ChPL Remsima, lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w ciężkiej postaci. Pomimo, iż badanie rejestracyjne (dotyczy oryginalnego leku Remicade) dla populacji pediatrycznej REACH obejmowało chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywności choroby, to zgodnie z raportem opublikowanym na stronie EMA, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) rekomendował objęcie leczeniem pacjentów pediatrycznych z wyłącznie ciężką postacią chLC. W raporcie tym zwracano uwagę na niepewność odnośnie bezpieczeństwa leku w dłuższym horyzoncie czasowym, związaną przede wszystkim z ryzykiem wystąpienia przeciwciał anti-infliksymbu oraz udokumentowanymi przypadkami młodych pacjentów przyjmujących lek w połączeniu AZA/6-MP, u których rozwinął się hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy HSTL1”.</p> <p>Uwaga: Ograniczenie zarejestrowanego wskazania dla infliksymbu w populacji pediatrycznej do chorych z umiarkowaną postacią choroby nie wynika z różnic w skuteczności czy bezpieczeństwie pomiędzy pacjentami o różnej aktywności choroby. Podyktowane jest ono decyzją panelu ekspertów powołanego przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP). Wspomniany panel ekspertów nie wykluczył jednoznacznie związku wystąpienia 6 przypadków HSTCL (chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony), a stosowaniem infliksymbu w połączeniu AZA/6-MP w populacji pediatrycznej pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Powyższe niepewności dotyczące analizowanego aspektu bezpieczeństwa stosowania infliksymbu stały się podstawą do ograniczenia wskazania rejestracyjnego w populacji pediatrycznej do chorych z ciężką postacią choroby. Należy jednak podkreślić, że stosowanie czynników hamujących aktywność TNF w kontrolowanych badaniach klinicznych w różnych schorzeniach, wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworów złośliwych (w tym chłoniaków) u chorych leczonych terapią anti-TNF, w porównaniu do grup kontrolnych. Nie istnieją jednak żadne dowody kliniczne jednoznacznie wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka u pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych infliksymbem.</p>

Str. 35, Tab.  
18;  
str. 42  
oraz  
str. 95.

Str. 35 – „Kryteria włączenia dotyczące populacji są szersze niż wnioskowane wskazanie, ponieważ obejmują zarówno chorych z umiarkowaną jak i ciężką postacią choroby”.

Str. 42 – „Największym ograniczeniem w opinii analityków jest brak dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IFX w populacji osób z umiarkowaną aktywnością chLC. W badaniach włączonych do analizy głównej uczestniczyli także pacjenci z ciężką postacią choroby. W związku z powyższym wnioskowanie o skuteczności IFX we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone”.

Str. 95 – „Największym ograniczeniem jest brak badań w pełni odpowiadający ocenianej populacji, czyli pacjentom z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. We wszystkich odnalezionych doniesieniach kwalifikowano szerszą grupę pacjentów, zarówno ze średnią jak i ciężką aktywnością chLC”.

Uwaga:

W badaniach klinicznych rzadko pojawia się rozróżnienie pacjentów na chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. W populacji pacjentów dorosłych większość opracowań definiuje chorobę średnio ciężką i ciężką jako wartość wskaźnika CDAI >220, bez proggu odcięcia choroby ciężkiej jako wartości wskaźnika CDAI >300. Dodatkowo, w literaturze pojawiają się niejednorodne określenia stopnia aktywności choroby i odpowiadających im progów odcięcia wartości wskaźników CDAI/PCDAI.

Ponieważ populacja pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby jest w badaniach klinicznych analizowana zbiorczo, nie istniała możliwość przedstawienia odrębnych wyników jedynie dla chorych z umiarkowaną postacią choroby. Mając jednak na uwadze powyższe ograniczenie, analizę kliniczną oparto w pierwszej kolejności na wynikach badań, w których analizowana populacja w największym stopniu odpowiadała wnioskowanej populacji z umiarkowaną postacią choroby:

- badanie o akronimie ACCENT I – wartość wskaźnika CDAI wynosiła 220–400 punktów, średnia wartość wskaźnika CDAI wynosiła 296 punktów,
- badanie o akronimie REACH - średnia±SD wartość wskaźnika PCDAI wynosiła 41,2±8,3 punktów.

Oznacza to, że większość pacjentów ocenianych w powyższych badaniach spełniała kryteria chorych z umiarkowaną postacią choroby, której definicja została przyjęta w ramach proponowanego programu lekowego i która definiuje chorobę umiarkowaną jako wartość wskaźnika w skali CDAI 220-300 punktów u pacjentów dorosłych oraz w skali PCDAI 31-50 punktów u pacjentów pediatrycznych. W powyższych badaniach odsetek pacjentów z ciężką postacią chLC był niewielki, górna granica zakresu wartości wskaźnika CDAI w badaniu o akronimie ACCENT I wynosiła 342 punkty. Średnia wartość wskaźnika PCDAI w badaniu o akronimie REACH mieściła się natomiast w środku zakresu wartości dla choroby

	<p>o umiarkowanej aktywności. W związku z powyższym, uzyskane w powyższych badaniach wyniki należy interpretować jako wyniki reprezentatywne dla populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby.</p> <p>Należy również zauważyć, że spośród bardzo licznych badań dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Crohna, nie istnieją żadne doniesienia oceniające skuteczność terapii infliksymabem wyłącznie w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, czy choćby analizy post-hoc oceniające efektywność leczenia w tej subpopulacji chorych, co sugeruje, że autorzy prowadzonych badań nie zaobserwowali odmiennej skuteczności leczenia pacjentów ze średnio ciężką oraz pacjentów z ciężką postacią choroby Crohna.</p>
<p>Tabela 55.; str. 95.; 1. Wiersz tabeli na stronie 64.;</p>	<p>„W analizie ekonomicznej przyjęto zbyt krótki horyzont czasowy, uwagi zamieszczono w rozdziale „5.3.Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.</p> <p>Uwaga: Uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego i związanych z nim konsekwencji (ponowne leczenie infliksymabem, leczenie adalimumabem po niepowodzeniu leczenia infliksymabem) zwiększyłoby liczbę ograniczeń i parametrów niepewnych modelowania i znacznie utrudniłoby wnioskowanie (ocenie podlegałby również adalimumab w kolejnej linii leczenia).</p>
<p>Rozdział 6.3.2., Str. 65; nagłówek „Skuteczność kliniczna”</p>	<p>„implementowane do modelu dane z zakresu skuteczności klinicznej (indukcja odpowiedzi na leczenie, ryzyko zabiegu chirurgicznego) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią chLC, czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym.”</p> <p>Uwaga: Istotnie jest to ograniczenie przeprowadzonego modelowania. Niemniej jednak część założeń modelowania została potwierdzona w ramach procesu walidacji wyników modelu z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności klinicznej infliksymabu w praktyce klinicznej w Polsce.</p> <p>Co więcej nie są dostępne żadne przesłanki sugerujące, że stosowanie wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we Wniosku wiąże się z innymi efektami niż w populacjach szerszych, których dane zostały wykorzystane w ramach modelowania.</p>
<p>Tabela 40. Str.67 (rozdział 6.4.)</p>	<p>Uwaga: Należałoby dodatkowo zaznaczyć, że krótszy niż dożywotni horyzont czasowy uwzględniono jednak w niektórych analizach kosztów-</p>

	<p>efektywności dla leków biologicznych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna przedkładanych Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niektórych wariantach analizy z AWA nr AOTMiT-OT-4351-49/2015 (AWA wskazana we tabeli 40.);</li> <li>• wszystkich wariantach analiz ocenianych w AWA nr AOTMiT-OT-4351-33/2015 (AWA nieuwzględniona w tabeli 40.);</li> <li>• wszystkich wariantach analiz ocenianych w AWA nr AOTMT-OT-4351-20/2014 (AWA nieuwzględniona w tabeli 40.).</li> <li>•</li> </ul>
Str. 70	<p>W scenariuszu „nowym” założono, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji włączani będą do programu 1 stycznia danego roku i żaden pacjent nie będzie ponownie włączany do programu.</p> <p>Uwaga: Stwierdzenie „W scenariuszu „nowym” założono, że (...)żaden pacjent nie będzie ponownie włączany do programu” nie odzwierciedla założeń modelu analizy wpływu na budżet. Dane liczebności populacji pacjentów uwzględniają zarówno pacjentów „pierwszorazowych” jak i pacjentów ponownie kwalifikowanych do programu. Co więcej uwzględniono parametry określające wzrost liczebności pacjentów leczonych w programie po zmianie kryteriów kwalifikacji ponownej kwalifikacji chorych do programu. W cytowanym fragmencie prawdopodobnie chodziło o to, że w modelu nie nadzorowano który pacjent jest włączany do programu po raz pierwszy, a który – kolejny raz. Poczynione założenie wdrożono ze względu na brak informacji na temat struktury pacjentów leczonych obecnie w programie – założono taką samą skuteczność wnioskowanej technologii w obydwu grupach chorych, co częściowo znajduje odzwierciedlenie w danych przeżycia na terapii w programie lekowym wśród pacjentów włączonych do badania Holko i wsp., 2018 (Front Pharmacol. 2018. 11;9:621; niepublikowane dane dołączono do modelu).</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ( Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)




\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Borrelli O, Bascietto C, Viola F i wsp. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2004; 36(5):342-347.
- [2] Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr.* 2000; 137(2):192-196.
- [3] Gouldthorpe O, Catto-Smith AG, Alex G i wsp. Loss of response to long-term infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013; 6(10):1322-1334.
- [4] Kim MJ, Lee JS, Lee JH i wsp. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta Paediatr.* 2011; 100(3):451-455.
- [5] Szabo D, Kokonyei G, Arato A i wsp. Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity Indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. *J.Crohns.Colitis.* 2014; 8(8):747-755.
- [6] Griffin LM, Thayu M, Baldassano RN i wsp. Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Pediatric Crohn's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(7):2630-2639.
- [7] Stein R, Lee D, Leonard MB i wsp. Serum Infliximab, Antidrug Antibodies, and Tumor Necrosis Factor Predict Sustained Response in Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(6):1370-1377.
- [8] Olbjørn C, Nakstad B, Småstuen MC i wsp. Early anti-TNF treatment in pediatric Crohn's disease. Predictors of clinical outcome in a population-based cohort of newly diagnosed patients. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49(12): 1425-1431.
- [9] Hyams JS, Lerer T, Griffiths A i wsp. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm.Bowel Dis.* 2009; 15(6):816-822.
- [10] Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C i wsp. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Aug 15;18(4):425-431.