



# Infliksymbab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Analiza kliniczna

Warszawa, wrzesień 2018

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

Tel./fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Alvogen Poland sp. z o.o.

**Zamawiający**

Alvogen Poland sp. z o.o.

ul. Książnica 4a

01-607 Warszawa

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>12</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	13
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	14
<b>3 Metody</b> .....	<b>15</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	15
3.1.1 Kryteria włączenia .....	15
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	16
3.2 Źródła danych .....	17
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	18
3.4 Selekcja informacji .....	22
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	22
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	23
3.7 Analiza statystyczna .....	24
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>25</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	25
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych .....	25
4.1.2 Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych .....	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	40
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	42
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	46
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	48
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	48
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	49
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania .....	50
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	51
<b>5 Analiza skuteczności klinicznej</b> .....	<b>52</b>
5.1 Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI < 150) .....	54
5.2 Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) .....	56
5.3 Utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia .....	57
5.4 Czas do utraty odpowiedzi na leczenie .....	58
5.5 Hospitalizacje .....	58

5.6	Zabiegi chirurgiczne .....	59
5.7	Przerwanie leczenia kortykosteroidami .....	60
5.8	Wygojenie śluzówki .....	60
5.9	Jakość życia .....	60
<b>6</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa</b> .....	<b>63</b>
6.1	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia .....	65
6.2	Poważne zdarzenia niepożądane .....	65
6.3	Infekcje .....	65
6.3.1	Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego .....	65
6.3.2	Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane .....	66
6.4	Zwężenie jelit .....	66
6.5	Niedrożność jelit .....	67
6.6	Zdarzenia niepożądane związane z infuzją .....	67
6.7	Poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją .....	67
6.8	Objawy przypominające chorobę posurowiczą .....	68
<b>7</b>	<b>Poszerzona analiza bezpieczeństwa</b> .....	<b>69</b>
7.1	VigiAccess .....	69
7.2	ADRReports .....	70
<b>8</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej</b> .....	<b>72</b>
8.1	Ocena jakości badań obserwacyjnych .....	75
8.2	Lichtenstein 2018 .....	75
8.3	Beppu 2015 .....	76
8.4	Choi 2016 .....	77
8.5	Jung 2015 .....	78
8.6	Yu 2015 .....	79
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących za wody medyczne</b> .....	<b>80</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych .....	80
9.2	Europejska Agencja Leków .....	80
9.3	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki .....	82
<b>10</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>85</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>87</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań</b> .....	<b>90</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>94</b>
<b>14</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>95</b>
14.1	Arkusze oceny badania wg Jadad .....	95
14.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane .....	96
14.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR .....	98
14.4	Spis badań włączonych .....	100



14.5	Spis badań wykluczonych .....	103
14.6	CDAI - Crohn's Disease Activity Index.....	114
14.7	Kwestionariusz IBDQ - Irritable Bowel Disease Questionnaire .....	115
14.8	Kwestionariusz SF-36.....	116
14.9	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych .....	117
14.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	125
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>127</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>128</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>130</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	brak danych
<b>CDAI</b>	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
<b>ChLC</b>	Choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>IBDQ</b>	<i>Irritable Bowel Disease Questionnaire</i>
<b>IFX</b>	infliksymab
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>inter quartile range</i> )
<b>N</b>	liczba wszystkich chorych
<b>n</b>	liczba chorych, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NNH</b>	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>ns</b>	brak istotności statystycznej (ang. <i>no n-significant</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Infliksymabu (Inflixim®) w leczeniu [REDAKTOWANE] choroby Leśniowskiego-Crohna [REDAKTOWANE] u dorosłych pacjentów w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*).

### Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w NAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR, natomiast jakość badań obserwacyjnych a pomocą skali NICE. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 5 września 2018 r.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo infliksymabu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych, oraz na podstawie opracowań wtórnych. Analizę efektywności praktycznej infliksymabu przeprowadzono na podstawie badań obserwacyjnych.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w leczeniu [REDAKTOWANE] choroby Leśniowskiego-Crohna [REDAKTOWANE] u dorosłych pacjentów w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*).

Do dnia 5 września 2018 r. nie odnaleziono badań oceniających stosowanie infliksymabu w populacji chorych [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w chorobie Crohna. Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (5 mg/kg) z placebo w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna (badanie ACCENT I). Do badania włączono pacjentów ze wskaźnikiem aktywności choroby CDAI wynoszącym 220-400 pkt.

Bezpośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w porównaniu z placebo, na podstawie badania ACCENT I wykazała:

## w analizie skuteczności:

- **Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI < 150)**
  - W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby w 30. tygodniu obserwacji był **istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=1,86 [95%CI: 1,21; 2,86], p=0,0047; NNT<sub>30 tyg.</sub>=5,55 [95%CI: 3,4; 16,0]).
  - W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby w 54. tygodniu obserwacji był **istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=2,08 [95%CI: 1,19; 3,61], p=0,0098; NNT<sub>54 tyg.</sub>=6,81 [95%CI: 4,0; 23,9]).
- **Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów)**
  - W badaniu ACCENT I **stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większym** odsetkiem chorych, u których zaobserwowano redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 30. tygodniu obserwacji w porównaniu z placebo (RR=1,88 [95%CI: 1,32; 2,68], p<0,001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=4,16 [95%CI: 2,7; 8,6]).
  - W badaniu ACCENT I **stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większym** odsetkiem chorych, u których zaobserwowano redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 54. tygodniu obserwacji w porównaniu z placebo (RR=2,46 [95%CI: 1,50; 4,04], p<0,001; NNT<sub>54 tyg.</sub>=4,43 [95%CI: 3,0; 8,8]).
- **Utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia**
  - W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby na każdej wizycie od 14 do 54 tygodnia był **istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,22; 4,24], p=0,01; NNT<sub>30 tyg.</sub>=7,21 [95%CI: 4,2; 25,0]).
- **Czas do utraty odpowiedzi na leczenie**
  - W badaniu ACCENT I na podstawie obserwacji w 54. tygodniu mediana czasu do utraty odpowiedzi wynosiła 38 tygodni (przedział międzykwartyłowy: 15, > 54) w grupie infliksymabu i 19 tygodni (przedział międzykwartyłowy: 10, 45) w grupie placebo.
- **Hospitalizacje**
  - W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) liczba hospitalizacji na 100 pacjentów **była istotnie statystycznie mniejsza wśród pacjentów przyjmujących infliksymab** w porównaniu do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo (23/100 pacjentów vs 38/100 pacjentów, p=0,047).
- **Zabiegi chirurgiczne**
  - W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) w **grupie infliksymabu obserwowano istotnie statystycznie mniejszy** niż w grupie placebo odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny związany z chorobą Crohna do 54. tygodnia obserwacji (RR=0,35 [95%CI: 0,13; 0,95], p=0,04; NNT<sub>54 tyg.</sub>=20,59 [95%CI: 10,8; 206,2]).
- **Przerwanie leczenia kortykosteroidami**
  - W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) odsetek pacjentów, którzy przerywali leczenie kortykosteroidami do 30. tygodnia obserwacji był **istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=1,51 [95%CI: 1,15; 1,98], p=0,003; NNT<sub>30 tyg.</sub>=6,76 [95%CI: 4,1; 19,1]).
- **Wygojenie śluzówki**

- o W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) wygojenie śluzówki w 54. tygodniu obserwacji występowało częściej u chorych przyjmujących infliksymab niż u chorych w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=2,32 [95%CI: 0,83; 6,50], p=0,11; NNT<sub>54</sub> we=na).
- **Jakość życia**
  - o Wykazano, że stosowanie infliksymabu związane było z **istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia** mierzoną przy pomocy kwestionariusza BDQ i komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 zarówno do 30, jak i do 54 tygodnia obserwacji (średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ łącznie w 30 tygodniu: 27,1 vs 14,0 pkt, p<0,05; średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ łącznie w 54 tygodniu: 22,1 vs 8,9 pkt, p<0,05; średnia zmiana wyniku komponenty fizycznej SF-36 w 30 tygodniu: 7,3 vs 3,1 pkt, p<0,01; średnia zmiana wyniku komponenty fizycznej SF-36 w 54 tygodniu: 6,1 vs 2,5 pkt, p<0,05). W przypadku komponenty psychicznej obserwowano większą poprawę w grupie infliksymabu, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

#### w analizie bezpieczeństwa:

- **Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w 54. tygodniu obserwacji**
    - o W badaniu ACCENT I zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania w 54. tygodniu obserwacji występowały **istotnie statystycznie częściej wśród chorych przyjmujących infliksymab**, w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=5,65 [95%CI: 2,23; 14,29], p<0,001; NNT<sub>54</sub> we=8,09 [95% CI: 5,6; 14,7]).
  - **Poważne zdarzenia niepożądane w 54. tygodniu obserwacji**
    - o W badaniu ACCENT I poważne zdarzenia niepożądane w 54. tygodniu obserwacji występowały częściej wśród chorych przyjmujących placebo, w porównaniu do grupy leczonych infliksymabem, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.
  - **Infekcje w 54. tygodniu obserwacji**
    - **Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego**
      - o W badaniu ACCENT I obserwowano porównywalne częstości występowania infekcji wymagających leczenia przeciwbakteryjnego w 54. tygodniu obserwacji w grupach infliksymabu i placebo.
    - **Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane**
      - o W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z poważnymi infekcyjnymi zdarzeniami niepożądanymi w 54. tygodniu obserwacji był porównywalny w grupach przyjmujących infliksymab i placebo.
  - **Zwężenie jelit w 54. tygodniu obserwacji**
    - o W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z objawowym zwężeniem jelit w 54. tygodniu obserwacji był porównywalny w obu grupach.
  - **Niedrożność jelit w 54. tygodniu obserwacji**
    - o W badaniu ACCENT I niedrożność jelit w 54. tygodniu obserwacji występowała częściej wśród pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do grupy leczonych placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.
  - **Zdarzenia niepożądane związane z infuzją w 54. tygodniu obserwacji**
    - o W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infuzją w 54. tygodniu obserwacji był **istotnie statystycznie**
-

**większy wśród chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do grupy placebo (RR=2,52 [95%CI: 1,50 ; 4,25], p=0,0005; NNT54 tyg.=7,27 [95% CI: 4,7; 15,2]).

- **Poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją w 54. tygodniu obserwacji**
  - W badaniu ACCENT I poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją w 54. tygodniu obserwacji występowały częściej wśród chorych przyjmujących infliksymab, w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.
- **Objawy przypominające chorobę posurowiczą w 54. tygodniu obserwacji**
  - W badaniu ACCENT I częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą w 54. tygodniu obserwacji była porównywalna w obu grupach.

Wyniki 13 włączonych do analizy najnowszych opracowań wtórnych wskazują, że stosowanie infliksymabu jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna.

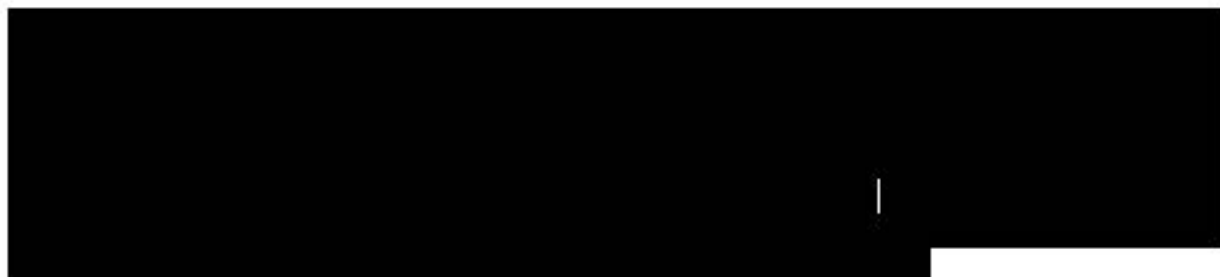
## Wnioski

Wyniki analizy wykazały przewagę infliksymabu nad placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*) w zakresie uzyskania remisji choroby (uzyskanie wartości CDAI <150) i odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o  $\geq 70$ ), a także w zakresie poprawy jakości życia oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji i wykonywania zabiegów chirurgicznych związanych z chorobą w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

W zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność praktyczną infliksymab był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w randomizowanym badaniu klinicznym w porównywalnych populacjach.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, infliksymab w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w porównaniu do placebo.



## Słowa kluczowe

infliksymab, choroba Leśniowskiego-Crohna, analiza kliniczna

# 1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Inflexywabu (Inflexra®) w leczeniu [REDACTED] u dorosłych pacjentów w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*).



## 2 Analiza problemu decyzyjnego

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

[REDACTED] (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci [REDACTED], którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia
Interwencja (I)	infliksymab
Komparator (C)	placebo*
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150) w 30. i 54. tygodniu obserwacji,</li> <li>• odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) w 30. i 54. tygodniu obserwacji,</li> <li>• utrzymanie remisji choroby od 14. do 54. tygodnia</li> </ul> czas do utraty odpowiedzi na leczenie, <ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacje,</li> <li>• zabiegi chirurgiczne,</li> <li>• przerwanie leczenia kortykosteroidami,</li> <li>• wygojenie śluzówki,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego,</li> <li>• poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zwężenie jelit,</li> <li>• niedrożność jelit,</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z infuzją,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją,</li> <li>• objawy przypominające chorobę posurowiczą.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną.</li> </ul>

\* kontynuacja dotychczasowego leczenia (ang. *best supportive care*).

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) są zróżnicowane. Szacuje się, że rozpowszechnienie choroby wynosi od około 40-50 do około 100 przypadków na 100 000 osób. W krajach europejskich rozpowszechnienie waha się od 1,5 (w Rumunii) do 213 (w Szwecji) przypadków na 100 000 mieszkańców (Burisch 2013). Obserwuje się, że rozpowszechnienie choroby Leśniowskiego-Crohna jest wyższe w krajach rozwiniętych oraz krajach położonych na północy Europy (Shivananda 1996).

Do niedawna uważano, że ChLC występuje tylko u młodych dorosłych, ze szczytem zachorowań pomiędzy 20. a 30. rokiem życia. Obecnie coraz częściej jest ona rozpoznawana wśród pacjentów pediatrycznych. Uważa się, że co czwarte zachorowanie rozpoczyna się w okresie dzieciństwa, a chore dzieci stanowią około 25%-40% wszystkich pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit.

Zapadalność na tę chorobę w krajach europejskich szacowana jest na około 5 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie (Szczekliak 2016). Zapadalność na ChLC waha się w zależności od regionu, w którym jest badana. Wielka Brytania, Ameryka Północna i północne części Europy to regiony o największej zapadalności (Howde 2012). W duńskim badaniu z 1997 roku pojawia się informacja, że współczynnik zapadalności dla mężczyzn na 100 000 osobolat wzrósł z 3,3 w 1981-1984 roku do 4,1 w 1989-1992 roku. W przypadku kobiet na tym samym obszarze i w tych samych przedziałach czasowych współczynnik zapadalności wzrósł z 4,6 do 6,2. Szczyt zapadalności odnotowano pośród 15-29-latków, ze współczynnikiem zapadalności wynoszącym odpowiednio 5,3 oraz 9,1 dla mężczyzn i kobiet (Fonager 1997). Ostatnie badanie, w którym uwzględniono wszystkie nowe przypadki ChLC w Finlandii pomiędzy 2000 i 2007 rokiem, wykazało ogólną zapadalność wynoszącą 9,2 na 100 000 mieszkańców. Współczynnik zapadalności badany w USA, wyniósł 5,7 przypadków na 100 000 osobolat pomiędzy 1940 i 1993 rokiem. W okresie objętym badaniem odnotowano wzrost w zapadalności: w 1940-1943 współczynnik zapadalności wynosił 1,0, podczas gdy w latach 1984-1993 wynosił 6,9 (Loftus 1998). Zapadalność w krajach Azji i Afryki jest niska, jakkolwiek badania z tych rejonów sugerują, że zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wzrasta (Ahuja 2010, Thia 2008). Dane epidemiologiczne wskazują na ciągły wzrost zapadalności na ChLC. Szacuje się, że wzrost ten może wynosić w ciągu dekady nawet około 70% (Lapidus 2006, Loftus 2004).

W Polsce wciąż brakuje dokładnych danych statystycznych odnośnie rozpowszechnienia ChLC. Od sierpnia 2005 roku prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna zbierający najważniejsze dane demograficzne i kliniczne. Zgodnie z informacjami z tego rejestru, szacuje się, że obecnie w Polsce dotkniętych tą chorobą jest ponad 6 tys. osób (6 297) (Rejestr ChLC).

Na podstawie wyników badania Wiercinska-Drapalo 2005, zapadalność na ChLC wśród polskiej populacji oszacowano na 0,1/100 000 rocznie (Lakatos 2006, Wiercinska-Drapalo 2005). Natomiast w pracy doktorskiej Stochel-Gaudyn, na podstawie ogólnokrajowych rejestrów szpitalnych zachorowalność na ChLC oszacowano na poziomie 4,2/100 000 (Stochel-Gaudyn 2015).

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce (w wieku  $\geq 18$  lat) w grudniu 2016 wynosiła 31 537 114 osób (GUS 2016). Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 40 do 50 przypadków na 100 000 osób, liczba osób z ChLC wynosiłaby od 12 614 do 15 768. Natomiast przy uwzględnieniu zapadalności na poziomie 0,1-4,2/100 000, liczba nowych przypadków ChLC wynosiłaby od 31 do 678 przypadków rocznie.

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku, produkt leczniczy Inflectra®, refundowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- **B.32. – leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 : K 50);**
- B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzięczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08);
- B.35. – leczenie łuszczykowe zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- B.36. – leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10: M 45);
- B.55. – leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10: K 51).

W przypadku leczenia dorosłych pacjentów z ChLC, infliksymab jest obecnie refundowany w ciężkiej, czynnej postaci ChLC (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) oraz w ChLC z przetokami okołoodbytowymi (niezależnie od stopnia nasilenia choroby). Wskazanie rejestracyjne produktu Inflectra® dotyczy ChLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego. Zgodnie z aktualnie obowiązującą punktacją w skali CDAI, ciężka postać choroby definiowana jest jako wynik  $>450$  punktów, natomiast wartość  $>300$  punktów obejmuje populację z umiarkowaną (300-450 punktów) i ciężką ChLC ( $>450$  punktów). Informacja odnośnie definicji ciężkiej postaci ChLC jako wyniku w skali CDAI  $>300$  punktów, pojawia się w wytycznych NICE, dotyczących zastosowania infliksymabu i adalimumabu w leczeniu choroby Crohna (NICE 2010). Specjaliści kliniczni uznali, że ciężka postać choroby w skali CDAI zaczyna się od wyniku powyżej 300 punktów, jednak podkreślili, że nie należy ściśle przestrzegać tego progu, ponieważ niektórzy pacjenci z ciężką chorobą mogą nie spełniać tego kryterium. Komitet oceniający NICE przyjął definicję ciężkiej ChLC na poziomie  $>300$  punktów, z zastrzeżeniem, że każdy wynik w skali CDAI powinien być interpretowany w świetle konkretnej sytuacji klinicznej.

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna<sup>1</sup>

##### Interwencja (I):

- infliksymab (Inflectra®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

##### Komparatory (C):

- placebo (kontynuacja dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*)

##### Punkty końcowe (O):

w ramach oceny skuteczności:

- remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI <150) w 30. i 54. tygodniu obserwacji,
- odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) w 30. i 54. tygodniu obserwacji,
- utrzymanie remisji choroby od 14. do 54. tygodnia
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
- hospitalizacje,
- zabiegi chirurgiczne,
- przerwanie leczenia kortykosteroidami,
- wygojenie śluzówki,
- jakość życia.

w ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- poważne zdarzenia niepożądane,

---

<sup>1</sup> Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z umiarkowaną postacią choroby Crohna (CDAI: 220-300) - ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy badań randomizowanych i opracowań wtórnych włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, z umiarkowaną lub ciężką chorobą Crohna. W przypadku efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby (średnia lub mediana CDAI 200-300).

---

- infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego,
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane,
- zwężenie jelit,
- niedrożność jelit,
- zdarzenia niepożądane związane z infuzją,
- poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją,
- objawy przypominające chorobę posurowiczą,

#### Rodzaj badań (S):

do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie infliksymabu w analizowanej populacji chorych (dorosli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna). Włączono badania opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, w których średnia wartość wskaźnika CDAI chorych wynosiła [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Do przeglądu **badan wtórných** włączono opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,

- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia inflixymabu,
- badania, w których podawano tylko jedną dawkę inflixymabu,
- badania, w których analizowano populacje z przetokami,
- badania, w których populację stanowiły dzieci,
- badania opublikowane jedynie w postaci abstraktu.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 5 września 2018 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 5 września 2018 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 5 września 2018 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia z datą odcięcia 5 września 2018 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).



### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 5 września 2018 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz tabele poniżej), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. Dodatkowo w przypadku baz MEDLINE i *The Cochrane Library*, z uwagi na niewielką liczbę trafień, nie zastosowano ograniczeń dotyczących typu publikacji.

W przypadku baz MEDLINE (PubMed) i EMBASE (Elsevier) wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011) (Cochrane Handbook). W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health* (Systematic review strategy), natomiast w przypadku bazy EMBASE - filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence (BMJ)* (BMJ EMBASE systematic review strategy). Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów dotyczących rodzaju badań.

Dla baz MEDLINE (PubMed) i EMBASE (Elsevier) w przypadku badań dotyczących efektywności praktycznej poszukiwano publikacji z ostatnich 5 lat.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań dotyczących efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania infliksymabu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

**Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.09.2018 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Crohn Disease"[Mesh]	36 150
#2	Crohn [tw]	38 396
#3	„Ileocolitis” [tw]	410
#4	„Ileitis Terminal” [tw] OR „Terminal Ileitis” [tw]	403
#5	„Ileitis Regional” [tw] OR „Regional Ileitis” [tw]	894
#6	„Colitis Granulomatous” [tw] OR „Granulomatous Colitis” [tw]	350
#7	„Enteritis Granulomatous” [tw] OR „Granulomatous Enteritis” [tw]	164
#8	„Enteritis Regional” [tw] OR „Regional Enteritis” [tw]	1055
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	38 966

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#10	infliximab [Supplementary Concept]	9129
#11	Infliximab [tw]	13 065
#12	„monoclonal antibody cA2” [tw]	19
#13	„MAb cA2” [tw]	2
#14	Remicade [tw] OR Remsima [tw] OR Inflectra [tw]	356
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	13 111
#16	#9 AND #15	2947
#17*	randomized controlled trial [PT] OR controlled clinical trial [PT] OR randomized [TIAB] OR placebo [TIAB] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI]	1 177 303
#18**	<p>(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR</p> <p>(clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR</p> <p>((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR guideline [pt] OR pmcbook))</p> <p>OR</p> <p>((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw])) OR</p> <p>(predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw])</p> <p>AND</p> <p>(survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR</p> <p>(reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence)))</p> <p>AND</p> <p>(literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR</p>	375 256



Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#19	real world [tw] OR practical [tw] OR effectiveness [tw] OR retrospective [tw]	1 423 177
#20	#17 OR #18 OR #19	2 729 373
#21	#16 AND #20	948
#22	animals [mh] NOT humans [mh]	4 491 934
#23	#21 NOT #22	<b>948</b>

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011) (Cochrane Handbook);

\*\* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health* (Systematic review strategy).

**Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 05.09.2018 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'crohn disease'/syn OR 'crohn disease' OR 'crohn disease'/exp	90 537
#2	crohn	97 217
#3	ileocolitis	637
#4	'ileitis terminal' OR 'terminal ileitis'	544
#5	'ileitis regional' OR 'regional ileitis'	912
#6	'colitis granulomatous' OR 'granulomatous colitis'	532
#7	'enteritis granulomatous' OR 'granulomatous enteritis'	177
#8	'enteritis regional' OR 'regional enteritis'	1 166
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	98 135
#10	'infliximab'/syn OR 'infliximab'/exp OR infliximab	44 687
#11	'monoclonal antibody ca2'	41
#12	'mab ca2'	3
#13	remicade OR remsima OR inflectra	4722
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	44 722
#15	#9 AND #14	14 648
#16	([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	783 848
#17**	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 667 834

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#18**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	217 014
#19**	#17 AND #18	169 933
#20**	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	258 398
#21	#19 OR #20	321 215
#22	'observational study'/de OR 'open study'/de OR 'retrospective study'/de	833 898
#23	#22 AND [25-10-2012]/sd NOT [5-9-2018]/sd	526 261
#24	#16 OR #21 OR #23	1 568 024
#25	#15 AND #24	2805
#26	#25 AND [animals]/lim	43
#27	#25 NOT #26	2762
#28	#27 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	1 540
#29	#28 AND [embase]/lim	1479

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011) (Cochrane Handbook);

\*\* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórych zgodnie z *Clinical Evidence* (BMJ) (BMJ EMBASE systematic review strategy).

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 05.09.2018 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1343
#2	Crohn	3862
#3	Ileocolitis	38
#4	"Ileitis Terminal" or "Terminal Ileitis"	11
#5	"Ileitis Regional" or "Regional Ileitis"	6
#6	"Colitis Granulomatous" or "Granulomatous Colitis"	5
#7	"Enteritis Granulomatous" or "Granulomatous Enteritis"	5
#8	"Enteritis Regional" or "Regional Enteritis"	21
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3868
#10	MeSH descriptor: [infliximab] explode all trees	629
#11	infliximab	1904
#12	monoclonal antibody cA2	35
#13	MAb cA2	8
#14	Remicade OR Remsima OR Inflectra	139

Klasyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1916
#16	#9 AND #15	626
#17	#16 in Cochrane Reviews	53
#18	#16 in Cochrane Protocols	22
#19	#16 in Trials	548
#20	#16 in Clinical Answers	3

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 05.09.2018 r.

Klasyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH DESCRIPTOR infliximab EXPLODE ALL TREES	164
#2	infliximab	351
#3	#1 OR #2	351
#4	MeSH DESCRIPTOR Crohn Disease EXPLODE ALL TREES	220
#5	crohn	370
#6	#4 OR #5	370
#7	#3 AND #6	86

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy ██████████.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) i COCHRANE (Higgins 2011), opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 14.1, 14.2 i 14.3), a badania obserwacyjne przy użyciu skali NICE.

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem :

- opisu metodyki badania ze wskazaniem , czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - o wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - o równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - o wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane ,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem ,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2, ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.1, a ocenę jakości badań obserwacyjnych w rozdz. 8.1.

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### **3.6 Strategia ekstrakcji danych**

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *risk ratio*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number need ed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania infliksymabu w populacji dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA /opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 13 lutego 2018 r. (patrz rozdz. 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 48 publikacji, spośród których 35 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 14.5).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.1.2.

**Nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających stosowanie infliksymabu w populacji**

**Ostatecznie do analizy włączono 13 opracowań wtórnych oceniających stosowanie infliksymabu w populacji**

#### 4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne charakteryzowały się umiarkowaną jakością (4-7/11 pkt. w skali AMSTAR). Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 6. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Cholapranee 2017	Ding 2016	Ford 2013	Hazlewood 2015	Hutfless 2014	Kawalec 2013	Qiu 2017
1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i> ?	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie*	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie*	Nie*
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i> )?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
<b>Podsumowanie wyników</b>	<b>6/11</b>	<b>4/11</b>	<b>6/11</b>	<b>6/11</b>	<b>6/11</b>	<b>5/11</b>	<b>7/11</b>

\* przedstawiono jedynie wykaz badań włączonych.

Tab. 7. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR - cd.

Ocena jakości badań wtórnych	Shah 2017	Singh 2014	Stidham 2014	Wang 2013	Wang 2015	Williams 2014
1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i> ?	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie*	Nie*	Nie*	Nie*	Nie*	Nie*
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i> )?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
<b>Podsumowanie wyników</b>	<b>5/11</b>	<b>6/11</b>	<b>7/11</b>	<b>6/11</b>	<b>6/11</b>	<b>7/11</b>

\* przedstawiono jedynie wykaz badań włączonych.



#### 4.1.2 Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki opracowań wtórnych włączonych do analizy. W przypadku braku osobnych wyników dla infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tabelach przedstawiono wyniki łączne dla dawek 5 i 10 mg/kg z badania pierwotnego.

**Wyniki opracowań wtórnych wskazują, że stosowanie infliksymabu jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z ██████████.**

Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Cholapranee 2017	Ocena wpływu stosowania leków biologicznych w leczeniu indukującym i podtrzymującym na wygojenie śluzówki u chorych z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego  (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową)	Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna lub umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna,</li> <li>• metotreksat</li> <li>• merkaptopuryna,</li> <li>• <b>infliksymab</b>,</li> <li>• adalimumab,</li> <li>• certolizumab,</li> <li>• golimumab,</li> <li>• natalizumab,</li> <li>• vedolizumab.</li> </ul>	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wygojenie śluzówki</li> </ul>
Ding 2016	Ocena częstości występowania i czynników predykcyjnych braku odpowiedzi na leczenie lub wtórnej utraty odpowiedzi podczas stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ u chorych z chorobą Crohna  (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>infliksymab</b></li> </ul>	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> </ul>
Ford 2013	Ocena częstości występowania infekcji oportunistycznych podczas stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ u chorych z chorobą Crohna	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>infliksymab</b></li> </ul>	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcje oportunistyczne</li> </ul>

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	(przegląd systematyczny z metaanalizą)				
Hazlewood 2015	Porównanie leków immunosupresyjnych i biologicznych w leczeniu indukującym i podtrzymującym, u chorych z chorobą Crohna  (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową)	Dorośli chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat,</li> <li>• azathiopryna/6-merkaptopuryna,</li> <li>• <b>inflixymab</b>,</li> <li>• adalimumab,</li> <li>• certolizumab,</li> <li>• vedolizumab,</li> <li>• skojarzone terapie.</li> </ul>	Badania RCT (w przypadku leczenia indukcyjnego: 12-17 tyg. dla leków immunosupresyjnych i 4-17 dla leków biologicznych, w przypadku leczenia podtrzymującego: co najmniej 24 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150 lub definicja zgodnie z badaniem);</li> <li>• przeżycie badania;</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.</li> </ul>
Hutfless 2014	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych, immunomodulujących, kortykosteroidów i aminosalicylanów w leczeniu chorych z chorobą Crohna  (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki biologiczne (w tym <b>inflixymab</b>),</li> <li>• leki immunomodulujące,</li> <li>• kortykosteroidy,</li> <li>• aminosalicylany.</li> </ul>	Badania RCT w celu oceny remisji choroby, badania każdego typu w celu oceny bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja choroby;</li> <li>• wygojenie śluzówki;</li> <li>• hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne;</li> <li>• zmniejszenie stosowania steroidów;</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>
Kawalec 2013	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inflixymabu, adalimumabu i certolizumabu w leczeniu indukującym i podtrzymującym (a także zamknięciu przetok) u dorosłych chorych z chorobą Crohna	Dorośli chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inflixymab</b>,</li> <li>• adalimumab,</li> <li>• certolizumab.</li> </ul>	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o <math>\geq 70</math> lub <math>\geq 100</math>);</li> <li>• remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150 lub definicja zgodnie z badaniem);</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	(przegląd systematyczny z metaanalizą)				
Qiu 2017	Ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie i konieczności intensyfikacji dawki inhibitorów TNF- $\alpha$ u chorych z chorobą Crohna  (przegląd systematyczny z metaanalizą)	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inflixymab</b>,</li> <li>• adalimumab,</li> <li>• certolizumab.</li> </ul>	Badania RCT, badania nie randomizowane, badania obserwacyjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie</li> </ul>
Shah 2017	Ocena ryzyka wystąpienia infekcji podczas stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ u chorych z chorobami zapalnymi jelit  (przegląd systematyczny z metaanalizą)	Chorzy z chorobami zapalnymi jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>inflixymab</b></li> </ul>	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcje</li> </ul>
Singh 2014	Porównanie skuteczności terapii biologicznych w leczeniu chorych z chorobą Crohna, u których nie stosowano wcześniej leków biologicznych  (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową)	Dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki biologiczne (w tym <b>inflixymab</b>)</li> </ul>	Badania RCT (okres obserwacji co najmniej 14 dni dla badań oceniających leczenie indukcyjne oraz co najmniej 22 tygodnie dla badań oceniających leczenie podtrzymujące)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150);</li> <li>• odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o <math>\geq 70</math> lub <math>\geq 100</math>).</li> </ul>

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Stidham 2014	Porównanie skuteczności inhibitorów TNF- $\alpha$ w leczeniu chorych z chorobą Crohna  (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową)	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>infliksymab</b></li> </ul>	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li> remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt;150);</li> <li> odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o <math>\geq 70</math> lub <math>\geq 100</math>).</li> </ul>
Wang 2013	Ocena ryzyka wystąpienia infekcji podczas stosowania leków biologicznych u chorych z chorobą Crohna  (przegląd systematyczny z metaanalizą)	Chorzy w wieku >16 lat z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki biologiczne (w tym <b>infliksymab</b>)</li> </ul>	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li> infekcje wirusowe;</li> <li> grypa;</li> <li> poważne infekcje.</li> </ul>
Wang 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu u chorych z chorobą Crohna  (przegląd systematyczny z metaanalizą)	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li> infliksymab w monoterapii lub w skojarzeniu</li> </ul>	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li> remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt;150);</li> <li> zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego;</li> <li> infekcje;</li> <li> zaburzenia systemowe;</li> <li> reakcje w miejscu podania;</li> <li> nowotwory.</li> </ul>
Williams 2014	Ocena ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych podczas stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ u chorych z chorobą Crohna	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>infliksymab</b></li> </ul>	Badania RCT (okres obserwacji co najmniej 14 dni)	<ul style="list-style-type: none"> <li> nowotwory złośliwe</li> </ul>

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	(przegląd systematyczny z metaanalizą)				

Tab. 9. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia i ≥2 autorów w opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Cholapranee 2017	MEDLINE, EMBASE z datą odcięcia do 2015 roku	Tak/tak/tak	12 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX w analizowanej populacji (ACCENT I)	<u>Indukcja remisji IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (OR: 0,5%CI):</u> Wygojenie śluzówki: 16,33 [0,89; 298,33]; <u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (OR: 0,5%CI):</u> Wygojenie śluzówki: 13,00 [1,48; 114,36].	Wyniki analizy wykazały, że leki biologiczne są skuteczne w zakresie wygojenia śluzówki u chorych z chorobą Crohna.
Ding 2016	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane central register of controlled trials, the Cochrane IBD Group Specialized Trials Register i abstrakty konferencyjne z datą odcięcia do stycznia/czerwca 2015 roku	Bd/tak/tak	503 publikacje, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX:</u> Odpowiedź na leczenie po 2-6 tyg.: 59% Remisja choroby po 6 mies.: 23%; Remisja choroby po 12 mies.: 23%; Mediana czasu trwania odpowiedzi po piątym podaniu leku: 19 tyg. (przedział międzykwartylowy: 10-45); Mediana czasu do utraty odpowiedzi: 46 tyg. (przedział międzykwartylowy: 17->54).	Autorzy nie przedstawili wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w analizowanej populacji chorych.
Ford 2013	MEDLINE, EMBASE i the Cochrane central register of controlled	Bd/tak/tak	22 badania RCT (21 publikacji), w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (RR: 0,5%CI):</u> Infekcje oportunistyczne: 1,47 [0,06; 35,89], p=ns	Autorzy nie przedstawili osobnych wniosków dla infliksymabu

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia $\geq 2$ autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	trials z datą odcięcia do listopada 2012 roku				
Hazlewood 2015	MEDLINE, Embase, the Cochrane Central register of controlled trials z datą odcięcia do czerwca 2014 roku	Tak/tak/tak	39 badań RCT (35 publikacji), w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (OR 0,5%CI):</u> Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI<150): 1,89 [1,11; 3,23]	Autorzy nie przedstawili osobnych wniosków dla infliksymabu w dawce 5 mg/kg.
Hutfless 2014	MEDLINE, Embase i the Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do czerwca 2011 roku	Tak/tak/tak	136 badań, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 mg/kg vs PLA:</u> Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI<150) po 30 tyg.: 44/113 (39%) vs 23/110 (21%), $p=0,003$ ; Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI<150) po 52 tyg.: 34/113 (30%) vs 16/110 (15%), $p=0,007$ ; Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o $\geq 70$ ) po 30 tyg.: 62/113 (55%) vs 30/110 (27%), $p=0,002$ ; Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o $\geq 70$ ) po 52 tyg.: 44/113 (39%) vs 20/110 (18%), $p=0,001$ ; SF-36 komponent psychiczny po 30 tyg.: średnia 4,6 vs 2,9 pkt, $p=ns$ ;	Wyniki analizy wykazały, że infliksymab jest skuteczny w indukcji i podtrzymaniu remisji choroby w populacji chorych z chorobą Crohna.



Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<p>SF-36 komponent psychiczny po 54 tyg.: średnia 5,1 vs 2,0 pkt, p=ns;</p> <p>SF-36 komponent fizyczny po 30 tyg.: średnia 7,3 vs 3,1 pkt, p&lt;0,01;</p> <p>SF-36 komponent fizyczny po 54 tyg.: średnia 6,1 vs 2,5 pkt, p&lt;0,05;</p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z infuzją po 52 tyg.: 44/193 (23%) vs 44/188 (9%);</p> <p>Chłoniak po 52 tyg.: 0/193 (0%) vs 1/188 (1%);</p> <p>Zgon po 52 tyg.: 3/193 (2%) vs 0/188 (0%);</p> <p>Inny nowotwór po 52 tyg.: 3/193 (2%) vs 2/188 (1%);</p> <p>Inne infekcje po 52 tyg.: 64/193 (33%) vs 70/188 (37%);</p> <p>Poważne infekcje po 52 tyg.: 8/193 (4%) vs 8/188 (4%);</p> <p>Gruźlica po 52 tyg.: 1/193 (1%) vs 0/188 (0%).</p>	
Kawalec 2013	MEDLINE, EMBASE i the Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do listopada 2012 roku	Tak/tak/tak	18 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<p><u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (RR, 95%CI):</u></p> <p>Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI&lt;150): 2,44 [1,47; 4,05];</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane: 0,86 [0,65; 1,14].</p>	Wyniki analizy wykazały, że infliksymab, adalimumab i certolizumab stanowią skuteczne opcje terapeutyczne w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej do

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
					ciężkie j choroby Crohna, w tym choroby Crohna z przetokami. Profil bezpieczeństwa analizowanych leków był akceptowalny.
Qiu 2017	PubMed, Cochrane Library, CENTRAL i Embase z datą odcięcia do 5 maja 2015 roku	Bd/tak/tak	14 badań, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA:</u> Utrata odpowiedzi: 0,28 [0,24; 0,33];	Wyniki analizy wykazały, że około 1/3 chorych z chorobą Crohna doświadcza utraty odpowiedzi na leczenie i wymaga intensyfikacji dawki.
Shah 2017	Pubmed i the Cochrane Library z datą odcięcia do 13 sierpnia 2016 roku	Tak/tak/tak	14 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA:</u> Infekcje łącznie: 116/385 vs 70/188, RR=0,81 [95%CI: 0,64; 1,03]; Infekcje oportunistyczne: 1/385 vs 0/188; Poważne infekcje: 14/385 vs 8/188.	Wyniki analizy wykazały, że częstości występowania infekcji podczas stosowania inhibitorów TNF-α są zbliżone do obserwowanych dla placebo.
Singh 2014	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane	Tak/tak/bd	17 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (RR [95%CI]):</u> Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI<150): 2,00 [1,36; 2,87]	Wyniki analizy wykazały, że infliksymab może stanowić skuteczną terapię w indukcji remisji u chorych

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	Database of Systematic Reviews, Web of Science, i Scopus z datą odcięcia do 30 września 2013				z chorobą Crohna nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi.
Stidham 2014	PubMed i EMBASE z datą odcięcia do 31 sierpnia 2013 roku	Bd/tak/tak	10 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 mg/kg vs PLA (RR, 95%CI):</u> Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI<150): 1,86 [1,21; 2,86]	Wyniki analizy wykazały skuteczność wszystkich analizowanych inhibitorów TNF-α (w tym infliksymabu) w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby, za równo w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym, w populacji chorych z chorobą Crohna.
Wang 2013	PubMed, Cochran Library i EMBASE z datą odcięcia do stycznia 2013 roku	Bd/tak/tak	18 badań RCT (17 publikacji), w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs PLA (RR, 95%CI):</u> Poważne infekcje: 0,85 [0,36; 2,00], p=ns	Wyniki analizy wykazały, że stosownie leków biologicznych (w tym infliksymabu) nie jest związane ze zwiększonym

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
					ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji.
Wang 2015	PubMed, Web of Science, OVID i the Cochrane Library z datą odcięcia do września 2014 roku	Bd/tak/tak	6 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs. PLA (OR, 0,5%CI):</u> Utrzymanie remisji choroby (uzyskanie wartości CDAI < 150): 1,24 [0,65; 2,35]; Infekcje tętnic: 0,95 [0,61; 1,50]; Zdarzenia niepożądane związane z infuzją: 0,41 [0,23; 0,73].	Nie obserwowano istotnych różnic w skuteczności terapii dla infliksymabu stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu.
Williams 2014	MEDLINE, EMBASE i the Cochrane central register of controlled trials z datą odcięcia do listopada 2013 roku	Bd/tak/tak	22 badania RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)	<u>Leczenie podtrzymujące IFX 5 i 10 mg/kg vs. PLA (OR, 0,5%CI):</u> Nowotwory złośliwe: 0,98 [0,18; 5,28];	Wyniki analizy wykazały, że stosowanie inhibitorów TNF-α nie jest związane ze zwiększoną częstością występowania nowotworów złośliwych.

IFX - infliksymab; RCT - randomizowane badanie kliniczne; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RR - ryzyko względne (ang. *risk ratio*).

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej infliksymabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 147 prac (pełnych tekstów i abstraktów), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono na poniższym rysunku (Ryc 1).

**Do dnia 13 lutego 2018 r. nie odnaleziono badań oceniających stosowanie infliksymabu w populacji chorych z ██████████ Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab z placebo w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna (badanie ACCENT I, CDAI $\geq$ 220).**

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

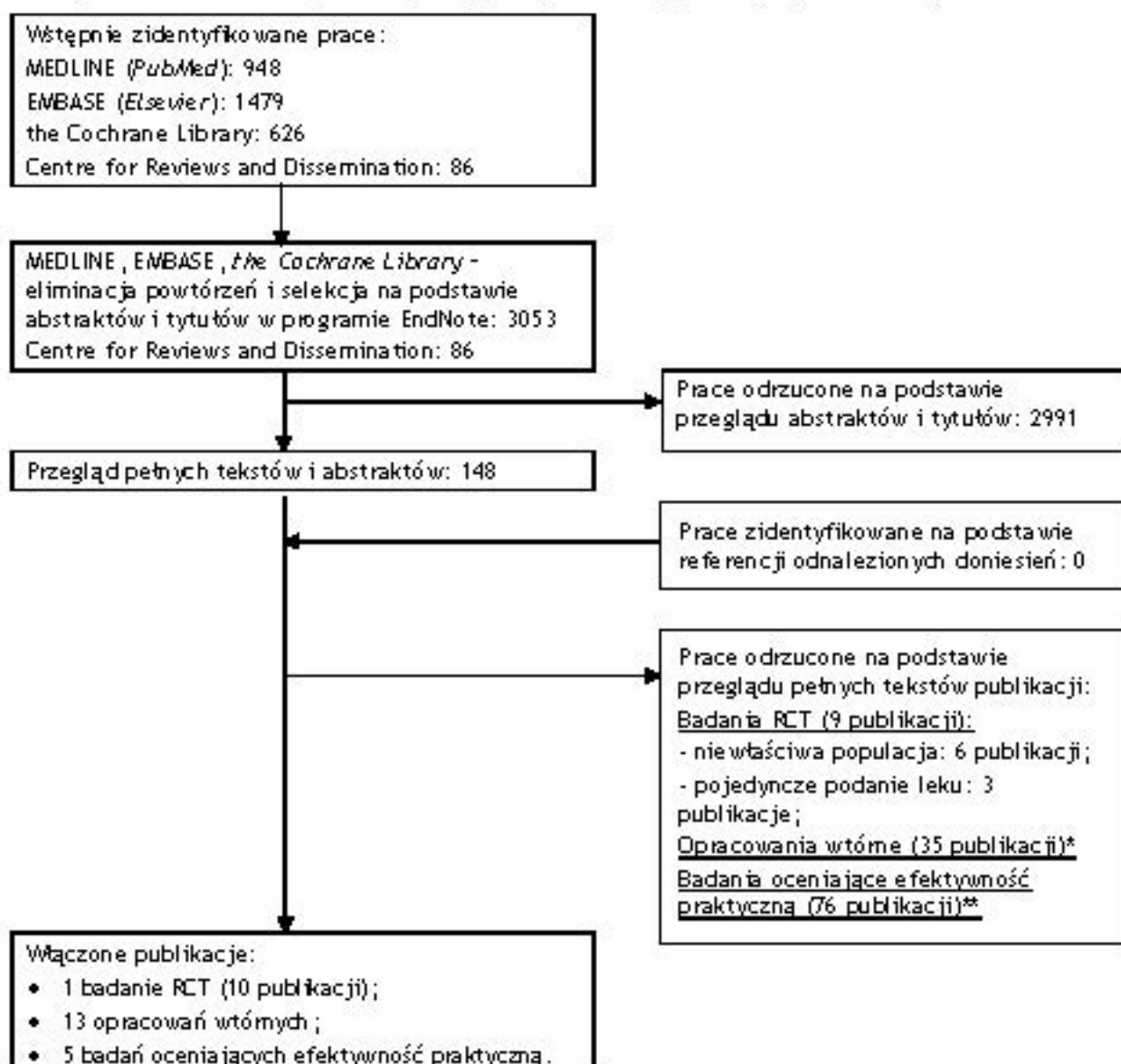
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej infliksymabu przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej dla inflisywabu (diagram PRISMA).



\* Opracowania wtórne (35 publikacji):

- brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego: 14 publikacji;
- niewłaściwa populacja: 12 publikacji;
- protokół 4 publikacje;
- brak cech przeгляdu systematycznego: 1 publikacja;
- niewłaściwa interwencja: 1 publikacja;
- brak wyników w analizowanej populacji: 1 publikacja;
- brak dostępu do pełnego tekstu: 1 publikacja;
- ocena po przerwaniu leczenia: 1 publikacja.

\*\* Badania oceniające efektywność praktyczną (76 publikacji):

- brak podanej wartości CDW u chorych: 53 publikacji;
- mediana CDW >300: 3 publikacje;
- średnia CDW >300: 1 publikacja;
- CDW >300: 1 publikacja;
- CDW <150 u większości chorych: 1 publikacja;
- brak oceny skuteczności: 6 publikacje;
- brak dostępu do pełnego tekstu: 3 publikacje;
- niewłaściwa populacja: 1 publikacja;
- brak osobnych wyników dla inflisywabu: 2 publikacje;
- badanie prospektywne: 1 publikacja;
- ocena skutków przerwania leczenia: 1 publikacja;
- ocena intensyfikacji dawkowania: 2 publikacje;
- brak osobnych wyników w analizowanej populacji: 1 publikacja.

## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie infliksymbu z placebo (badanie ACCENT I).

ACCENT I to wieloośrodkowe badanie randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Głównym celem badania była ocena korzyści stosowania terapii podtrzymującej infliksymbem (wielokrotne infuzje) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których po pojedynczej dawce leku uzyskano korzystny efekt terapeutyczny.

Do badania włączono łącznie 580 chorych. Całkowita liczba 573 pacjentów z umiarkowanie do ciężko nasiloną aktywną chorobą Crohna ( $CDAI \geq 220 \leq 400$ ) otrzymała pojedynczą infuzję 5 mg/kg mc. w 0. tygodniu badania. Grupa 178 z 580 włączonych pacjentów (30,7%) była zdefiniowana jako grupa pacjentów z ciężką postacią choroby ( $CDAI > 300$  z współistniejącym leczeniem kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi) (ChPL Inflectra). W 2. tygodniu u wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie pacjentów randomizowano do jednej z trzech grup:

- Grupy I: placebo,
- Grupy II: infliksymbu 5mg/kg mc.,
- Grupy III: infliksymbu 10 mg/kg mc.

Chorzy z wszystkich 3 grup otrzymywali kolejne infuzje w 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

W grupie 573 chorych, którzy otrzymali infliksymb, u 335 (58%) pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 2. tygodnia. Ci pacjenci zostali sklasyfikowani jako pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu oraz zostali objęci wstępną analizą. Spośród pacjentów sklasyfikowanych jako nieodpowiadający na leczenie w 2. tygodniu u 32% (26/81) pacjentów z grupy placebo oraz 42% (68/163) z grupy otrzymujących infliksymb uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 6. tygodnia. Po tym okresie pomiędzy poszczególnymi grupami nie wykazano żadnych różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano późną odpowiedź.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były: odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną (uzyskanie wartości  $CDAI < 150$ ) w 30. tygodniu oraz czas mierzony do chwili utraty odpowiedzi u pacjentów obserwowanych przez 54. tygodni. Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Skuteczność w publikacji Hanauer 2002 z badania ACCENT I (remisję choroby, odpowiedź na leczenie, utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia, czas do utraty odpowiedzi na leczenie) oceniono u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymbem, natomiast bezpieczeństwo - u wszystkich chorych randomizowanych. W publikacji Rutgeerts 2004 z badania ACCENT I hospitalizacje, zabiegi chirurgiczne, przerwanie leczenia kortykosteroidami oraz wygojenie śluzówki oceniono u wszystkich chorych randomizowanych, a nie u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. Jakość życia (publikacja Feagan 2003) oceniono u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymbem.

Począwszy od 14. tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale u których następnie nie obserwowano dalszej korzyści klinicznej, zezwolono na zmianę dawki infliksymabu na dawkę o 5 mg/kg mc. wyższą od dawki stosowanej w grupie, do której zostali wyjściowo randomizowani. Osiemdziesiąt dziewięć procent (50/56) pacjentów, u których odpowiedź na leczenie zaniknęła w czasie stosowania dawki 5 mg/kg mc., uzyskało ponowną odpowiedź po 14 tygodniach leczenia infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc.

Charakterystykę badania włączonego do analizy (ACCENT I) oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.



Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Inflixymab vs placebo							
ACCENT I	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	55 ośrodków: Ameryka Północna, Europa i Izrael	Pacjenci randomizowani n=573† <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa I* (placebo) n=188</li> <li>Grupa II** (5 mg/kg m.c. Inflixymabu) n=192‡</li> <li>Grupa III*** (10 mg/kg m.c. Inflixymabu) n=193‡</li> </ul>	54 tyg.	Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy odpowiedzieli na leczenie inicjujące inflixymabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflixymab 5 mg/kg m.c., n=192‡</li> <li>Inflixymab 10 mg/kg m.c., n=193‡</li> <li>Placebo, n=188</li> </ul>

† Do badania włączono 580 chorych, spośród których 573 otrzymało inflixymab i zostało randomizowanych do jednej z trzech grup; \* u 110 pacjentów oceniono pierwszorzędowe punkty końcowe (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne), natomiast u 188 - bezpieczeństwo terapii (wszyscy chorzy randomizowani); \*\* u 113 pacjentów oceniono pierwszorzędowe punkty końcowe (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne), natomiast u 193 - bezpieczeństwo terapii (wszyscy chorzy randomizowani); \*\*\* u 112 pacjentów oceniono pierwszorzędowe punkty końcowe (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne), natomiast u 192 - bezpieczeństwo terapii (wszyscy chorzy randomizowani); ‡ 1 chory randomizowany do grupy inflixymabu 5 mg/kg otrzymał inflixymab w dawce 10 mg/kg i został oceniony pod kątem bezpieczeństwa w grupie inflixymabu 10 mg/kg.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Inflixymab vs placebo						
ACCENT I	Tak	Opisane	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor, Inc.	Tak - analiza skuteczności dla pierwszo rzędowego punktu końcowego	<i>Superiority</i> - inflixymab lepszy od placebo	Tak

## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego (ACCENT I) została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad).

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania ACCENT I charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 12. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (AOTMiT 2016).**

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punkta cja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
ACCENT I	2*	2	1	5	IIA

\* interaktywny system odpowiedzi głosowe i/intermetowej.

**Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
ACCENT I	niskie*	niskie*	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie

\* interaktywny system odpowiedzi głosowe i/intermetowej.

Legenda:<sup>2</sup>

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,

<sup>2</sup> Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- o niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Ukrycie kodu randomizacji
    - o poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - o niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Zaślepienie badaczy i pacjentów
    - o badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - o badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - o brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Zaślepienie oceny efektów
    - o opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - o brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Niekompletne dane zaadresowane
    - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - o brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Selektywne raportowanie
    - o opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Inne czynniki
    - o brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
-

- o zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
- o brak danych - nieznane ryzyko błędu.

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy.

**Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>ACCENT I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba Crohna od co najmniej 3 miesięcy,</li> <li>• CDAl w zakresie 220-400,</li> <li>• Stosowanie 5-ASA lub antybiotyków (w stałych dawkach w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania), kortykosteroidów (prednizon, prednizolon, budezonid) w stałej dawce przez 3 tygodnie, azatiopryny i 6-merkaptopuryny w stałej dawce przez 8 tygodni lub metotreksatu w stałej dawce przez 6 tygodni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejjsze leczenie infliksymabem lub innym lekiem z grupy inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</li> </ul>

### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego ACCENT I uwzględnionego w niniejszej analizie.

Populację w badaniu ACCENT I stanowili dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Do badania włączono pacjentów, u których choroba trwała co najmniej 3 miesiące ze wskaźnikiem aktywności choroby (ang. Crohn's Disease Activity Index - CDAl) wynoszącym 220-400 pkt (0 oznacza chorobę nieaktywną, a 700 - ciężką), u których stwierdzono korzystną odpowiedź po 2 tygodniach od podania wstępnej dawki infliksymabu 5 mg/kg dożylnie (tj. zmniejszenie CDAl o  $\geq 70$  pkt w porównaniu z wartością wyjściową i o  $\geq 25\%$ ). Ponadto do badania włączano chorych, którzy w momencie wstępnej kwalifikacji do badania nie przyjmowali od  $\geq 4$  tygodni żadnych leków lub otrzymywali: kwas 5-aminosalicylowy lub antybiotyki (w dawce stałej przez  $\geq 4$  tyg.), kortykosteroidy w dawce równoważnej  $\leq 40$  mg/d prednizonu (w dawce stałej przez  $\geq 3$  tyg.), azatioprynę lub 6-merkaptopurynę (w dawce stałej przez  $\geq 8$  tyg.) lub metotreksat (w dawce stałej przez  $\geq 6$  tyg.).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu ACCENT I.

Charakterystyka	ACCENT I			
	Grupa 1 (placebo)	Grupa 2 (inflixymab 5 mg/kg)	Grupa 3 (inflixymab 10 mg/kg)	
Liczba pacjentów	188	192	193	
Płeć męska [n (%)]	82 (44)	80 (42)	77 (40)	
Wiek lata [mediana (zakres)]	36 (28-46)	35 (28-47)	35 (28-44)	
Czas choroby, lata (mediana (zakres))	7,5 (3,6-14,1)	7,5 (4,0-14,9)	8,7 (28-44)	
CDAI [mediana (zakres)]	292 (256-341)	303 (268-346)	297 (256-346)	
BDQ [mediana (zakres)]	126 (110-144)	126 (109-146)	131 (109-152)	
CRP (mg/dl) [mediana (zakres)]	0,6 (0,4-2,0)	0,8 (0,4-2,8)	0,9 (0,4-2,3)	
Inne stosowane leki [n (%)]	5-ASA	82 (44)	103 (54)	103 (53)
	Analogi puryn	60 (32)	40 (21)	45 (23)
	Meto treksat	5 (3)	11 (6)	7 (4)
	Glikokortykosteroidy	96 (51)	97 (51)	99 (51)

#### 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ACCENT I był odsetek pacjentów, u których nastąpiła kliniczna remisja choroby w 30 tyg. oraz czas do utraty odpowiedzi na leczenie do 54 tyg.

Drugorzędowymi punktami końcowymi było bezpieczeństwo leczenia.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędownych i drugorzędowych punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego włączonego do niniejszego opracowania.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowne punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ACCENT I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiła kliniczna remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150) w 30 tyg.;</li> <li>• Czas do utraty odpowiedzi na leczenie do 54 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o <math>\geq 70</math>);</li> <li>• Utrzymanie remisji choroby od 14. do 54. tygodnia;</li> <li>• Hospitalizacje;</li> <li>• Zabiegi chirurgiczne;</li> <li>• Przerwanie leczenia kortykosteroidami;</li> <li>• Wygojenie śluzówki;</li> <li>• Jakość życia;</li> <li>• Bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>

## 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania ACCENT I.

Przyczyny nieukończenia badania	ACCENT I		
	Grupa 1 (placebo)	Grupa 2 (Inflixymab 5 mg/kg)	Grupa 3 (Inflixymab 10 mg/kg)
Liczba randomizowanych pacjentów	188	192	193
<b>Leczenie podtrzymujące</b>			
Przerwanie leczenia, n (%)	38 (20)	49 (26)	37 (19)
Nieprzestrzeganie zaleceń, n (%)	5 (3)	2 (1)	3 (2)
Zdarzenia niepożądane, n (%)	2 (1)	23 (12)	15 (8)
Brak skuteczności, n (%)	23 (12)	19 (10)	12 (6)
Inne, n (%)	8 (4)	5 (3)	7 (4)
<b>Epizodyczne ponowne leczenie*</b>			
Przejście pacjentów na inną dawkę (ang. crossed over), n	92	58	51
Przerwanie leczenia, n (%)	36 (39)	24 (41)	20 (39)
Nieprzestrzeganie zaleceń, n (%)	10 (11)	4 (7)	3 (6)
Zdarzenia niepożądane, n (%)	3 (3)	5 (9)	2 (4)
Brak skuteczności, n (%)	16 (17)	9 (16)	6 (12)
Inne, n (%)	7 (8)	6 (10)	9 (18)

\* Dawka inflixymabu podczas epizodycznego leczenia była zwiększona o 5 mg/kg w stosunku do poprzedniej dawki.

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w analizowanej populacji chorych.

**Tab. 18. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 10.09.2018 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00207662	ACCENT I - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Anti-TNF $\alpha$ Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, Remicade) in the Long-term Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: ACCENT I

**Tab. 19. Wyniki przeglądu dostępnych na ClinicalTrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 10.09.2018 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
-	-	-



## 5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego infliksymab z placebo (badanie ACCENT I).

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI <150) w 30. i 54. tygodniu obserwacji,
- odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) w 30. i 54. tygodniu obserwacji,
- utrzymanie remisji choroby od 14. do 54. tygodnia
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
- hospitalizacje,
- zabiegi chirurgiczne,
- przerwanie leczenia kortykosteroidami,
- wygojenie śluzówki,
- jakość życia.

W niniejszej analizie nie przedstawiono danych dotyczących stężenia białka C-reaktywnego (publikacja Reinisch 2012), stężenia i przeciwciał infliksymabu (publikacje Comille 2014 i Hanauer 2004), statusu zatrudnienia chorych (publikacja Lichtenstein 2004), oceny wpływu na wyniki kliniczne wygojenia śluzówki (publikacje Geboes 2005 i Rutgeerts 2006), polimorfizmu FCGR3A (publikacja Louis 2006), ani oceny wpływu uzyskania remisji choroby na jakość życia oraz częstość hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych związanych z chorobą (publikacja Lichtenstein 2004).

Okres obserwacji chorych w badaniu ACCENT I wynosił 54. tygodnie.

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego infliksymabu z placebo na podstawie badania ACCENT I przedstawiono w poniższej tabeli. W analizie nie uwzględniono wyników dla dawki infliksymabu 10 mg/kg (dawka niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego).

**Tab. 20. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ACCENT I: Infliksymab vs placebo.**

Zdarzenie	Analiza skuteczności			
	Inflixymab 5 mg/kg m.c. (N=113), n (%)	Placebo (N=110), n (%)	RR (95% CI)	p-value
Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI <150)				
30 tydzień obserwacji	44 (38,9%)	23 (20,9%)	1,86 (1,21; 2,86)	p=0,0047

Zdarzenie	Analiza skuteczności			
	Inflixymab 5 mg/kg m. c. (N=113), n (%)	Placebo (N=110), n (%)	RR (95% CI)	p-value
54 tydzień obserwacji*	32 (28,3%)	15 (13,6%)	2,08 (1,19; 3,61)	p=0,0098
Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów)				
30 tydzień obserwacji*	58 (51,3%)	30 (27,3%)	1,88 (1,32; 2,68)	p<0,001
54 tydzień obserwacji*	43 (38,1%)	17 (15,5%)	2,46 (1,50; 4,04)	p<0,001
Utrzymanie remisji choroby od 14. do 54. tygodnia				
54 tydzień obserwacji	28 (25%)	12 (11%)	2,27 (1,22; 4,24)	P=0,01
Czas do utraty odpowiedzi na leczenie, mediana				
54 tydzień obserwacji	38 tygodni (przedział międzykwartyle wy: 15, >54)	19 tygodni (przedział międzykwartyle wy: 10, 45)	-	-
Hospitalizacje/100 pacjentów**				
54 tydzień obserwacji	24/100 pacjentów	38/100 pacjentów	-	p=0,047
Zabiegi chirurgiczne**				
54 tydzień obserwacji	5 (3%)/193	14 (7%)/188	0,35 (0,13; 0,95)	p=0,04
Przerwanie leczenia kortykosteroidami**				
30 tydzień obserwacji	85 (44%)/193	55 (29%)/188	1,51 (1,15; 1,98)	p=0,003
Wygojenie śluzówki**				
54 tydzień obserwacji	8 (42%)/19	4 (18%)/22	2,32 (0,83; 6,50)	p=0,11

\* dane odczytane z wykresu (w publikacjach z badania ACCENT I nie podano wartości liczbowych dla tych punktów końcowych);

\*\* ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004.

## 5.1 Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI <150)

### 30. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby w 30. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=1,86 [95%CI: 1,21; 2,86], p=0,0047; NNT<sub>30 tyg.</sub>=5,55 [95% CI: 3,4; 16,0]).

Tab. 21. Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI <150) w 30. tygodniu obserwacji.

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	44	39%	110	23	21%	1,86 (1,21; 2,86)	p=0,0047	5,55 (3,4; 16,0)

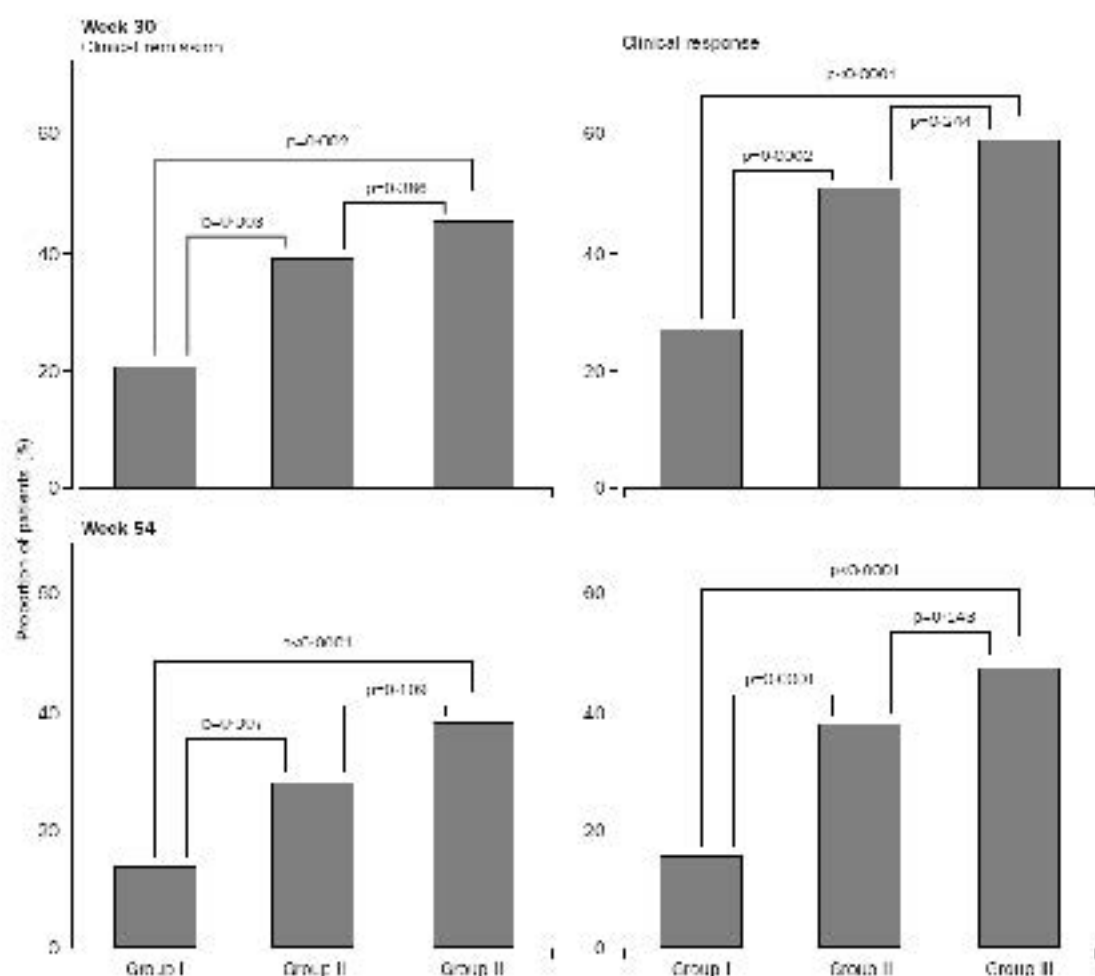
### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby w 54. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=2,08 [95%CI: 1,19; 3,61], p=0,0098; NNT<sub>54 tyg.</sub>=6,81 [95% CI: 4,0; 23,9]).

Tab. 22. Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI <150) w 54. tygodniu obserwacji.

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	32	28%	110	15	14%	2,08 (1,19; 3,61)	p=0,0098	6,81 (4,0; 23,9)

**Ryc. 2. Odsetki pacjentów z remisją (uzyskanie wartości CDAI <150) i odpowiedzią na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów).**



Grupa I placebo; Grupa II 5 mg/kg infliksymab; Grupa III 10 mg/kg infliksymab.

## 5.2 Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów)

### 30. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większym odsetkiem chorych, u których zaobserwowano redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 30. tygodniu obserwacji w porównaniu z placebo (RR=1,88 [95%CI: 1,32; 2,68],  $p<0,001$ ; NNT<sub>30 tyg.</sub>=4,16 [95% CI: 2,7; 8,6]).

**Tab. 23. Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) 30. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	58	51%	110	30	27%	1,88 (1,32; 2,68)	$p<0,001$	4,16 (2,7; 8,6)

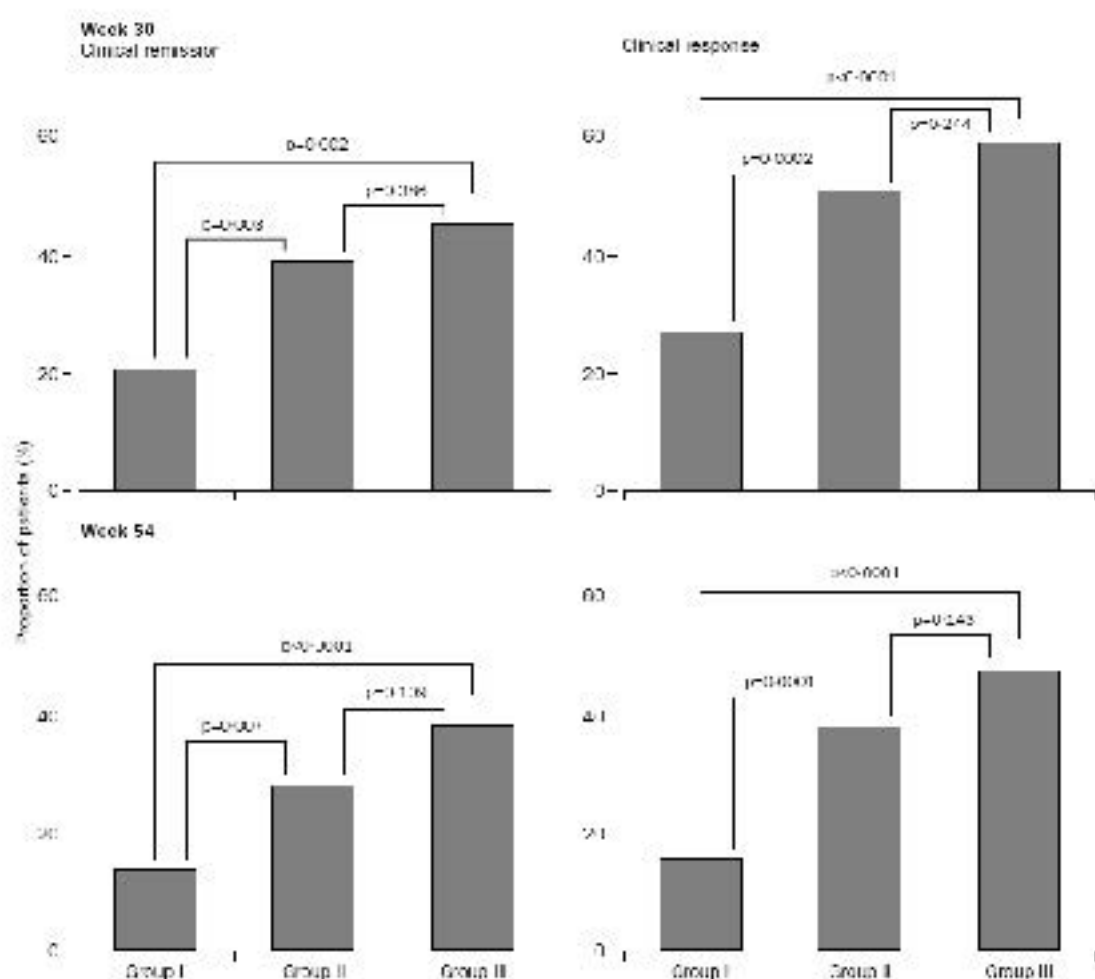
### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większym odsetkiem chorych, u których zaobserwowano redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 54. tygodniu obserwacji w porównaniu z placebo (RR=2,46 [95%CI: 1,50; 4,04],  $p<0,001$ ; NNT<sub>54 tyg.</sub>=4,43 [95% CI: 3,0; 8,8]).

**Tab. 24. Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) w 54. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	43	38%	110	17	16%	2,46 (1,50; 4,04)	$p<0,001$	4,43 (3,0; 8,8)

**Ryc. 3. Odsetki pacjentów z remisją (uzyskanie wartości CDAI <150) i odpowiedzią na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów).**



Grupa I placebo ; Grupa II 5 mg/kg infliksymab ; Grupa III 10 mg/kg infliksymab.

## 5.3 Utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby na każdej wizycie od 14 do 54 tygodnia był istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,22; 4,24], p=0,01; NNT<sub>54 tyg.</sub>=7,21 [95% CI: 4,2; 25,0]).

Tab. 25. Utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia w 54. tygodniu obserwacji.

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	28	25%	110	12	11%	2,27 (1,22; 4,24)	P=0,01	7,21 (4,2; 25,0)

## 5.4 Czas do utraty odpowiedzi na leczenie

### 54. tydzień obserwacji

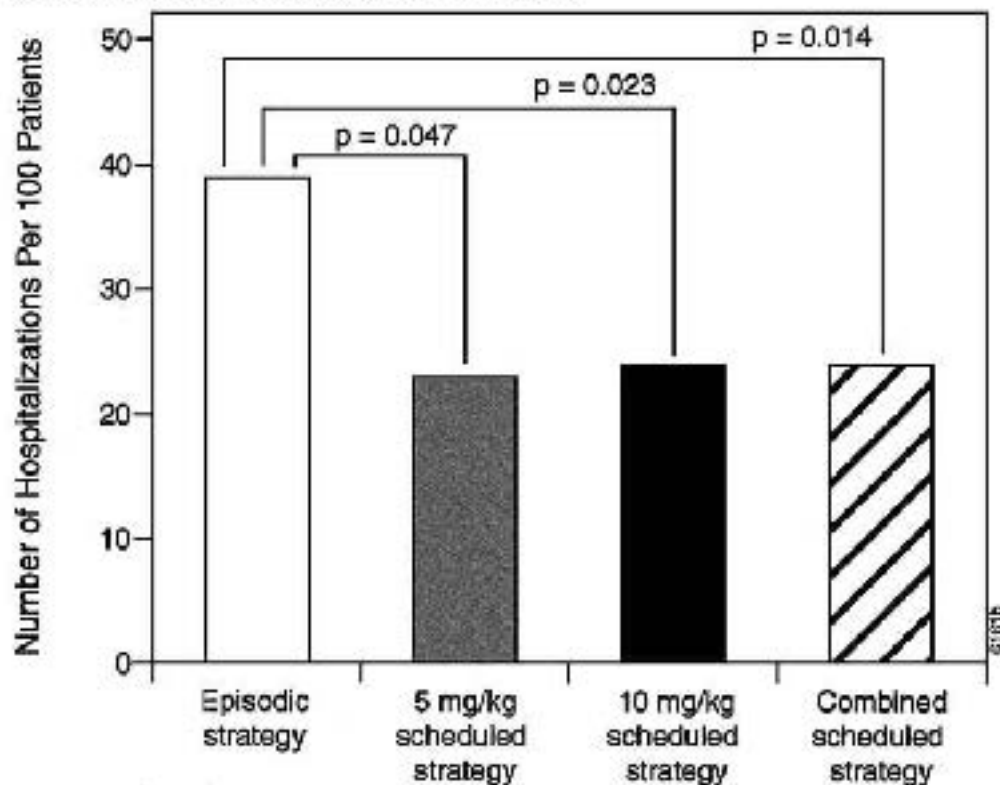
W badaniu ACCENT I na podstawie obserwacji w 54. tygodniu mediana czasu do utraty odpowiedzi wynosiła 38 tygodni (przedział międzykwartyłowy: 15, >54) w grupie infliksymabu i 19 tygodni (przedział międzykwartyłowy: 10, 45) w grupie placebo.

## 5.5 Hospitalizacje

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) liczba hospitalizacji na 100 pacjentów była istotnie statystycznie mniejsza wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo (23/100 pacjentów vs 38/100 pacjentów, p=0,047).

Ryc. 4. Liczba hospitalizacji na 100 pacjentów.



Episodic strategy - placebo ;

5 mg/kg scheduled strategy - 5 mg/kg infliksymab.

## 5.6 Zabiegi chirurgiczne

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) w grupie infliksymabu obserwowano istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie placebo odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny związany z chorobą Crohna do 54. tygodnia obserwacji (RR=0,35 [95%CI: 0,13; 0,95], p=0,04; NNT<sub>stat.</sub>=20,59 [95% CI: 10,8; 206,2]).

Tab. 26. Zabiegi chirurgiczne związane z chorobą Crohna.

Badanie	Inflisywab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	5	3%	188	14	7%	0,35 (0,13; 0,95)	p=0,04	20,59 (10,8; 206,2)



## 5.7 Przerwanie leczenia kortykosteroidami

### 30. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie kortykosteroidami do 30. tygodnia obserwacji był istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=1,51 [95%CI: 1,15; 1,98], p=0,003; NNT<sub>30 tyg.</sub>=6,76 [95% CI: 4,1; 19,1]).

Tab. 27. Przerwanie leczenia kortykosteroidami.

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	85	44%	188	55	29%	1,51 (1,15; 1,98)	p=0,003	6,76 (4,1; 19,1)

## 5.8 Wygojenie śluzówki

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) wygojenie śluzówki w 54. tygodniu obserwacji występowało częściej u chorych przyjmujących infliksymab niż u chorych w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=2,32 [95%CI: 0,83; 6,50], p=0,11; NNT<sub>54tyg.</sub>=na).

Tab. 28. Wygojenie śluzówki.

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	19	8	42%	22	4	18%	2,32 (0,83; 6,50)	p=0,11	na

## 5.9 Jakość życia

Ocenę jakości życia chorych przedstawiono zgodnie z publikacją Feagan 2003.

Wykazano, że stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza IBDQ i komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 zarówno do 30, jak i do 54 tygodnia obserwacji (średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ łącznie w 30 tygodniu: 27,1 vs 14,0 pkt, p<0,05; średnia zmiana wyniku

kwestionariusza IBDQ łącznie w 54 tygodniu: 22,1 vs 8,9 pkt,  $p < 0,05$ ; średnia zmiana wyniku komponenty fizycznej SF-36 w 30 tygodniu: 7,3 vs 3,1 pkt,  $p < 0,01$ ; średnia zmiana wyniku komponenty fizycznej SF-36 w 54 tygodniu: 6,1 vs 2,5 pkt,  $p < 0,05$ ). W przypadku komponenty psychicznej obserwowano większą poprawę w grupie infliksymabu, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki badania ACCENT I dotyczące jakości życia przedstawiono w poniższych tabelach.

Charakterystykę kwestionariuszy IBDQ i SF-36 przedstawiono w aneksach 14.7 i 14.8.

**Tab. 29. Średnia zmiana od wartości początkowej wyniku kwestionariusza IBDQ (Feagan 2003).**

	Inflixymab 5 mg/kg m. c.	Placebo	p
30 tydzień obserwacji	N=107	N=109	
Wynik kwestionariusza IBDQ łącznie	27,1	14,0	<0,05
Funkcjonowanie przeżycie pokarmowego	8,1	3,5	<0,01
Stan emocjonalny	8,6	5,0	ns
Wydaźność społeczna	5,2	2,8	<0,05
Objawy ogólne	5,3	2,7	<0,01
54 tydzień obserwacji	N=111	N=108	
Wynik kwestionariusza IBDQ łącznie	22,1	8,9	<0,05
Funkcjonowanie przeżycie pokarmowego	6,9	1,9	<0,01
Stan emocjonalny	6,8	2,8	ns
Wydaźność społeczna	4,1	2,2	ns
Objawy ogólne	4,4	1,9	<0,05

**Tab. 30. Średnia zmiana od wartości początkowej wyniku kwestionariusza SF-36.**

	Inflixymab 5 mg/kg m. c.	Placebo	p
30 tydzień obserwacji	N=107	N=109	
Komponenta fizyczna (ang. <i>physical component summary</i> , PCS)	7,3	3,1	<0,01
Komponenta psychiczna (ang. <i>mental component summary</i> , MCS)	4,6	2,9	ns
Funkcjonowanie fizyczne	11,5	2,5	<0,01
Rola ograniczeń fizycznych	27,8	17,3	ns
Ból fizyczny	20,1	8,6	<0,01
Ogólne zdrowie	8,6	3,9	ns
Witalność	17,5	10,2	ns
Funkcjonowanie społeczne	18,7	7,7	ns
Rola ograniczeń emocjonalnych	12,7	6,2	ns
Zdrowie psychiczne	7,0	4,7	ns

	Inflixymab 5 mg/kg m. c.	Placebo	p
54 tydzień obserwacji	N=111	N=108	
Komponenta fizyczna (ang. <i>physical component summary</i> , PCS)	6,1	2,5	<0,05
Komponenta psychiczna (ang. <i>mental component summary</i> , MCS)	5,1	2,0	ns
Funkcjonowanie fizyczne	7,7	1,6	ns
Rola ograniczeń fizycznych	28,4	15,1	<0,05
Ból fizyczny	17,0	6,8	<0,01
Ogólne zdrowie	7,8	2,4	ns
Witalność	17,0	8,6	<0,05
Funkcjonowanie społeczne	17,7	4,7	<0,001
Rola ograniczeń emocjonalnych	14,7	3,5	ns
Zdrowie psychiczne	6,9	3,7	ns

## 6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego infliksymab z placebo (badanie ACCENT I).

W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego,
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane,
- zwężenie jelit,
- niedrożność jelit,
- zdarzenia niepożądane związane z infuzją,
- poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją,
- objawy przypominające chorobę posurowiczą.

Okres obserwacji chorych w badaniu ACCENT I wyniósł 54. tyg.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego infliksymabu z placebo na podstawie badania ACCENT I przedstawiono w poniższej tabeli. W analizie nie uwzględniono wyników dla dawki infliksymabu 10 mg/kg (dawka niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego).

**Tab. 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ACCENT I: Infliksymab vs placebo. 54. tydzień obserwacji.**

Zdarzenie	Analiza bezpieczeństwa			
	Inflixymab 5 mg/kg m. c. (N=193), n (%)	Placebo (N=188), n (%)	RR (95% CI)	p-value
54. tydzień obserwacji				
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	29 (15%)	5 (3%)	5,65 (2,23; 14,29)	p<0,001
Poważne zdarzenia niepożądane	54 (28%)	55 (29%)	0,96 (0,70; 1,31)	p=0,783
Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego	64 (33%)	70 (37%)	0,89 (0,68; 1,17)	p=0,406

Zdarzenie	Analiza bezpieczeństwa			
	Inflixymab 5 mg/kg m. c. (N=193), n (%)	Placebo (N=188), n (%)	RR (95% CI)	p-value
Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane	8 (4%)	8 (4%)	0,97 (0,37; 2,54)	p=0,957
Zwężenie jelit	3 (2%)	6 (3%)	0,49 (0,12; 1,92)	p=0,3038
Niedrożność jelit	12 (6%)	6 (3%)	1,95 (0,75; 5,08)	p=0,1730
Zdarzenia niepożądane związane z infuzją	44 (23%)	17 (9%)	2,52 (1,50; 4,25)	p=0,0005
Poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją	4 (2%)	1 (0,5%)	3,90 (0,44; 34,54)	p=0,222
Objawy przypominające chorobę posurowiczą	5 (3%)	3 (2%)	1,62 (0,39; 6,70)	0,5028

## 6.1 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania w 54. tygodniu obserwacji występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych przyjmujących infliksymb, w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=5,65 [95%CI: 2,23; 14,29],  $p < 0,001$ ; NNH<sub>54 tyg.</sub>=8,09 [95% CI: 5,6; 14,7]).

**Tab. 32. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia w 54. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Infliksymb 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	29	15%	188	5	3%	5,65 (2,23; 14,29)	$p < 0,001$	8,09 (5,6; 14,7)

## 6.2 Poważne zdarzenia niepożądane

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I poważne zdarzenia niepożądane w 54. tygodniu obserwacji występowały częściej wśród chorych przyjmujących placebo, w porównaniu do grupy leczonych infliksymbem, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

**Tab. 33. Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w 54. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Infliksymb 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	54	28%	188	55	29%	0,96 (0,70; 1,31)	$p = 0,783$	na

## 6.3 Infekcje

### 6.3.1 Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego

#### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I obserwowano porównywalne częstości występowania infekcji wymagających leczenia przeciwbakteryjnego w 54. tygodniu obserwacji w grupach infliksymabu i placebo.

**Tab. 34. Odsetek pacjentów z infekcjami wymagającymi leczenia przeciwbakteryjnego w 54. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	64	33%	188	70	37%	0,89 (0,68; 1,17)	p=0,406	na

### 6.3.2 Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane

#### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z poważnymi infekcyjnymi zdarzeniami niepożądanymi w 54. tygodniu obserwacji był porównywalny w grupach przyjmujących infliksymab i placebo.

**Tab. 35. Odsetek pacjentów z poważnymi infekcyjnymi zdarzeniami niepożądanymi w 54. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	8	4%	188	8	4%	0,97 (0,37; 2,54)	p=0,957	na

## 6.4 Zwężenie jelit

#### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z objawowym zwężeniem jelit w 54. tygodniu obserwacji był porównywalny w obu grupach.

**Tab. 36. Odsetek pacjentów z objawowym zwężeniem jelit w 54. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	3	2%	188	6	3%	0,49 (0,12; 1,92)	p=0,3038	na

## 6.5 Niedrożność jelit

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I niedrożność jelit w 54. tygodniu obserwacji występowała częściej wśród pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do grupy leczonych placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Tab. 37. Odsetek pacjentów z niedrożnością jelit w 54. tygodniu obserwacji.

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	12	6%	188	6	3%	1,95 (0,75; 5,08)	p=0,1730	na

## 6.6 Zdarzenia niepożądane związane z infuzją

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infuzją w 54. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy wśród chorych przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy placebo (RR=2,52 [95%CI: 1,50; 4,25], p=0,0005; NNH<sub>54</sub> =7,27 [95% CI: 4,7; 15,2]).

Tab. 38. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infuzją w 54. tygodniu obserwacji.

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	44	23%	188	17	9%	2,52 (1,50; 4,25)	p=0,0005	7,27 (4,7; 15,2)

## 6.7 Poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją w 54. tygodniu obserwacji występowały częściej wśród chorych przyjmujących infliksymab, w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.



**Tab. 39. Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infuzją w 54. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	4	2%	188	1	0,5%	3,90 (0,44; 34,54)	p=0,222	na

## 6.8 Objawy przypominające chorobę posurowiczą

### 54. tydzień obserwacji

W badaniu ACCENT I częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą w 54. tygodniu obserwacji była porównywalna w obu grupach.

**Tab. 40. Odsetek pacjentów z objawami przypominającymi chorobę posurowiczą w 54. tygodniu obserwacji.**

Badanie	Inflixymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	5	3%	188	3	2%	1,62 (0,39; 6,70)	0,5028	na

## 7 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 7.1 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania Inflectry®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 41.

**Tab. 41. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.09.2018) [vigiaccess.org].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	3244
Choroby serca	7007
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	385
Choroby ucha i błędnika	865
Choroby endokrynologiczne	473
Choroby oka	3450
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	28192
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	37807
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2663
Choroby układu odpornościowego	6838
Infekcje i choroby pasożytnicze	33114
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	23523
Odchylenia w parametrach badań	13215
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3436
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	16994
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	11697
Choroby układu nerwowego	14433
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	1309
Kwestie związane z produktem	350
Choroby psychiatryczne	3716
Choroby nerek i dróg moczowych	3432
Choroby układu rozrodczego i piersi	1411
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	15956
Choroby skóry i tkanki podskórnej	18131
Zaburzenia społeczne	576
Procedury chirurgiczne i medyczne	7911

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiliAccess
Choroby naczyniowe	9670
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>135023</b>

## 7.2 ADRReports

Zidentyfikowano zestawienie działań niepożądanych leków na stronie europejskiej bazy danych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Inflectra®. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedRA oraz kategorie wiekowe.

Zestawienie przedstawiono w Tab. 42.

**Tab. 42. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.09.2018) [adrreports.eu].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	77
Choroby serca	153
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	3
Choroby ucha i błędnika	43
Choroby endokrynologiczne	15
Choroby oka	179
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	833
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1447
Choroby wątroby i dróg żółciowych	85
Choroby układu odpornościowego	285
Infekcje i choroby pasożytnicze	709
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	832
Odchylenia w parametrach badań	770
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	107
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	532
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	57
Choroby układu nerwowego	518
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	12
Kwestie związane z produktem	25
Zaburzenia psychiatryczne	162
Choroby nerek i dróg moczowych	46
Choroby układu rozrodczego i piersi	26

<b>Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA</b>	<b>Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance</b>
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	604
Choroby skóry i tkanki podskórnej	813
Zaburzenia społeczne	36
Procedury chirurgiczne i medyczne	28
Choroby naczyniowe	636
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>9033</b>

## 8 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz (PubMed, Embase, *The Cochrane Library*) eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 66 prac, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Ostatecznie do przeglądu badań efektywności praktycznej inflisywabu w analizowanej populacji chorych włączono 4 badania retrospektywne.

Tab. 43. Charakterystyka badań jednoramiennych skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Lichtenstein 2018	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	Ośrodki w Ameryce Północnej	3440	Średni okres obserwacji: 9,61 roku	Chorzy z chorobą Crohna	Inflixymab Standardowe leczenie (steroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat)
Beppu 2015	Badanie retrospektywne	1 ośrodek w Japonii	54*	Średni okres obserwacji po pierwszym podaniu inflixymabu: 45,8 miesiąca (SD: 20,6; zakres: 9-93)	Chorzy z chorobą Crohna, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne inflixymabem i otrzymali leczenie podtrzymujące	Inflixymab**
Choi 2016	Ogólnonarodowe, wieloośrodkowe badanie retrospektywne	29 ośrodków w Korei	317***	Średni okres obserwacji po pierwszym podaniu inflixymabu: 23,2 miesiąca (SD: 18,8)	Chorzy z chorobą Crohna	Inflixymab w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (leczenie indukcyjne), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące)†
Jung 2015	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne	6 ośrodków w Korei	110###	Brak danych††	Chorzy z chorobami zapalnymi jelit	Produkt biopodobny dla inflixymabu (CT-P13) w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (leczenie indukcyjne), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące)
Yu 2015	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne	5 ośrodków w Chinach	106	10 tygodni	Chorzy z chorobą Crohna	Inflixymab w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6

\* Spośród 248 chorych, którzy rozpoczęli leczenie infliksymabem w jednym ośrodku w Japonii, 185 otrzymało terapię podtrzymującą. 131 spośród 185 chorych zostało wykluczonych z analizy ze względu na niekompletne badanie endoskopowe (26 chorych), brak badania endoskopowego (81 chorych), brak zmian wrzodowych w jelicie w początkowym badaniu endoskopowym (5 chorych), choroba Crohna typu colitis (*colitis-type*; 11 chorych);

\*\* Brak informacji o dawce i schemacie podania;

\*\*\* 317 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę infliksymabu, w tym 198 chorych z czynną postacią choroby Crohna, 86 chorych z chorobą Crohna z przetokami oraz 33 z oboma postaciami choroby;

# W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie podtrzymujące dawka infliksymabu została zwiększona do 10 mg/kg;

## 32 chorych z chorobą Crohna nieleczonych wcześniej infliksymabem, 42 chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nieleczonych wcześniej infliksymabem oraz 27 chorych z chorobą Crohna i 9 chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy zmienili leczenie infliksymabem na produkt biopodobny (CT-P13);

† Wszyscy spośród 32 chorych otrzymali 3 dawki infliksymabu, 22 (68,8%) chorych otrzymało 6 lub więcej dawek (30 tygodni), natomiast 8 (25,0%) chorych otrzymało 9 lub więcej dawek (54 tygodni);

## 8.1 Ocena jakości badań obserwacyjnych

Do oceny badań obserwacyjnych włączonych do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE.

Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa infliksymabu charakteryzowały się umiarkowaną jakością (4-6/8 pkt w skali NICE). Szczegółową ocenę badań przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 44. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.**

Pytanie	Lichtenstein 2018	Beppu 2015	Choi 2016	Jung 2015	Yu 2015
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6	4	5	6	5

## 8.2 Lichtenstein 2018

Celem badania Lichtenstein 2018 było porównanie długoterminowego bezpieczeństwa infliksymabu i leków niebiologicznych jako terapii choroby Crohna (CD).

Pacjentów z CD oceniano prospektywnie w ramach dużego rejestru obserwacyjnego. Pacjenci (n = 6273) uczestniczyli w tym rejestrze obserwacyjnym od lipca 1999 r. do marca 2012 r.; 3440 (54,8%) otrzymywało infliksymab (20 981 pacjento-lat), a 2833 (45,2%) otrzymywało jedynie inne leczenie (14 806 pacjento-lat). Ogółem podano 59 875 infuzji infliksymabu (80%, 5 mg/kg); 3006 (89,9%) pacjentów otrzymało  $\geq 2$  infuzje. Zdarzenia niepożądane (AE), najczęściej związane z CD (np. ból brzucha, biegunka) i ciężkie AE występowały częściej u pacjentów leczonych infliksymabem. Śmiertelność (0,57/100 pacjento-lat, 0,67/100 pacjento-lat) i stopień złośliwości (0,69/100 pacjento-lat, 0,71/100 pacjento-lat) dla pacjentów leczonych infliksymabem i pacjentów leczonych innymi lekami



były ogólnie podobne. Odsetki poważnych infekcji były wyższe w przypadku pacjentów leczonych infliksymabem (2,15/100 pacjento-lat) niż w przypadku innych pacjentów leczonych tylko standardową terapią (0,86/100 pacjento-lat). Stosowanie infliksymabu nie było związane ze zgonami lub poważną infekcją. Zwiększone ryzyko ciężkiego zakażenia obserwowano w starszym wieku (> 52 lat w porównaniu z ≤ 30 lat) podczas badania u pacjentów leczonych infliksymabem. Jednorazowe incydenty naczyniowo-mózgowe (13 zdarzeń, 0,06/100 pacjento-lat, 5 zdarzeń, 0,03/100 pacjento-lat) i zatorowość płucna (11 zdarzeń, 0,05/100 pacjento-lat, 4 zdarzenia 0,03/100 pacjento-lat) wystąpiły również częściej u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów leczonych standardową terapią.

Przez ponad 13 lat prowadzenia rejestru, śmiertelność była podobna pomiędzy grupami leczonymi infliksymabem i standardową terapią. Ostateczne skumulowane wyniki są reprezentatywne dla rzeczywistych doświadczeń u pacjentów leczonych CD z infliksymabem i są zgodne ze znanym ryzykiem związanym z aktywnością choroby i terapią antagonistą czynnika martwicy nowotworu.

### 8.3 Beppu 2015

Badanie Beppu 2015 było badaniem retrospektywnym przeprowadzonym u chorych z chorobą Crohna, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymabem i otrzymali leczenie podtrzymujące. Celem badania była ocena wygojenia śluzówki podczas leczenia podtrzymującego infliksymabem.

Spośród 248 chorych, którzy rozpoczęli leczenie infliksymabem w jednym ośrodku w Japonii, 185 otrzymało terapię podtrzymującą, 131 spośród 185 chorych zostało wykluczonych z analizy ze względu na niekompletne badanie endoskopowe (26 chorych), brak badania endoskopowego (81 chorych), brak zmian wrzodowych w jelicie w początkowym badaniu endoskopowym (5 chorych), choroba Crohna typu colitis (*colitis-type*; 11 chorych).

Do analizy włączono 54 chorych. Średnia początkowa wartość wskaźnika CDAI chorych wynosiła 215,0 (SD: 92,6; zakres: 38-546). Średnia wieku chorych w momencie pierwszego podania infliksymabu wynosiła 29,5 roku (SD: 11,2; zakres: 26-54), natomiast mediana czasu trwania choroby przed podaniem leku - 96,6 miesiąca (SD: 96,3; zakres: 01-372). Mężczyźni stanowili 74%

Średni okres obserwacji chorych po pierwszym podaniu infliksymabu wynosił 45,8 miesiąca (SD: 20,6; zakres: 9-93).

Na koniec obserwacji średnia wartość wskaźnika CDAI wynosiła 145,9 (SD: 101,2,  $p < 0,0001$ ). U 63% chorych (34 chorych) obserwowano remisję choroby (uzyskanie wartości CDAI < 150). Odsetek remisji choroby był istotnie wyższy u chorych z wygojeniem śluzówki w porównaniu do chorych bez wygojenia (wygojenie śluzówki jelita cienkiego: 79,1% [19/24] vs 50,0% [15/30],  $p = 0,046$ ; wygojenie śluzówki jelita grubego: 78,9% [15/19] vs 31,6% [6/19],  $p = 0,0081$ ; całkowite wygojenie śluzówki: 100% [16/16] vs 47,4% [18/38],  $p = 0,0001$ ).

**Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano, iż całkowite wygojenie śluzówki po 1-2 latach stanowi czynnik predykcyjny długoterminowej remisji choroby do 4 lat po**

**rozpoczęciu leczenia infliksymabem. Endoskopowa ocena zmian jest przydatna w długoterminowej prognozie chorych z chorobą Crohna.**

## 8.4 Choi 2016

Badanie Choi 2016 było ogólnonarodowym, wieloośrodkowym badaniem retrospektywnym przeprowadzonym w Korei. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu oraz określenie czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie w populacji chorych z chorobą Crohna.

W badaniu analizowano 317 chorych z 29 ośrodków, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę infliksymabu, w tym 198 chorych z czynną postacią choroby Crohna, 86 chorych z chorobą Crohna z przetokami oraz 33 z oboma postaciami choroby.

Chorzy otrzymali infliksymab w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (leczenie indukcyjne), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące - u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne). W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie podtrzymujące dawka infliksymabu została zwiększona do 10 mg/kg.

Średnia początkowa wartość wskaźnika CDAI chorych wynosiła 279,3 (SD: 92,0). Średnia wieku chorych w momencie diagnozy wynosiła 25,9 roku (SD: 10,2), średnia wieku chorych w momencie pierwszego podania infliksymabu - 29,5 roku (SD: 10,8), natomiast średnia czasu trwania choroby przed podaniem leku - 4,1 miesiąca (SD: 4,2). Mężczyźni stanowili 65%.

Średni okres obserwacji chorych wynosił 23,2 miesiąca (SD: 18,8) od pierwszej infuzji leku. Mediana liczby infuzji infliksymabu wynosiła 8 (zakres: 1-31). Dawka infliksymabu była zwiększona u 8 chorych (2,5%), zaś zmniejszona u 2 (0,6%).

Wśród chorych z czynną postacią choroby Crohna lub postacią czynną z przetokami (łącznie 231 chorych) u 227 chorych oceniono skuteczność leczenia po pierwszym podaniu infliksymabu, u 206 - w 6 tygodniu, natomiast u 185 - w 14 tygodniu. Średnia początkowa wartość wskaźnika CDAI chorych wynosiła 295,0 (SD: 82,9).

Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o  $\geq 70$ ) i remisję choroby (uzyskanie wartości CDAI < 150) obserwowano odpowiednio: u 163 chorych (71,8%) i u 89 chorych (39,2%) w 2 tygodniu, u 177 chorych (85,9%) i 110 chorych (53,4%) w 6 tygodniu oraz u 165 chorych (89,2%) i 111 chorych (60,0%) w 14 tygodniu.

Średnie wartości wskaźnika CDAI w 2, 6 i 14 tygodniu wynosiły odpowiednio: 150,3 (SD: 72,0), 132,1 (SD: 70,2) oraz 134,1 (SD: 84,1).

Analiza czynników prognostycznych remisji choroby w 2 tygodniu wykazała większe prawdopodobieństwo remisji u chorych z pierwszą infuzją infliksymabu przed upłynięciem 3 lat od diagnozy w porównaniu do chorych z pierwszą infuzją po 3 latach (47,1% vs 30,6%),  $p=0,011$ ). Nie odnaleziono czynników prognostycznych remisji choroby w 6 tygodniu. W 14 tygodniu płeć męska i choroba zlokalizowana jedynie w okrężnicy były związane z większym odsetkiem remisji.

W celu oceny długoterminowej skuteczności leczenia przeprowadzono analizę 185 chorych, którzy byli obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy. Średni okres obserwacji chorych wynosił 28,3 miesiąca (SD: 18,4; zakres: 6-103). Na koniec obserwacji średnia wartość wskaźnika CDAI wynosiła 122,3 (SD: 84,4; zakres: 10,6-475). Spośród 185 chorych 111 (60,0%) było w stanie remisji choroby, 54 (29,2%) miało chorobę łagodną, zaś 20 (10,8%) - chorobą umiarkowaną do ciężkiej zgodnie z wartością CDAI.

**Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano skuteczność infliksymabu w indukcji i leczeniu podtrzymującym u chorych z Korei z aktywną chorobą Crohna lub chorobą Crohna z przetokami. Terapia infliksymabem była bezpieczna i dobrze tolerowana.**

## 8.5 Jung 2015

Badanie Jung 2015 było retrospektywnym badaniem wieloośrodkowym przeprowadzonym w 6 ośrodkach w Korei. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu biopodobnego dla infliksymabu (CT-P13) u chorych z chorobami zapalnymi jelit.

Do badania włączono łącznie 32 chorych z chorobą Crohna nieleczonych wcześniej infliksymabem, 42 chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nieleczonych wcześniej infliksymabem oraz 27 chorych z chorobą Crohna i 9 chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy zmienili leczenie infliksymabem na produkt biopodobny (CT-P13).

Chorzy otrzymali produkt biopodobny dla infliksymabu (CT-P13) w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (leczenie indukcyjne), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).

U 32 chorych z chorobą Crohna nieleczonych wcześniej infliksymabem średnia początkowa wartość wskaźnika CDAI wynosiła 266,0 (SD: 50). Średnia wieku chorych w momencie diagnozy wynosiła 27,9 roku (SD: 13,3), natomiast średnia czasu trwania choroby przed podaniem leku - 5,5 miesiąca (SD: 4,9). Mężczyźni stanowili 81%.

Wszyscy spośród 32 chorych otrzymali 3 dawki infliksymabu, 22 (68,8%) chorych otrzymało 6 lub więcej dawek (30 tygodni), natomiast 8 (25,0%) chorych otrzymało 9 lub więcej dawek (54 tygodni). 1 chory przyjmował infliksymab z powodu choroby Crohna z przetokami.

Odpowiedź na leczenie i remisję choroby obserwowano odpowiednio: u 90,6% (29/32) i 68,8% (22/32) chorych w 2 tygodniu, 90,6% (29/32) i 84,4% (27/32) chorych w 8 tygodniu, 95,5% (21/22) i 77,3% (17/22) chorych w 30 tygodniu oraz 87,5% (7/8) i 75,0% (6/8) chorych w 54 tygodniu.

W poniższej tabeli przedstawiono obserwowane w badaniu średnie wartości wskaźnika CDAI w kolejnych tygodniach.

**Tab. 45. Średnie wartości wskaźnika CDAI w kolejnych tygodniach obserwowane w badaniu Jung 2015.**

	CDAI, średnia (SD)	p
Wartość początkowa	266 (50)	<0,0001

	CDAI, średnia (SD)	p
Wartość w 2 tygodniu	127 (46), n=32	
Wartość początkowa	266 (50)	<0,0001
Wartość w 6 tygodniu	109 (61), n=32	
Wartość początkowa	265 (51)	<0,0001
Wartość w 14 tygodniu	106 (7), n=28	
Wartość początkowa	259 (51)	<0,0001
Wartość w 30 tygodniu	109 (8), n=22	

Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo produktu biopodobnego dla infliksymabu (CT-P13) i produktu oryginalnego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci zarówno choroby Crohna, jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

## 8.6 Yu 2015

Badanie Yu 2015 było retrospektywnym badaniem przeprowadzonym w 5 ośrodkach w Chinach. Celem badania była ocena skuteczności infliksymabu u chorych z chorobą Crohna.

W badaniu analizowano 106 chorych. Mediana początkowej wartości wskaźnika CDAI chorych wynosiła 223 (zakres: 153-519). Mediana wieku chorych w momencie diagnozy wynosiła 27 lat (zakres: 13-78), natomiast mediana czasu trwania choroby - 38,68 miesiąca (zakres: 0,5-192). Mężczyźni stanowili 73%

Okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 10 tygodni. Chorzy otrzymali infliksymab w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6.

10 tygodni po rozpoczęciu terapii infliksymabem remisję choroby (uzyskanie wartości CDAI<150) obserwowano u 61 (57,5%) chorych, natomiast odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o  $\geq 70$ ) - u 17 (16,9%) chorych. U pozostałych 28 (26,4%) chorych nie obserwowano ani remisji choroby ani odpowiedzi na leczenie.

Obserwowano zmniejszenie średniej wartości CDAI w porównaniu do wartości początkowej (148,5 [SD: 80,2] vs 233,0 [SD: 69,1], p<0,05).

Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano infliksymab jest skuteczny i bezpieczny w populacji chorych z chorobą Crohna.

## **9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

### **9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu (URPL).

### **9.2 Europejska Agencja Leków**

W komunikacie z dnia 20 grudnia 2000 r. *European Medicines Agency (EMA)* zwraca uwagę na przypadki wystąpienia zakażeń gruźlicą u osób stosujących infliksymb (Remicade®). Od sierpnia 1998 roku 100 000 osób stosowało infliksymb. Wśród nich zgłoszono 28 przypadków zakażenia gruźlicą, w tym 1 przypadek śmiertelny. Zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego infliksymb nie powinien być stosowany w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie infekcji (EMA Public statement 20/12/2000).

W komunikacie z dnia 24 października 2001 r. EMA zwraca uwagę na wstępne wyniki badań klinicznych wskazujące na zwiększoną śmiertelność i częstość hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca u chorych z zastoinową niewydolnością serca leczonych infliksymbem (Remicade®). Infliksymb nie jest wskazany w leczeniu chorych z zastoinową niewydolnością serca (EMA Public statement 24/10/2001).

Zgodnie z komunikatem z dnia 01 lutego 2002 r. *Committee for Proprietary Medicinal Products* wnioskuje, że stosunek korzyści do ryzyka dla infliksymabu w leczeniu choroby Crohna i reumatoidalnego zapalenia stawów podostaje korzystny (EMA Public statement 01/02/2002).

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących infliksymb.



Tab. 46. BMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących infliksymab (dane na wrzesień 2017) (EMA European Database of ADR).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień bez sprecyzowanej osoby zgłaszającej	łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 287	200	4	2 491
Zaburzenia serca	4 381	434	18	4 833
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	266	17	0	283
Zaburzenia ucha i błędnika	379	64	1	444
Zaburzenia endokrynologiczne	276	47	1	324
Zaburzenia oka	1 689	332	4	2 025
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 769	1 635	9	11 413
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	12 647	2 807	31	15 485
Zaburzenia wątroby	1 724	177	4	1 905
Zaburzenia układu immunologicznego	4 483	643	14	5 140
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	15 336	1 700	37	17 073
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	10 635	1 515	6	12 156
Nieprawidłowe wyniki badań	6 000	1 155	12	7 167
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 393	328	5	1 726
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 287	1 769	13	9 069
Choroby nowotworowe	7 107	375	17	7 499
Zaburzenia układu nerwowego	7 558	1 184	18	8 760
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	861	46	2	909
Problemy związane z produktem	75	24	0	99
Zaburzenia psychiczne	1 537	400	4	1 941
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 739	215	1	1 955
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	567	88	0	655
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	9 411	960	25	10 396
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8 830	1 108	14	9 952
Sytuacje społeczne	219	100	0	319
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2 322	667	1	2 990
Zaburzenia naczyniowe	5 165	612	11	5 788

## 9.3 Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki

3 listopada 2011, roku *Food and Drug Administration* (FDA) informowała pracowników służby zdrowia, żeby zachowali czujność w przypadku wystąpienia nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych blokerami TNF i zaobserwowane przypadki nowotworów zgłaszali do programu FDA MedWatch lub do producenta. Pracownicy służby zdrowia mogą być proszeni przez FDA lub producenta o dodatkowe kliniczne oraz diagnostyczne informacje odnoszące się do przypadków nowotworów złośliwych. Informacje mogą obejmować:

- charakterystykę pacjenta (wiek, płeć);
- czynniki ryzyka choroby nowotworowej;
- narażenie na inne immunosupresyjne produkty lub produkty niosące ryzyko wystąpienia nowotworu;
- wskazanie do leczenia blokerami TNF;
- ekspozycję na blokery TNF (czas, dawka);
- rozpoznanie raka (data diagnozy, stadium);
- wyniki biopsji;
- rezultaty złośliwości (zabiegi) (FDA 03.11.2011).

W komunikacie z dnia 07.09.2011 roku FDA zawarła następujące informacje skierowane do pracowników służby zdrowia:

- pacjenci leczeni blokerami TNF $\alpha$  mają zwiększone ryzyko rozwoju poważnych zakażeń z udziałem wielu narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu z powodu bakterii, mykobakterii, grzybów, wirusów, pasożytów i innych patogenów oportunistycznych;
- dla całej klasy blokerów TNF $\alpha$  patogeny bakteryjne *Listeria* i *Legionella* zostały dodane do ramki z ostrzeżeniami;
- w grupie pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem oraz u pacjentów narażonych na wystąpienie zakażenia, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko oraz korzyści płynące ze stosowania blokerów TNF $\alpha$ ;
- pacjenci powyżej 65 roku życia oraz pacjenci przyjmujący jednocześnie inne leki immunosupresyjne mogą być bardziej narażeni na ryzyko zakażenia;
- przed rozpoczęciem leczenia blokerami TNF $\alpha$  oraz okresowo w trakcie leczenia, pacjent powinien być oceniany pod kątem czynnej gruźlicy oraz przebadany na obecność infekcji utajonej;
- w czasie przyjmowania antagonistów TNF pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich zakażeń;

- empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy rozważyć u pacjentów z grupy ryzyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych, u których dochodzi do rozwoju ciężkiej choroby ogólnoustrojowej;
- pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać działania niepożądane występujące podczas przyjmowania blokerów TNF $\alpha$  do programu FDA MedWatch (FDA 07.09.2011).

W komunikacie z dnia 18.04.2014 oraz w komunikacie z dnia 14.04.2011 roku FDA zalecała pracownikom służby zdrowia, żeby:

- dyskutowali z pacjentami oraz ich opiekunami na temat zwiększonego ryzyka zachorowania na chłoniaka limfocytarnego komórek wątrobowokomórkowych, zwłaszcza u młodzieży i młodych dorosłych, z uwzględnieniem ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania blokerów TNF, azatiopryny, i/lub merkaptopuryny i innych leków immunosupresyjnych;
- edukowali pacjentów oraz ich opiekunów na temat oznak i objawów nowotworów, takich jak chłoniak limfocytarny komórek wątrobowokomórkowych tak, aby byli ich oni świadomi i mogli poddać się ich ocenie i leczeniu. Objawy mogą obejmować powiększenie śledziony, powiększenie wątroby, bóle brzucha, utrzymującą się gorączkę, nocne poty i utratę masy ciała;
- monitorowali powstawanie nowotworów u pacjentów leczonych blokerami TNF, azatiopryną, i / lub merkaptopuryną;
- byli świadomi, że osoby z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Crohna, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka niż populacja ogólna USA. W związku z tym, w powyżej wymienionych subpopulacjach pacjentów, może okazać się trudne do zmierzenia zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów w wyniku stosowania blokerów TNF, azatiopryny i/lub merkaptopuryny;
- zgłaszali niekorzystne zdarzenia niepożądane występujące podczas przyjmowania blokerów TNF $\alpha$  azatiopryny i/lub merkaptopuryny do programu FDA MedWatch (FDA 18.04.2011, FDA 14.04.2011).

W komunikacie z dnia 04.08.2009 oprócz informacji wymienionych powyżej dodatkowo informowano pracowników służby zdrowia odnośnie:

- możliwości pojawienia się lub nasilenia łuszczycy w trakcie leczenia blokerami TNF oraz proszono ich, aby informowali pacjentów oraz ich opiekunów na temat objawów łuszczycy (FDA 04.08.2009).

W komunikacie z dnia 04.09.2008 roku FDA zawarła następujące informacje skierowane do pracowników służby zdrowia:

- blokery TNF są lekami immunosupresyjnymi. Pacjenci przyjmujący blokery TNF, są narażeni na ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, drożdżycza, aspergiloza, kandydoza, i inne zakażenia oportunistyczne. Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi tych zagrożeń u pacjentów, którzy mieszkają w rejonach endemicznych grzybic;



- pacjenci powinni być ściśle monitorowani w trakcie i po zakończeniu leczenia blokerami TNF, odnośnie rozwoju objawów podmiotowych i ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego w tym gorączki, złego samopoczucia, utraty masy ciała, potów, kaszlu, nudności, nacieków płucnych lub poważnej choroby układowej. Pacjenci, u których wystąpiło zakażenie, powinni przerwać leczenie blokerami TNF i zostać poddani pełnej diagnostyce, która może obejmować ocenę histopatologiczną i cytologiczną, wykrywanie antygenu i miana przeciwciał w surowicy;
- w przypadku pacjentów, którzy przebywają lub podróżują w regionach, w których występują grzybnice endemiczne, inwazyjne zakażenia grzybicze należy podejrzewać w przypadku wystąpienia objawów ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego. Decyzja o podaniu empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego u tych pacjentów, jeżeli jest to możliwe, powinna być wykonana w porozumieniu ze specjalistami chorób zakaźnych, posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- leczenie blokerami TNF może zostać wznowione po wyleczeniu zakażenia. Decyzja o ponownym podaniu blokerów TNF powinna obejmować ponowną ocenę korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania blokerów TNF, zwłaszcza u pacjentów, którzy mieszkają w regionach endemicznych grzybnic. Jeżeli jest to możliwe, decyzja o ponownym podaniu terapii blokerami TNF oraz czasie trwania leczenia przeciwgrzybiczego powinna zostać podjęta w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych (FDA 04.09.2008).

## 10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Inflixymabu (Inflixtra®) w leczeniu [REDAKTOWANE] u dorosłych pacjentów w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*).

Ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy badań randomizowanych i opracowań wtórnych włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna (CDAI 220-400). W przypadku efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby. [REDAKTOWANE]

W przypadku opracowań wtórnych i badań oceniających efektywność praktyczną inflixymabu do analizy włączono badania opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, które stanowią najbardziej wiarygodne i aktualne źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa inflixymabu.

Do dnia 13 lutego 2018 r. nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie inflixymabu w populacji [REDAKTOWANE]

Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące inflixymab z placebo w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna (badanie ACCENT I). Do badania włączono pacjentów ze wskaźnikiem aktywności choroby CDAI wynoszącym 220-400 pkt. Grupa 178 z 580 włączonych pacjentów (30,7%) była zdefiniowana jako grupa pacjentów z ciężką postacią choroby (CDAI > 300 z współistniejącym leczeniem kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi) (ChPL Inflectra).

ACCENT I to wieloośrodkowe badanie randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Głównym celem badania była ocena korzyści stosowania terapii podtrzymującej inflixymabem (wielokrotne infuzje) u pacjentów z chorobą Crohna, u których po pojedynczej dawce leku uzyskano korzystny efekt terapeutyczny. W badaniu analizowano 573 chorych, którzy otrzymali inflixymab.

Skuteczność w publikacji Hanauer 2002 z badania ACCENT I (remisję choroby, odpowiedź na leczenie, utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia, czas do utraty odpowiedzi na leczenie) oceniono u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne inflixymabem, natomiast bezpieczeństwo - u wszystkich chorych randomizowanych. W publikacji Rutgeerts 2004 z badania ACCENT I hospitalizacje, zabiegi chirurgiczne, przerwanie leczenia kortykosteroidami oraz wygojenie śluzówki oceniono u wszystkich chorych randomizowanych, a nie u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. Jakość

życia (publikacja Feagan 2003) oceniono u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymabem.

Badanie ACCENT I charakteryzowało się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad). Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania ACCENT I charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych.

W niniejszej analizie nie przedstawiono danych dotyczących stężenia białka C-reaktywnego (publikacja Reinisch 2012), stężenia i przeciwciał infliksymabu (publikacje Comille 2014 i Hanauer 2004), statusu zatrudnienia chorych (publikacja Lichtenstein 2004), oceny wpływu na wyniki kliniczne wygojenia śluzówki (publikacje Geboes 2005 i Rutgeerts 2006), polimorfizmu FCGR3A (publikacja Louis 2006), ani oceny wpływu uzyskania remisji choroby na jakość życia oraz częstość hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych związanych z chorobą (publikacja Lichtenstein 2004).

Dane dotyczące remisji choroby w 54 tygodniu oraz odpowiedzi na leczenie w 30 i 54 tygodniu zostały odczytane z wykresu. W publikacjach z badania ACCENT I nie podano wartości liczbowych dla tych punktów końcowych.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną infliksymabu przeprowadzonych specyficznie w populacji wnioskowanej [REDAKTOWANE]

Wszystkie spośród włączonych do analizy badań oceniających efektywność praktyczną infliksymabu zostały przeprowadzone w Azji (2 badania w Korei, 1 badanie w Japonii, 1 badanie w Chinach).

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] oraz łączne prezentowanie wyników w badaniach randomizowanych dla chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

## 11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Inflixymabu (Inflixtra®) w leczeniu [REDAKTOWANE] u dorosłych pacjentów w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*).

Do dnia 13 lutego 2018 r. nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie infliksymabu w populacji [REDAKTOWANE]. Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab z placebo w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna (badanie ACCENT I). Do badania włączono pacjentów ze wskaźnikiem aktywności choroby CDAI wynoszącym 220-400 pkt.

ACCENT I to wieloośrodkowe badanie randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Głównym celem badania była ocena korzyści stosowania terapii podtrzymującej infliksymabem (wielokrotne infuzje) u pacjentów z chorobą Crohna, u których po pojedynczej dawce leku uzyskano korzystny efekt.

Do badania włączono łącznie 580 chorych. Całkowita liczba 573 pacjentów z umiarkowaną do ciężko nasiloną aktywną chorobą Crohna ( $CDAI \geq 220 \leq 400$ ) otrzymała pojedynczą infuzję 5 mg/kg mc. w 0. tygodniu badania. Grupa 178 z 580 włączonych pacjentów (30,7%) była zdefiniowana jako grupa pacjentów z ciężką postacią choroby ( $CDAI > 300$  z współistniejącym leczeniem kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi) (ChPL Inflectra). W 2. tygodniu u wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie pacjentów randomizowano do jednej z trzech grup:

- Grupy I: placebo,
- Grupy II: infliksymabu 5 mg/kg mc.,
- Grupy III: infliksymabu 10 mg/kg mc.

Pacjenci z wszystkich 3 grup otrzymywali kolejne infuzje w 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

Z grupy 573 chorych, którzy otrzymali infliksymab, u 335 (58%) pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 2. tygodnia. Ci pacjenci zostali sklasyfikowani jako pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu oraz zostali objęci wstępną analizą. Spośród pacjentów sklasyfikowanych jako nieodpowiadający na leczenie w 2. tygodniu u 32% (26/81) pacjentów z grupy placebo oraz 42% (68/163) z grupy otrzymującej infliksymab uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 6. tygodnia. Po tym okresie pomiędzy poszczególnymi grupami nie wykazano żadnych różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano późną odpowiedź.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania ACCENT I były: odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną ( $CDAI < 150$ ) w 30. tygodniu oraz czas mierzony do chwili utraty odpowiedzi u pacjentów obserwowanych przez 54. tygodni.

Skuteczność w publikacji Hanauer 2002 z badania ACCENT I (remisję choroby, odpowiedź na leczenie, utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia, czas do utraty odpowiedzi na

leczenie) oceniono u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymbem, natomiast bezpieczeństwo - u wszystkich chorych randomizowanych. W publikacji Rutgeerts 2004 z badania ACCENT I hospitalizacje, zabiegi chirurgiczne, przerwanie leczenia kortykosteroidami oraz wygojenie śluzówki oceniono u wszystkich chorych randomizowanych, a nie u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. Jakość życia (publikacja Feagan 2003) oceniono u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymbem.

W analizie nie uwzględniono wyników dla dawki infliksymbu 10 mg/kg (dawka niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego).

W badaniu ACCENT I wykazano większą skuteczność infliksymbu w porównaniu z placebo w zakresie odsetków chorych z remisją choroby (uzyskanie wartości CDAI<150) oraz odpowiedzią na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu (odpowiednio: remisja choroby: RR=1,86 [95%CI: 1,21; 2,86], p=0,0047; NNT<sub>30 tyg.</sub>=5,55 [95%CI: 3,4; 16,0] oraz RR=2,08 [95%CI: 1,19; 3,61], p=0,0098; NNT<sub>54 tyg.</sub>=6,81 [95%CI: 4,0; 23,9]; odpowiedź na leczenie: RR=1,88 [95%CI: 1,32; 2,68], p<0,001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=4,16 [95%CI: 2,7; 8,6] oraz RR=2,46 [95%CI: 1,50; 4,04], p<0,001; NNT<sub>54 tyg.</sub>=4,43 [95%CI: 3,0; 8,8]). Stosowanie infliksymbu związane było także z istotnie statystycznie większymi odsetkami chorych z remisją choroby na każdej wizycie od 14 do 54 tygodnia (RR=2,27 [95%CI: 1,22; 4,24], p=0,01; NNT<sub>54 tyg.</sub>=7,21 [95%CI: 4,2; 25,0]) oraz z dłuższym czasem do utraty odpowiedzi na leczenie (38 tygodni [przedział międzykwartyłowy: 15, >54] vs 19 tygodni [przedział międzykwartyłowy: 10, 45]).

Analiza badania ACCENT I opisana w publikacji Rutgeerts 2004, w której skuteczność leczenia oceniono u wszystkich chorych randomizowanych (niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne) wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę hospitalizacji/100 pacjentów wśród chorych przyjmujących infliksymb w porównaniu do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo (23/100 pacjentów vs 38/100 pacjentów, p=0,047) oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą Crohna do 54. tygodnia obserwacji (RR=0,35 [95%CI: 0,13; 0,95], p=0,04; NNT<sub>54 tyg.</sub>=20,59 [95%CI: 10,8; 206,2]). Stosowanie infliksymbu związane było także z istotnie statystycznie większym odsetkiem chorych, którzy przegrali leczenie kortykosteroidami do 30. tygodnia obserwacji (RR=1,51 [95%CI: 1,15; 1,98], p=0,003; NNT<sub>30 tyg.</sub>=6,76 [95%CI: 4,1; 19,1]) oraz częstszym występowaniem wygojenia śluzówki (RR=2,32 [95%CI: 0,83; 6,50], p=0,11; NNT<sub>54 tyg.</sub>=na). Wynik porównania dla wygojenia śluzówki nie osiągnął istotności statystycznej ze względu na niewielką liczbę chorych poddanych ocenie (19 w grupie infliksymbu i 22 w grupie placebo). Dodatkowo, od 14 tygodnia chorzy, którzy w którymkolwiek momencie odpowiedzieli na leczenie infliksymbem, a następnie utracili odpowiedź na leczenie, mogli otrzymać aktywne leczenie epizodyczne infliksymbem w dawce o 5 mg/kg większej niż terapia wyjściowa (5 mg/kg w grupie placebo, 10 mg/kg w grupie infliksymbu 5 mg/kg oraz 15 mg/kg w grupie infliksymbu 10 mg/kg).

Wykazano, że stosowanie infliksymbu związane było z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza IBDQ i komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 zarówno do 30., jak i do 54. tygodnia obserwacji (średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ łącznie w 30 tygodniu: 27,1 vs 14,0 pkt, p<0,05; średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ łącznie w 54 tygodniu: 22,1 vs 8,9 pkt, p<0,05; średnia zmiana wyniku



komponenty fizycznej SF-36 w 30 tygodniu: 7,3 vs 3,1 pkt,  $p < 0,01$ ; średnia zmiana wyniku komponenty fizycznej SF-36 w 54 tygodniu: 6,1 vs 2,5 pkt,  $p < 0,05$ ). W przypadku komponenty psychicznej obserwowano większą poprawę w grupie infliksymabu, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku (ChPL Inflectra).

Powyższe wyniki badania AOCENT I dają podstawy do wnioskowania o przewadze infliksymabu nad placebo.

Wyniki 13 włączonych do analizy najnowszych opracowań wtórnych wskazują, że stosowanie infliksymabu jest skuteczne i bezpieczne w populacji ██████████ ██████████ Skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu chorych z chorobami zapalnymi jelit wykazano także dla produktu biopodobnego do infliksymabu (CT-P13) (Komaki 2017, Radin 2017).

W zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność praktyczną infliksymab był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w randomizowanym badaniu klinicznym w porównywalnych populacjach.

W badaniu Jeuring 2017 oceniano długoterminowe wyniki leczenia chorych z chorobą Crohna. Do badania włączono 1162 chorych (brak informacji o nasileniu choroby). Głównym celem badania była ocena zmian sposobów leczenia w czasie i długoterminowych wyników w latach 1991-2014. Ocenę przeprowadzono wśród chorych z chorobą zdiagnozowaną w latach 1991-1998, 1999-2005 oraz 2006-2011. Wykazano, że 5-letnia skumulowana ekspozycja na inhibitory TNF- $\alpha$  wzrosła z 3,1% w latach 1991-1998, do 19,9% w latach 1999-2005 oraz do 41,2% w latach 2006-2011 ( $p < 0,01$ ). Skumulowane 5-letnie prawdopodobieństwo hospitalizacji spadło z 65,9% w latach 1991-1998, do 53,1% w latach 1999-2005 oraz do 44,2% w latach 2006-2011. Wykazano, że u chorych stosujących inhibitory TNF- $\alpha$  skumulowane 5-letnie prawdopodobieństwo hospitalizacji wynosiło 35,1%, natomiast u chorych nieleczonych inhibitorami TNF- $\alpha$  - 25,1%, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Skumulowane 5-letnie prawdopodobieństwo wykonania zabiegu chirurgicznego wynosiło 24,3% u chorych stosujących inhibitory TNF- $\alpha$  oraz 21,9% u chorych nieleczonych inhibitorami TNF- $\alpha$  (Jeuring 2017).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, infliksymab w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w porównaniu do placebo.

## 12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w leczeniu [redacted] u dorosłych pacjentów w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*).

Do dnia 13 lutego 2018 r. nie odnaleziono badań oceniających stosowanie infliksymabu w populacji chorych [redacted]. Zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (5 mg/kg) z placebo w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna (badanie ACCENT I). Do badania włączono pacjentów ze wskaźnikiem aktywności choroby CDAI wynoszącym 220-400 pkt.

Bezpośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w porównaniu z placebo, na podstawie badania ACCENT I wykazała:

### w analizie skuteczności:

- **Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI <150)**
  - W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby w 30. tygodniu obserwacji był **istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=1,86 [95%CI: 1,21; 2,86], p=0,0047; NNT<sub>30 tyg.</sub>=5,55 [95% CI: 3,4; 16,0]).
  - W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby w 54. tygodniu obserwacji był **istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=2,08 [95%CI: 1,19; 3,61], p=0,0098; NNT<sub>54 tyg.</sub>=6,81 [95% CI: 4,0; 23,9]).
- **Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów)**
  - W badaniu ACCENT I **stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większym** odsetkiem chorych, u których zaobserwowano redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 30. tygodniu obserwacji w porównaniu z placebo (RR=1,88 [95%CI: 1,32; 2,68], p<0,001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=4,16 [95% CI: 2,7; 8,6]).
  - W badaniu ACCENT I **stosowanie infliksymabu związane było z istotnie statystycznie większym** odsetkiem chorych, u których zaobserwowano redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 54. tygodniu obserwacji w porównaniu z placebo (RR=2,46 [95%CI: 1,50; 4,04], p<0,001; NNT<sub>54 tyg.</sub>=4,43 [95% CI: 3,0; 8,8]).
- **Utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia**

- o W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją choroby na każdej wizycie od 14 do 54 tygodnia **był istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (RR=2,27 [95%CI: 1,22; 4,24], p=0,01; NNT<sub>54 tyg.</sub>=7,21 [95% CI: 4,2; 25,0]).
- **Czas do utraty odpowiedzi na leczenie**
  - o W badaniu ACCENT I na podstawie obserwacji w 54. tygodniu mediana czasu do utraty odpowiedzi wynosiła 38 tygodni (przedział międzykwartylowy: 15, >54) w grupie infliksymabu i 19 tygodni (przedział międzykwartylowy: 10, 45) w grupie placebo.
- **Hospitalizacje**
  - o W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) liczba hospitalizacji na 100 pacjentów **była istotnie statystycznie mniejsza wśród pacjentów przyjmujących infliksymab** w porównaniu do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo (23/100 pacjentów vs 38/100 pacjentów, p=0,047).
- **Zabiegi chirurgiczne**
  - o W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) **w grupie infliksymabu obserwowano istotnie statystycznie mniejszy** niż w grupie placebo odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny związany z chorobą Crohna do 54. tygodnia obserwacji (zabieg chirurgiczny wykonano u 5 z 193 chorych [3%] w grupie infliksymabu oraz u 14 z 188 chorych [7%] w grupie placebo; RR=0,35 [95%CI: 0,13; 0,95], p=0,04; NNT<sub>54 tyg.</sub>=20,59 [95% CI: 10,8; 206,2]).
- **Przerwanie leczenia kortykosteroidami**
  - o W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) odsetek pacjentów, którzy przerwali i leczenie kortykosteroidami do 30. tygodnia obserwacji **był istotnie statystycznie większy u chorych przyjmujących infliksymab** w porównaniu do obserwowanego dla chorych otrzymujących placebo (przerwanie leczenia kortykosteroidami obserwowano u 85 z 193 chorych [44%] w grupie infliksymabu oraz u 55 z 188 chorych [29%] w grupie placebo; RR=1,51 [95%CI: 1,15; 1,98], p=0,003; NNT<sub>30 tyg.</sub>=6,76 [95% CI: 4,1; 19,1]).
- **Wygojenie śluzówki**
  - o W badaniu ACCENT I (ocena u wszystkich chorych randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne - publikacja Rutgeerts 2004) wygojenie śluzówki w 54. tygodniu obserwacji występowało częściej u chorych przyjmujących infliksymab niż u chorych w grupie placebo, jednak



wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=2,32 [95%CI: 0,83; 6,50], p=0,11; NNT<sub>54 tyg.</sub>=na).

- **Jakość życia**

- Wykazano, że stosowanie infliksymabu związane było z **istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia** mierzoną przy pomocy kwestionariusza IBDQ i komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 zarówno do 30, jak i do 54 tygodnia obserwacji (średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ łącznie w 30 tygodniu: 27,1 vs 14,0 pkt, p<0,05; średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ łącznie w 54 tygodniu: 22,1 vs 8,9 pkt, p<0,05; średnia zmiana wyniku komponenty fizycznej SF-36 w 30 tygodniu: 7,3 vs 3,1 pkt, p<0,01; średnia zmiana wyniku komponenty fizycznej SF-36 w 54 tygodniu: 6,1 vs 2,5 pkt, p<0,05). W przypadku komponenty psychicznej obserwowano większą poprawę w grupie infliksymabu, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

**w analizie bezpieczeństwa:**

- **Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w 54. tygodniu obserwacji**

- W badaniu ACCENT I zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania w 54. tygodniu obserwacji występowały **istotnie statystycznie częściej wśród chorych przyjmujących infliksymab**, w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=5,65 [95%CI: 2,23; 14,29], p<0,001; NNH<sub>54 tyg.</sub>=8,09 [95% CI: 5,6; 14,7]).

- **Poważne zdarzenia niepożądane w 54. tygodniu obserwacji**

- W badaniu ACCENT I poważne zdarzenia niepożądane w 54. tygodniu obserwacji występowały częściej wśród chorych przyjmujących placebo, w porównaniu do grupy leczonych infliksymabem, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

- **Infekcje w 54. tygodniu obserwacji**

- **Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego**

- W badaniu ACCENT I obserwowano porównywalne częstości występowania infekcji wymagających leczenia przeciwbakteryjnego w 54. tygodniu obserwacji w grupach infliksymabu i placebo.

- **Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane**

- W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z poważnymi infekcyjnymi zdarzeniami niepożądanymi w 54. tygodniu obserwacji był porównywalny w grupach przyjmujących infliksymab i placebo.

- **Zwężenie jelit w 54. tygodniu obserwacji**

- W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z objawowym zwężeniem jelit w 54. tygodniu obserwacji był porównywalny w obu grupach.

- **Niedrożność jelit w 54. tygodniu obserwacji**
  - W badaniu ACCENT I niedrożność jelit w 54. tygodniu obserwacji występowała częściej wśród pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do grupy leczonych placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.
- **Zdarzenia niepożądane związane z infuzją w 54. tygodniu obserwacji**
  - W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infuzją w 54. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy wśród chorych przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy placebo (RR=2,52 [95%CI: 1,50; 4,25], p=0,0005; NNH<sub>54 tyg.</sub>=7,27 [95% CI: 4,7; 15,2]).
- **Poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją w 54. tygodniu obserwacji**
  - W badaniu ACCENT I poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją w 54. tygodniu obserwacji występowały częściej wśród chorych przyjmujących infliksymab, w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.
- **Objawy przypominające chorobę posurowiczą w 54. tygodniu obserwacji**
  - W badaniu ACCENT I częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą w 54. tygodniu obserwacji była porównywalna w obu grupach.

Wyniki **opracowań wtórnych** wskazują, że stosowanie infliksymabu jest skuteczne i bezpieczne w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna.

W zidentyfikowanych **badaniach oceniających efektywność praktyczną**, infliksymab był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w randomizowanym badaniu klinicznym w porównywalnych populacjach.

## 13 Wnioski

Wyniki analizy wykazały przewagę infliksymabu nad placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*) w zakresie uzyskania remisji choroby (uzyskanie wartości CDAI < 150) i odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o  $\geq 70$ ), a także w zakresie poprawy jakości życia oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji i wykonywania zabiegów chirurgicznych związanych z chorobą w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna (CDAI 220-400).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku (ChPL Inflectra).

W zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność praktyczną infliksymab był lekiem dobrze tolerowanym przy skuteczności odpowiadającej skuteczności obserwowanej w randomizowanym badaniu klinicznym w porównywalnych populacjach.

Ograniczeniem jest brak dedykowanych badań



Należy podkreślić, że wszystkie dotychczasowe oceny infliksymabu przez instytucje weryfikujące wartość technologii lekowych (w tym AOTMiT) były przeprowadzone w łącznej populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby. Tym samym można pośrednio wnioskować, że pozytywne rekomendacje obejmują również chorych z umiarkowaną postacią choroby (CDAI: 220-300).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, infliksymab w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w porównaniu do placebo.

## 14 Aneks

### 14.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 47. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996,17:1-12.

## 14.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niez zaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - o brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - o zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - o brak danych - nieznane ryzyko błędu.

## 14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR

Tab. 48. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórných
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</p>
<p>2. Czy selekcja badań o raz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</p>
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem o raz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</p>
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</p>
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych o raz wykluczonych?</p> <p>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</p>
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji o raz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zregulowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</p>
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Uwaga: może uwzględniać na rzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wiarygodności itp. lub opis elementów jakościowych, z</p>



Ocena jakości badaŃ wtórnyc
<p>pewnego rodzaju wynikiem dla kaŹdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane sã jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości, niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku /zakresu dla wszystkich badaŃ łącznie).</p>
<p>8. Czy jakość badaŃ wtórnyc do przeglãdu została odpowiednio wykozystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p>Uwaga: np.: „wyniki naleŹy interpretować ostroŹnie ze wzglãdu na slabã jakość badaŃ wtórnyc do przeglãdu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie moŹna na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</p>
<p>9. Czy uŹyto właŃciwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogenicznoŃci analizowanych wyników autorzy przeglãdu powinni wykonać odpowiednie testy (test jedno-rodnoŃci Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogenicznoŃci, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p>Uwaga: odpowiedź twierdzącã naleŹy zaznaczyć, jeŹeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogenicznoŃć badaŃ wtórnyc do przeglãdu, tj., jeŹeli wyjaŃnili, Źe nie mogã wykonać metaanalizy ze wzglãdu na heterogenicznoŃć badaŃ.</p>
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieŃstwo tendencyjnoŃci publikacyjnej (ang. publication bias)?</p> <p>Ocena błãdu publikacji powinna zawierać połącznie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostãpne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p>Uwaga: w przypadku braku wartoŃci testowych lub wykresu lejkowego naleŹy zaznaczyć odpowiedź negatywnã. Wynik twierdzącý moŹna zaznaczyć, jeŹeli w przeglãdzie wspomniano, Źe nie moŹna było ocenić tendencyjnoŃci publikacyjnej, poniewaŹ do analizy wtórnyc do przeglãdu zostało wcielonych mniej niŹ 10 badaŃ.</p>
<p>11. Czy uwzglãdniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne Źródła wsparcia powinny zostać wyraŹnie wskazane zarówno w przeglãdzie systematycznym, jak i wtórnyc badaniach.</p> <p>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącã naleŹy wykaŹać Źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglãdu o raz dla kaŹdego z badaŃ wtórnyc do przeglãdu.</p>
<p>MoŹliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie moŹna odpowiedzieć, Nie dotyczy, przy czym odpowiedź „Nie moŹna odpowiedzieć” naleŹy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów, natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” naleŹy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była moŹliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przeglãd o niskiej jakości, ≥5 przeglãd o umiarkowanej jakości, ≥9 przeglãd o wysokiej jakości.</p>

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostãp 10.11.2017 r.]



## 14.4 Spis badań włączonych

Tab. 49. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	ACCENT I	Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. <i>Lancet</i> . 2002 May 4;359(9317):1541-9.
		Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> . 2004 Feb;126(2):402-13.
		Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2004 Jul;2(7):542-53.
		Geboes K, Rutgeerts P, Opdenakker G, Olson A, Patel K, Wagner CL, Marano CW. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2005 Nov;21(11):1741-54.
		Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2012 Mar;35(5):568-76. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04987.x. Epub 2012 Jan 18.
		Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. <i>Gastrointest Endosc</i> . 2006 Mar;63(3):433-42; quiz 464.
		Comillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, Rutgeerts P, Vermeire. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. <i>Gut</i> . 2014 Nov;63(11):1721-7.
		Louis EJ, Watier HE, Schreiber S, Hampe J, Taillard F, Olson A, Thome N, Zhang H, Colombel JF. Polymorphism in IgG Fc receptor gene FCGR3A and response to infliximab in Crohn's disease: a subanalysis of the ACCENT I study. <i>Pharmacogenet Genomics</i> . 2006 Dec;16(12):911-4.
		Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2003 Oct;98(10):2232-8.
		Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2004 Jan ;99(1):91-6.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Cholapranee 2017	Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthkrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017 May;45(10):1291-1302.
2	Ding 2016	Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2016 Jan;43(1):30-51.
3	Ford 2013	Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2013 Aug;108(8):1268-76.
4	Hazlewood 2015	Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Kuenzig E, Tomlinson G, Siegel CA, Melmed GY, Kaplan GG. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. <i>Gastroenterology.</i> 2015 Feb;148(2):344-54.e5; quiz e14-5.
5	Hutfless 2014	Hutfless S, Almashat S, Berger Z, Wilson LM, Bonson E, Chen Q, Donath E, Herlong F, Puhon MA, Selvaraj S, Tuskey A, Vasilescu A, Bass EB, Worthington M, Shantha GPS, Lazarev M. Pharmacologic Therapies for the Management of Crohn's Disease: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Feb. Report No.: 14-EHC012-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
6	Kawalec 2013	Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor- $\alpha$ antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. <i>Arch Med Sci.</i> 2013 Oct 31;9(5):765-79.
7	Qiu 2017	Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Chen MH. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF $\alpha$ dose intensification in Crohn's disease. <i>J Gastroenterol.</i> 2017 May;52(5):535-554.
8	Shah 2017	Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2017 Apr;23(4):570-577.
9	Singh 2014	Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2014 Dec 89(12):1621-35.
10	Stidham 2014	Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014 Jun;39(12):1349-62.
11	Wang 2013	Wang X, Zhou F, Zhao J, Zhou R, Huang M, Li J, Wang W, Xu S, Xia B. Elevated risk of opportunistic viral infection in patients with Crohn's

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		disease during biological therapies: a meta analysis of randomized controlled trials. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2013 Nov;69(11):1891-9.
12	Wang 2015	Wang Z, Wang J, Fu L, Dong S, Ge Y, Zhang J, Huang B, Wang Q, Wang Z. Effectiveness and risk associated with infliximab alone and in combination with immunosuppressors for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J Clin Exp Med</i> . 2015 Apr 15;8(4):4846-54.
13	Williams 2014	Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- $\alpha$ therapy in inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2014 Mar;39(5):447-58.
Badania skuteczności praktyczne j		
1	Lichtenstein 2018	Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW Jr, Langholff W, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2018 Feb 15;24(3):490-501.
2	Beppu 2015	Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K. Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. <i>Dig Endosc</i> . 2015 Jan;27(1):73-81.
3	Choi 2016	Choi CH, Song ID, Kim YH, Koo JS, Kim YS, Kim JS, Kim N, Kim ES, Kim JH, Kim JW, Kim TO, Kim HS, Kim HJ, Park YS, Park DI, Park SJ, Song HJ, Shin SJ, Yang SK, Ye BD, Lee KM, Lee BI, Lee SY, Lee CK, Im JP, Jang BI, Jeon TJ, Cho YK, Chang SK, Jeon SR, Jung SA, Jeon YT, Cha JM, Han DS, Kim WH; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases. Efficacy and Safety of Infliximab Therapy and Predictors of Response in Korean Patients with Crohn's Disease: A Nationwide, Multicenter Study. <i>Yonsei Med J</i> . 2016 Nov;57(6):1376-85.
4	Jung 2015	Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, Kang HW, Kim JW. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2015 Dec;30(12):1705-12.
5	Yu 2015	Yu L, Yang X, Xia L, Zhong J, Ge W, Wu J, Liu H, Liu F, Liu Z. Infliximab preferentially induces clinical remission and mucosal healing in short course Crohn's disease with luminal lesions through balancing abnormal immune response in gut mucosa. <i>Mediators Inflamm</i> . 2015;2015:793764. doi: 10.1155/2015/793764. Epub 2015 Mar 19.

## 14.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 50. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne		
1	D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. <i>Gastroenterology</i> . 1999 May;116(5):1029-34.	Pojedyncze podanie infliksymabu
2	Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2002 Jul;8(4):237-43.	Pojedyncze podanie infliksymabu
3	Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. <i>Gastroenterology</i> . 2009 Feb;136(2):441-50.e1; quiz 716.	Niewłaściwa populacja (niewielkie nasilenie choroby)
4	Regueiro M, El-Hachem S, Kip KE, Schraut W, Baidoo L, Watson A, Swoger J, Schwartz M, Barrie A, Pesci M, Binion D. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. <i>Dig Dis Sci</i> . 2011 Dec;56(12):3610-5.	Niewłaściwa populacja (niewielkie nasilenie choroby)
5	Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2014 Sep;12(9):1494-502.e1.	Niewłaściwa populacja (niewielkie nasilenie choroby)
6	Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, Plevy S, Popp J, Comillie FJ, Lukas M, Danese S, Gionchetti P, Hanauer SB, Reinisch W, Sandborn WJ, Sorrentino D, Rutgeerts P; PREVENT Study Group. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. <i>Gastroenterology</i> . 2016 Jun;150(7):1568-1578.	Niewłaściwa populacja (niewielkie nasilenie choroby)
7	Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. <i>N Engl J Med</i> . 1997 Oct 9;337(15):1029-35.	Pojedyncze podanie infliksymabu
8	Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, Kamikozuru K, Hida N, Ohda Y, Yokoyama Y, Jimuro M, Takeda N, Kato K, Kikuyama R, Nagase K, Hori K, Nakamura S, Miwa H, Matsumoto T. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2012 Sep;18(9):1617-23.	Niewłaściwa populacja (niewielkie nasilenie choroby)
9	Fukushima K, Sugita A, Futami K, Takahashi KI, Motoya S, Kimura H, Yoshikawa S, Kinouchi Y, Iijima H, Endo K, Hibi T, Watanabe M, Sasaki I, Suzuki Y; Surgical Research Group, the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan. Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan.	Niewłaściwa populacja (niewielkie nasilenie choroby)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Surg Today. 2018 Jun ;48(6):584-590. doi: 10.1007/s00595-018-1627-x.	
Opracowania wtórne		
1	Ali T, Yun L, Rubin DT. Risk of post-operative complications associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2012 Jan 21;18(3):197-204.	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)
2	Battat R, Deol N, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Feagan BG, Jairath V. Infliximab for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD012609. DOI: 10.1002/14651858.CD012609.	Protokół
3	Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Aug;36(4):312-23.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
4	Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Oct;14(10):1385-1397.e10.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
5	Chen Y, Sun J, Yang Y, Huang Y, Liu G. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. Clin Rheumatol. 2016 Jan ;35(1):1-18.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
6	Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2013 Sep ;19(10):2098-110.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
7	Denadai R, Teixeira FV, Saad-Hossne R. The onset of psoriasis during the treatment of inflammatory bowel diseases with infliximab: should biological therapy be suspended? Arq Gastroenterol. 2012 Apr-Jun;49(2):172-6.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
8	Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF-α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. J Crohns Colitis. 2013 Aug ;7(7):517-24.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
9	Deol N, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Feagan BG, MacDonald JK, Jairath V. Infliximab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD012623. DOI: 10.1002/14651858.CD012623.	Protokół
10	Desai RJ, Thaler KJ, Mähknecht P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpour B, Mazinanian A, Glechner A, Gopalakrishnan C, Hansen RA. Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Aug ;8(8):1078-88.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	El-Hussuna A, Krag A, Olaison G, Bendtsen F, Gluud LL. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease: a systematic review. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2013 Dec;56(12):1423-33.	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)
12	El-Hussuna A., Theede K., Olaison G. Increased risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease treated with antitumor necrosis factor $\alpha$ agents - a systematic review. <i>Dan Med J</i> 2014;61(12):A4975	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)
13	Feng JS, Li JY, Chen XY, Yang Z, Li SH. Strategies for Preventing Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease 1 Year after Surgery: A Network Meta-Analysis. <i>Gastroenterol Res Pract</i> . 2017;2017:7896160.	Nie właściwa populacja (prewencja pooperacji)
14	Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2016 May;111(5):632-47.	Ocena po przeżyciu leczenia
15	Hindryckx P, Zou GY, Feagan BG, Garg SK, Singh JA, Lobaton T, Singh S, Parker CE, Nguyen TM, Silverberg OM, Khanna R, Jairath V. Biologic drugs for induction and maintenance of remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 8. Art. No.: CD012751. DOI: 10.1002/14651858.CD012751.	Protokół
16	Jacobs I, Petersel D, Isakov L, Lula S, Lea Sewell K. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. <i>BioDrugs</i> . 2016 Dec;30(6):525-570.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
17	Jones GR, Kennedy NA, Lees CW, Amott D, Satsangi J. Systematic review: The use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance - progress and prospects. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2014 Jun;39(11):1253-65.	Nie właściwa populacja (prewencja pooperacji)
18	Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor $\alpha$ agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2017 Apr;45(8):1043-1057.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
19	Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2012 Dec;18(12):2404-13.	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)
20	Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2017 Jan;45(1):3-13.	Brak cech przeglądu systematycznego
21	Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. <i>Pharmacol Rep</i> . 2016 Dec;68(6):1237-1243.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
22	Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-TNF $\alpha$ treatment and postoperative complications in patients	Brak osobnych wyników dla

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	with inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2013; 37: 1057-1064.	analizowanego problemu decyzyjnego
23	Nguyen DL, Solaimani P, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold ML. Antitumor necrosis factor $\alpha$ is more effective than conventional medical therapy for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2014 Oct;26(10):1152-9.	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)
24	Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, García-Álvarez L, Lara N, Black CM, Kachroo S. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2017 Jan;15(1):25-36.e27.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
25	Qiu Y, Mao R, Chen BL, Zhang SH, Guo J, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Chen MH. Effects of Combination Therapy With Immunomodulators on Trough Levels and Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2017 Sep;15(9):1359-1372.e6.	Nie właściwa interwencja
26	Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. <i>BioDrugs</i> . 2017 Feb;31(1):37-49.	Brak osobnych wyników w analizowanej populacji
27	Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2016 Feb;43(3):317-33.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
28	Singh S, Garg S.K, Pardi D.S, Wang Z, Murad M.H., Loftus E.V. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: A systematic review and network meta-analysis. <i>Gastroenterology</i> 2015 148:1 (64-76.e2).	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)
29	Stewart MJ, Garg SK, Seow CH, Storr M. Interventions for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 10. Art. No.: CD010141. DOI: 10.1002/14651858.CD010141.	Protokół
30	Van Loo E.S, Dijkstra G, Ploeg R.J, Nieuwenhuijs V.B. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012 6:6 (637-646).	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)
31	Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thomson TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Gastroenterol</i> . 2017 Apr 14;17(1):52.	Brak wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
32	Yang Z, Ye X, Wu Q, Wu K, Fan D. A network meta-analysis on the efficacy of 5-aminosalicylates, immunomodulators and biologics for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. <i>Int J Surg</i> . 2014;12(5):516-22.	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)
33	Yang ZP, Hong L, Wu Q, Wu KC, Fan DM. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J Surg</i> . 2014;12(3):224-30.	Nie właściwa populacja (ocena pooperacyjna)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
34	Zhang D, Xiong B, Li X, Xu T, Yu M. Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. <i>Hepatogastroenterology</i> . 2013 Sep 60(126):1333-42.	Brak dostępu do pełnego tekstu
35	Zhao Y, Ma T, Chen YF, He XY, Ren LH, Chen J, Fang L, Su JW, Zhang HJ, Shi RH. Biologics for the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: A systematic review and meta-analysis. <i>Clin Res Hepatol Gastroenterol</i> . 2015 Oct;39(5):637-49.	Niewłaściwa populacja (ocena pooperacyjna)
<b>Skuteczność praktyczna</b>		
1	Allocca M, Bonifacio C, Fiorino G, Spinelli A, Furfaro F, Balzarini L, Bonovas S, Danese S. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists in stricturing Crohn's disease: A tertiary center real-life experience. <i>Dig Liver Dis</i> . 2017 Aug;49(8):872-877.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
2	Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, Gainer VS, Shaw SY, Savova G, Churchill S, Karlson EW, Kohane I, Liao KP, Murphy SN. Comparative Effectiveness of Infliximab and Adalimumab in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2016 Apr;22(4):880-5.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
3	Andrade P, Lopes S, Gaspar R, Nunes A, Magina S, Macedo G. Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Dermatological Complications in a Large Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. <i>Dig Dis Sci</i> . 2018 Mar;63(3):746-754. doi: 10.1007/s10620-018-4921-y.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
4	Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, Manor U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Kopylov U, Eliakim R, Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2018 Jan;47(2):212-218.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
5	Bau M, Zacharias P, Ribeiro DA, Boaron L, Steckert Filho A, Kotze PG. Safety profile of anti-tnf therapy in crohn's disease management: a brazilian single-center direct retrospective comparison between infliximab and adalimumab. <i>Arq Gastroenterol</i> . 2017 Dec;54(4):328-332.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
6	Benmassaoud A, Al-Taweel T, Sasson MS, Moza D, Strohl M, Kopylov U, Paradis-Surprenant L, Almairani M, Bitton A, Afif W, Lakatos PL, Bessisow T. Comparative Effectiveness of Infliximab Versus Adalimumab in Patients with Biologic-Naïve Crohn's Disease. <i>Dig Dis Sci</i> . 2018 May;63(5):1302-1310. doi: 10.1007/s10620-017-4874-6.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
7	Billiet T, Papamichael K, de Bruyn M, Verstockt B, Cleynen I, Princen F, Singh S, Ferrante M, Van Assche G, Vermeire S. A Matrix-based Model Predicts Primary Response to Infliximab in Crohn's Disease. <i>J Crohns Colitis</i> . 2015 Dec;9(12):1120-6.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
8	Billiet T, Cleynen I, Ballet V, Ferrante M, Van Assche G, Gils A, Vermeire S. Prognostic factors for long-term infliximab treatment in Crohn's disease patients: a 20-year single centre experience. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2016 Oct;44(7):673-83.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
9	Calloway A, Dalal R, Beaulieu DB, Duley C, Annis K, Gaines L, Slaughter C, Schwartz DA, Horst S. Depressive Symptoms Predict Anti-tumor Necrosis Factor Therapy Noncompliance in Patients with Inflammatory Bowel Disease. <i>Dig Dis Sci</i> . 2017 Dec;62(12):3563-3567.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
10	Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, Le Baleur Y, Mesli F, Bastuji-Garin S, Delchier JC, Amiot A. Infliximab as a bridge to remission	Brak podanej wartości CDAI u chorych



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. <i>Dig Liver Dis.</i> 2014 Aug;46(8):695-700.	
11	Collins M, Sarter H, Gower-Rousseau C, Koriche D, Libier L, Nachury M, Cortot A, Zerbib P, Blanc P, Desreumaux P, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Pineton de Chambrun G. Previous Exposure to Multiple Anti-TNF Is Associated with Decreased Efficiency in Preventing Postoperative Crohn's Disease Recurrence. <i>J Crohns Colitis.</i> 2017 Mar 1;11(3):281-288.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
12	Doecke JD, Hartnell F, Bampton P, Bell S, Mahy G, Grover Z, Lewindon P, Jones LV, Sewell K, Krishnaprasad K, Prosser R, Marr D, Fischer J, RThomas G, Tehan JV, Ding NS, Cooke SE, Moss K, Sechi A, De Cruz P, Grafton R, Connor SJ, Lawrance IC, Gearry RB, Andrews JM, Radford-Smith GL; Australian and New Zealand Inflammatory Bowel Disease Consortium. Infliximab vs. adalimumab in Crohn's disease: results from 327 patients in an Australian and New Zealand observational cohort study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017 Feb;45(4):542-552.	Mediana CDAI > 300
13	Eberhardson M, Söderling JK, Neovius M, Cars T, Myrelid P, Ludvigsson JF, Askling J, Ekborn A, Olén O. Anti-TNF treatment in Crohn's disease and risk of bowel resection - a population based cohort study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017 Sep;46(6):589-598.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
14	Eberl A, Huoponen S, Pahikkala T, Blom M, Akkila P, Sipponen T. Switching maintenance infliximab therapy to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2017 Dec;52(12):1348-1353.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
15	Eder P, Kłopotcka M, Wśniewska-Jarosińska M, Talar-Wójnarowska R, Maj D, Detka-Kowalska I, Kiekuś J, Śliwczyński A, Liebert A, Bugajski M, Gonciarz M, Zagórowicz E. Possible undertreatment of women with Crohn disease in Poland. A subgroup analysis from a prospective multicenter study of patients on anti-tumor necrosis factor therapy. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2017 Oct 31;127(10):674-680.	Mediana CDAI > 300
16	Eshuis J, E. J., C. P. Peters, et al. (2013). Ten Years of Infliximab for Crohn's Disease: Outcome in 469 Patients from 2 Tertiary Referral Centers. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 19(8): 1622-1630.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
17	Farkas K, Rutka M, Ferenci T, Nagy F, Bálint A, Bor R, Milassin Á, Fábrián A, Szántó K, Végh Z, Kürti Z, Lakatos PL, Szepes Z, Molnár T. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2017 Nov;17(11):1325-1332.	Mediana CDAI > 300
18	Fischer M, Campbell SC, Calley CSJ, Helper DJ, Chioorean MV, Fadda HM. Risk Factors for Rescue Therapy in Crohn's Patients Maintained on Infliximab After Withdrawal of the Immunomodulator: A Long-Term Follow-Up. <i>Dig Dis Sci.</i> 2017 Nov;62(11):3131-3137.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
19	Flasar MH, Chao J, Ozbay AB, Skup M, Lu M, Cross R. Biological and Immunomodulator Use in Crohn's Disease in a Medicaid Population. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2016 May;22(5):1056-64.	Brak osobnych wyników dla infliksymabu
20	Fréling E, Baumann C, Cuny JF, Bigard MA, Schmutz JL, Baubaud A, Peyrin-Biroulet L. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in	Brak osobnych wyników dla infliksymabu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	inflammatory bowel disease: a 14-year experience. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2015 Aug;110(8):1186-96.	
21	Fu YT, Hong T, Round A, Bressler B. Impact of medical therapy on patients with Crohn's disease requiring surgical resection. <i>World J Gastroenterol.</i> 2014 Sep 7;20(33):11808-14.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
22	Gagniere C, Beaugerie L, Pariente B, Seksik P, Amiot A, Abitbol V, Allez M, Cosnes J, Sokol H. Benefit of infliximab reintroduction after successive failure of infliximab and adalimumab in Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis.</i> 2015 Apr;9(4):349-55.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
23	Gece KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, Csonotos AA, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai Á, Lakner L, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. <i>J Crohns Colitis.</i> 2016 Feb;10(2):133-40.	Mediana CDAI > 300
24	Ginard D, Khomami S, Pérez-Carazo L, Tavío-Hernández E, López-Sanromán A, García-Alvarado M, Muñoz F, Ibáñez-Samaniego L, Marín-Jiménez I, Guevara J, Casellas F. Efficacy and effectiveness of biologic therapy in inflammatory bowel disease. EFIFECT study. <i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Jun-Jul;39(6):369-76.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
25	Guerbau L, Gerard R, Duveau N, Staumont-Sallé D, Branche J, Maunoury V, Cattan S, Wils P, Boualit M, Libier L, Cotteau-Leroy A, Desreumaux P, Nachury M, Pariente B. Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2017 Oct;23(10):1853-1859.	Brak dostępu do pełnego tekstu
26	Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2013 Sep;19(10):2118-24.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
27	Hlavaty T, A. Krajcovicova, et al. (2016). Biosimilar Infliximab Ct-P13 Treatment in Patients with Inflammatory Bowel Diseases - a One-Year, Single-Centre Retrospective Study. <i>Gastroenterologie a Hepatologie</i> 70(1): 27-36.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
28	Hong Z, Ren J, Li Y, Wang G, Gu G, Wu X, Ren H, Li J. Delayed Diagnosis is Associated with Early and Emergency Need for First Crohn's Disease-Related Intestinal Surgery. <i>Med Sci Monit.</i> 2017 Oct 9;23:4841-4846.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
29	Ishii M, Tarumi KI, Shiotani A, Kamada T, Fujita M, Matsumoto H, Murao T, Manabe N, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. Early Intervention with Infliximab Prevents Reoperation in Crohn's Disease: A Single-Center Retrospective Analysis. <i>Digestion.</i> 2017;96(3):158-165.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
30	Jullerat P, Sokol H, Froehlich F, Yajnik V, Beaugerie L, Lucci M, Bumand B, Macpherson AJ, Cosnes J, Korzenik JR. Factors associated with durable response to infliximab in Crohn's disease 5 years and beyond: a multicenter international cohort. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2015 Jan;21(1):60-70.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
31	Kampa KC, Morsoletto DBG, Loures MR, Pissaiá A, Nones RB, Ivantes CAP. Importance of measuring levels of infliximab in patients treating	Brak podanej wartości CDAI u chorych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	inflammatory bowel disease in a Brazilian cohort. <i>Arq Gastroenterol.</i> 2017 Dec ;54(4):333-337.	
32	Kamiris K, Bossuyt P, Sorrentino D, Moreels T, Scarcelli A, Legido J, Dotan I, Naismith GD, Jussila A, Preiss JC, Kruis W, Li AC, Bouguen G, Yanai H, Steinwurz F, Katsanos KH, Subramaniam K, Tarabar D, Zaganas IV, Ben-Horin S; ECCO CONFER investigators. Cerebrovascular events in inflammatory bowel disease patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha agents. <i>J Crohns Colitis.</i> 2015 May;9(5):382-9.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
33	Keil R, Wasserbauer M, Zadorová Z, Hajer J, Drastich P, Wöhl P, Beneš M, Bojková M, Svoboda P, Konečný M, Falt P, Vaňásek T, Pešta M, Pešek F, Bouchner L, Koželuhová J, Novotný A, Bartůšková L, Špičák J. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2016 Sep ;51(9):1062-8	Badanie prospektywne
34	Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, Ponsioen C, van Tuyl BA, Siersema PD, Fidder HH, Oldenburg B; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ agents. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2013 Jul ;11(7):826-31.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
35	Kolar, M., D. Duricova, et al. (2017). Infliximab Biosimilar (Remsima) in Therapy of Inflammatory Bowel Diseases Patients: Experience from One Tertiary Inflammatory Bowel Diseases Centre. <i>Dig Dis</i> 35(1-2): 91-100.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
36	Kotze PG, Albuquerque IC, da Luz Moreira A, Tonini WB, Olandoski M, Coy CS. Perianal complete remission with combined therapy (seton placement and anti-TNF agents) in Crohn's disease: a Brazilian multicenter observational study. <i>Arq Gastroenterol.</i> 2014 Oct-Dec ;51(4):284-9.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
37	Kotze PG, Yamamoto T, Danese S, Suzuki Y, Teixeira FV, de Albuquerque IC, Saad-Hossne R, de Barcelos IF, da Silva RN, da Silva Kotze LM, Olandoski M, Sacchi M, Yamada A, Takeuchi K, Spinelli A. 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. <i>J Crohns Colitis.</i> 2015 Jul;9(7):541-7.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
38	Lee SM, Han EC, Ryoo SB, Oh HK, Choe EK, Moon SH, Kim JS, Jung HC, Park KJ. Long-term Outcomes and Risk Factors for Reoperation After Surgical Treatment for Gastrointestinal Crohn Disease According to Anti-tumor Necrosis Factor- $\alpha$ Antibody Use: 35 Years of Experience at a Single Institute in Korea. <i>Ann Coloproctol.</i> 2015 Aug ;31(4):144-52.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
39	Li Y, Shu HJ, Lu H, Yang H, Li J, Tan B, Qian JM. Long-term risk of infection in patients with Crohn's disease on anti-TNF treatment: A prospective single-center cohort study in China. <i>J Dig Dis.</i> 2017 Jul ;18(7):388-394.	Brak oceny skuteczności
40	Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT™ Registry. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2014 Feb ;109(2):212-23.	Brak oceny skuteczności

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
41	Lindsay JD, Chipperfield R, Giles A, Wheeler C, Orchard T; NDIGO study investigators. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2013 Jul;38(1):52-61.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
42	Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN. 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. <i>J Crohns Colitis.</i> 2014 Nov;8(11):1454-63.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
43	Ma C, Evaschese CJ, Gracias G, Huang VW, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN. Inflammatory bowel disease patients are frequently nonadherent to scheduled induction and maintenance infliximab therapy: A Canadian cohort study. <i>Can J Gastroenterol Hepatol.</i> 2015 Aug-Sep;29(6):309-14.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
44	Ma C, Beilman CL, Huang VW, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN. Anti-TNF Therapy Within 2 Years of Crohn's Disease Diagnosis Improves Patient Outcomes: A Retrospective Cohort Study. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2016 Apr;22(4):870-9.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
45	Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, Bezzio C, Zerbi P, Ardizzone S. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: effect of antiviral treatment. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2014 Oct;26(10):1146-51.	Brak oceny skuteczności
46	Martelli L, Lopez A, Strobel S, Danese S, Roblin X, Baumann C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to infliximab therapy in inflammatory bowel disease patients in a real-life setting. <i>J Dig Dis.</i> 2017 Oct;18(10):566-573.	CDAI < 150 u większości chorych
47	Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horváth G, Papp M, Palatka K, Nyári T, Bálint A, Lőrinczy K, Wittmann T. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2013 Jan;37(2):225-33.	Ocena skutków przezwania leczenia
48	Narula N, S. Kainz, et al. (2016). The Efficacy and Safety of Either Infliximab or Adalimumab in 362 Patients with Anti-Tnf-A Naïve Crohn's Disease. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> 44(2): 170-180.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
49	Olivera P, Thiriet L, Luc A, Baumann C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Treatment Persistence for Infliximab Versus Adalimumab in Crohn's Disease: A 14-Year Single-Center Experience. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2017 Jun;23(6):976-985.	Brak dostępu do pełnego tekstu
50	Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, Chen L, Xie F, Curtis JR, Lewis JD. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2014 May;12(5):811-817.e3.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
51	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. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2017 Apr;96(16):e6635.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
52	Papamichael K, Vajravelu RK, Osterman MT, Cheifetz AS. Long-Term Outcome of Infliximab Optimization for Overcoming Immunogenicity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. <i>Dig Dis Sci.</i> 2018 Mar;63(3):761-767. doi: 10.1007/s10620-018-4917-7.	Brak podanej wartości CDAI u chorych



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
53	Park SH, Hwang SW, Kwak MS, Kim WS, Lee JM, Lee HS, Yang DH, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yoon YS, Yu CS, Kim JH, Yang SK. Long-Term Outcomes of Infliximab Treatment in 582 Korean Patients with Crohn's Disease: A Hospital-Based Cohort Study. <i>Dig Dis Sci.</i> 2016 Jul;61(7):2060-7.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
54	Patil SA, Rustgi A, Langenberg P, Cross RK. Comparative effectiveness of anti-TNF agents for Crohn's disease in a tertiary referral IBD practice. <i>Dig Dis Sci.</i> 2013 Jan;58(1):209-15.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
55	Peer FC, Miller A, Pavli P, Subramaniam K. Paradoxical psoriasiform reactions of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients. <i>Intern Med J.</i> 2017 Dec;47(12):1445-1448.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
56	Peyrin-Biroulet L, Salle ron J, Filippi J, Reenaers C, Antunes D, Filipe V, Louis E, Hébuterne X, Roblin X. Anti-TNF Monotherapy for Crohn's Disease: a 13-year Multicentre Experience. <i>J Crohns Colitis.</i> 2016 May;10(5):516-24.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
57	Preda CM, Fulger LE, Negreanu L, Manuc M, Sandra I, Diculescu MM. Adalimumab versus infliximab in treating post-operative recurrence of Crohn's disease: a national cohort study. <i>Rev Esp Enferm Dig.</i> 2016 Oct;108(10):642-647.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
58	Riis A, Martinsen TC, Waldum HL, Fossmark R. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2012 Jun;47(6):649-57.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
59	Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, Kanai T, Hibi T. Combination therapy with infliximab and thiopurine compared to infliximab monotherapy in maintaining remission of postoperative Crohn's disease. <i>Digestion.</i> 2015;91(3):233-8.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
60	Satoh M, Tsuchiya M, Yamauchi T, Doi H, Masaka T, Suzuki Y. Assessment of combined therapy with purine derivatives and infliximab in patients with refractory crohn's disease. <i>Pharmacometrics</i> 2012 82:1-2 (1-8).	Brak dostępu do pełnego tekstu
61	Semine rio JL, Loftus EV Jr, Colombel JF, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009. <i>Dig Dis Sci.</i> 2013 Mar;58(3):797-806.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
62	Shmidt, E., D. A. Wetter, et al. (2012). Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis Associated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors: The Mayo Clinic Experience, 1998 to 2010. <i>J Am Acad Dermatol</i> 67(5): e179-185.	Brak oceny skuteczności
63	Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, Loftus EV Jr. Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naïve Patients With Crohn's Disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Aug;14(8):1120-1129.e6.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
64	Singh S, Andersen NN, Andersson M, Loftus EV Jr, Jess T. Comparison of infliximab with adalimumab in 827 biologic-naïve patients with Crohn's disease: a population-based Danish cohort study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2018 Mar;47(5):596-604.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
65	Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ, Boshuizen RS, van Esch AA, Drenth JP, Hoentjen F. Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease	Brak podanej wartości CDAI u chorych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Patients: A Prospective Observational Cohort Study. <i>J Crohns Colitis</i> . 2016 Nov;10(11):1287-1293.	
66	Sobolewska A, Włodarczyk M, Stec-Michalska K, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. Mean Platelet Volume in Crohn's Disease Patients Predicts Sustained Response to a 52-Week Infliximab Therapy: A Pilot Study. <i>Dig Dis Sci</i> . 2016 Feb;61(2):542-9.	CDAI>300
67	Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OB, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2012 Dec;18(12):2209-17.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
68	Taxoneira C, Olivares D, Mendoza JL, Díaz-Rubio M1, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. <i>World J Gastroenterol</i> . 2014 Jul 21;20(27):9170-7.	Ocena intensyfikacji dawki
69	Tighe D, Hall B, Jeyarajah SK, Smith S, Breslin N, Ryan B, McNamara D. One-Year Clinical Outcomes in an IBD Cohort Who Have Previously Had Anti-TNFα Trough and Antibody Levels Assessed. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2017 Jul;23(7):1154-1159	Brak osobnych wyników w analizowanej populacji
70	Tkacz J, Lofland JH, Vanderpoel J, Ruetsch C. Infliximab dosing patterns in a sample of patients with Crohn's disease: results from a medical chart review. <i>Am Health Drug Benefits</i> . 2014 Apr;7(2):87-93.	Ocena intensyfikacji dawki
71	van der Have M, Belderbos TD, Fidder HH, Leenders M, Dijkstra G, Peters CP, Eshuis EJ, Ponsioen CY, Siersema PD, van Oijen MG, Oldenburg B; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Screening prior to biological therapy in Crohn's disease: adherence to guidelines and prevalence of infections. Results from a multicentre retrospective study. <i>Dig Liver Dis</i> . 2014 Oct;46(10):881-6.	Brak oceny skuteczności
72	Van Rijswijk H.N.A.J., Verselaars A.D.M., Ruven H.J.T., Keijsers R.G.M., Zanen P., Korenromp I.H.E., Grutters J.C. Changes in disease activity, lung function and quality of life in patients with refractory sarcoidosis after anti-TNF treatment. <i>Expert Opinion on Orphan Drugs</i> 2013 1:6 (437-443).	Nie właściwa populacja
73	van Schaik T, Maljaars JP, Roopram RK, Verwey MH, Ipenburg N, Hardwick JC, Veenendaal RA, van der Meulen-de Jong AE. Influence of combination therapy with immune modulators on anti-TNF trough levels and antibodies in patients with IBD. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2014 Dec 20(12):2292-8.	Brak oceny skuteczności
74	Varma P, Paul E, Huang C, Headon B, Sparrow MP. A retrospective comparison of infliximab versus adalimumab as induction and maintenance therapy for Crohn disease. <i>Intern Med J</i> . 2016 Jul;46(7):798-804.	Średnia CDAI>300
75	Yokoyama K, Yamazaki K, Katafuchi M, Ferchichi S. A Retrospective Claims Database Study on Drug Utilization in Japanese Patients with Crohn's Disease Treated with Adalimumab or Infliximab. <i>Adv Ther</i> . 2016 Nov;33(11):1947-1963.	Brak podanej wartości CDAI u chorych
76	Zhou Y, He H, Wang P, Zhang T, Lin M, Wang H, Nie Y, Chen Y. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: efficacy and safety in a Chinese single-center retrospective study. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2015 Nov;27(11):1270-5.	Brak podanej wartości CDAI u chorych

## 14.6 CDAI - Crohn's Disease Activity Index

Zunifikowany, wiarygodny system oceny aktywności choroby Crohna używany od 1970 roku w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych za pomocą 8 zmiennych, w tym 2 dotyczących subiektywnych odczuć. Liczba luźnych wypróżnień jest podstawowym elementem w ocenie. Ponadto zawiera parametry, takie jak obecność bólów brzucha, ogólne samopoczucie, masa ciała, obecność macalnego guza w brzuchu, konieczność stosowania leków przeciwbiegunkowych, hematokryt, OB, poziom albumin. Są one określane w skali stopniowej sumarycznie od 0 do 600.

Parametry kliniczne i laboratoryjne	
Ilość płynnych lub luźnych stolców każdego dnia przez 7 dni	× 2
Ból brzucha (stopniowany od 0-3) każdego dnia przez 7 dni	× 5
Ogólna subiektywna ocena samopoczucia od 0 (dobre) do 4 (bardzo złe) każdego dnia przez 7 dni	× 7
Obecność powikłań*	× 20
Przyjmowanie leków przeciwbiegunkowych	× 30
Obecność guza w jamie brzusznej (0 brak, 2 wątpliwy, 5 obecny)	× 10
Hematokryt <0,47 u mężczyzn i <0,42 u kobiet	× 6
Procent odchylenia od wagi należnej	× 1

\*Dodatkowy punkt za obecność każdego z powikłań:

- bóle stawów lub zapalenie stawów,
- zapalenie tęczówki lub naczyńówki,
- rumień guzowaty, *pyoderma gangrenosum* lub wrzodziejące zmiany błon śluzowych,
- szczelina odbytu, przetoka lub ropień,
- inne przetoki,
- gorączka przez ostatni tydzień.

Wskaźnik poniżej 150 świadczy o remisji, a ponad 450 - o ciężkim nasileniu.

Redukcja liczby punktów o co najmniej 70 jest dowodem odpowiedzi na leczenie.

## 14.7 Kwestionariusz IBDQ - Irritable Bowel Disease Questionnaire

Kwestionariusz powstał pod koniec lat 80-tych i służy do oceny jakości życia chorych z chorobami zapalnym i jelit. Zawiera 32 pytania, które pozwalają ocenić ogólną aktywność chorego w codziennym życiu oraz funkcjonowanie przewodu pokarmowego:

- nawyki dotyczące wypróżnień, występowanie bólów brzucha (10 pytań),
- objawy ogólne - zmęczenie, jakość snu (5 pytań),
- wydajność społeczna - możliwość pracy zawodowej, potrzeba świadczeń socjalnych (5 pytań),
- stan emocjonalny - złość, depresja, rozdrażnienie (12 pytań).

Pacjenci oceniają w 7-punktowej skali Likerta: od 1 - złe funkcjonowanie do 7 - dobre. Odpowiedzi na pytania nie zajmują więcej niż 15-30 minut. Punktacja od 32 do 224 z dużą dokładnością określa jakość życia. Pacjenci w remisji zwykle osiągają 170-190 punktów.



## 14.8 Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 (ang. *the Short Form - 36 Health Survey Questionnaire*) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQL.

Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak:

- funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*, PF),
- rola ograniczeń fizycznych (ang. *role functioning*, RF),
- ból fizyczny (ang. *bodily pain*, BP),
- ogólne zdrowie (ang. *general health*, GH),
- witalność (ang. *vitality*, VT),
- funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*, SF),
- rola ograniczeń emocjonalnych (ang. *emotional role functioning*, RE)
- zdrowie psychiczne (ang. *mental health*, MH).

Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (ang. *mental component summary*, MCS) (Ware 2001, Ware 2000, Ware 1992, Ware 2000b). Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

## 14.9 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

ACCENT I					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	55 ośrodków: Ameryka Północna, Europa i Izrael	Pacjenci randomizowani n=573† Grupa I* (placebo) n=188 Grupa II** (5mg/kg mc. Inflixymabu) n=192‡ Grupa III*** (10mg/kg mc. Inflixymabu) n=193‡	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflixymab 5 mg/kg m.c., n=192‡</li> <li>• Inflixymab 10 mg/kg m.c., n=193‡</li> <li>• Placebo, n=188</li> </ul>	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła kliniczna remisja choroby w 30 tyg. Czas do utraty odpowiedzi na leczenie do 54 tyg. Bezpieczeństwo leczenia.	AOTMiT: IIA JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba Crohna od co najmniej 3 miesięcy,</li> <li>• CDAI w zakresie 220-450,</li> <li>• Stosowanie 5-ASA lub antybiotyków (w stałych dawkach w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania), kortykosteroidów (prednizon, prednizolon, budesonid) w stałej dawce przez 3 tygodnie, azatiopryny i 6-merkaptopuryny w stałej dawce przez 8 tygodni lub metotrexatu w stałej dawce przez 6 tygodni.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze leczenie inflixymabem lub innym lekiem z grupy inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</li> </ul>		
Komentarz:					
† Do badania włączono 580 chorych, spośród których 573 otrzymało inflixymab i zostało randomizowanych do jednej z trzech grup; * u 110 pacjentów oceniono pierwszorzędowe punkty końcowe (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne), natomiast u 188 - bezpieczeństwo terapii (wszyscy chorzy randomizowani); ** u 113 pacjentów oceniono pierwszorzędowe punkty końcowe (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne), natomiast u 193 - bezpieczeństwo terapii (wszyscy chorzy randomizowani); *** u 112 pacjentów oceniono pierwszorzędowe punkty końcowe (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne), natomiast u 192 - bezpieczeństwo terapii (wszyscy chorzy randomizowani); ‡ 1 chory randomizowany do grupy inflixymabu 5 mg/kg otrzymał inflixymab w dawce 10 mg/kg i został oceniony pod kątem bezpieczeństwa w grupie inflixymabu 10 mg/kg.					

Cholapranee 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniare punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna lub umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna,</li> <li>• metotreksat</li> <li>• mekaptopuryna,</li> <li>• <b>infliksymab</b>,</li> <li>• adalimumab,</li> <li>• certolizumab,</li> <li>• golimumab,</li> <li>• natalizumab,</li> <li>• vedolizumab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wygojenie śluzówki</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE z datą odcięcia do 2015 roku		12 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX w analizowanej populacji (ACCENT I)		

Ding 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniare punkty końcowe
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Badania RCT	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>infliksymab</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE, <i>the Cochrane central register of controlled trials</i> , <i>the Cochrane IBD Group Specialized Trials Register</i> i abstrakty konferencyjne z datą odcięcia do stycznia/czerwca 2015 roku		503 publikacje, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

Ford 2013				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>infliximab</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcje oportunistyczne</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE i <i>the Cochrane central register of controlled trials</i> z datą odcięcia do listopada 2012 roku		22 badania RCT (21 publikacji), w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

Hazlewood 2015				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT (w przypadku leczenia indukcyjnego: 12-17 tyg. dla leków immunosupresyjnych i 4-17 dla leków biologicznych, w przypadku leczenia podtrzymującego: co najmniej 24 tyg.)	Dorośli chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat,</li> <li>• azathiopryna/6-merkaptopuryna,</li> <li>• <b>infliximab</b>,</li> <li>• adalimumab,</li> <li>• certolizumab,</li> <li>• vedolizumab,</li> <li>• skojarzone terapie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150 lub definicja zgodna z badaniem);</li> <li>• przerwanie badania;</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, Embase, <i>the Cochrane Central register of controlled trials</i> z datą odcięcia do czerwca 2014 roku		39 badań RCT (35 publikacji), w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

<b>Hartfless 2014</b>				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Badania RCT w celu oceny remisji choroby, badania każdego typu w celu oceny bezpieczeństwa	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki biologiczne (w tym <b>infliksymab</b>),</li> <li>leki immunomodulujące,</li> <li>kortykosteroidy,</li> <li>aminosalicylany.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>remisja choroby;</li> <li>wygojenie śluzówki;</li> <li>hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne;</li> <li>zmniejszenie stosowania steroidów;</li> <li>jakość życia.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, Embase i <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia do czerwca 2011 roku		136 badań, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

<b>Kawalec 2013</b>				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Dorośli chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>infliksymab</b>,</li> <li>adalimumab,</li> <li>certolizumab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o <math>\geq 70</math> lub <math>\geq 100</math>);</li> <li>remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI <math>&lt; 150</math> lub definicja zgodnie z badaniem);</li> <li>bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE i <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia do listopada 2012 roku		18 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

Qiu 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT, badania nie randomizowane, badania obserwacyjne	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>infliksymab</b>,</li> <li>• adalimumab,</li> <li>• certolizumab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, Cochrane Library CENTRAL i Embase z datą odcięcia do 5 maja 2015 roku		14 badań, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

Shah 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Chorzy z chorobami zapalnymi jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>infliksymab</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcje</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed i <i>The Cochrane Library</i> z datą odcięcia do 13 sierpnia 2016 roku		14 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

<b>Singh 2014</b>				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT (okres obserwacji co najmniej 14 dni dla badań oceniających leczenie indukcyjne oraz co najmniej 22 tygodnie dla badań oceniających leczenie podtrzymujące)	Dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki biologiczne (w tym <b>infliksymab</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150);</li> <li>odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o <math>\geq 70</math> lub <math>\geq 100</math>).</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , Web of Science, iScopus z datą odcięcia do 30 września 2013		17 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

<b>Stidham 2014</b>				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>infliksymab</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150);</li> <li>odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wartości CDAI o <math>\geq 70</math> lub <math>\geq 100</math>).</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed i EMBASE z datą odcięcia do 31 sierpnia 2013 roku		10 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		



Wąng 2013				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Chorzy w wieku >16 lat z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki biologiczne (w tym <b>infliksymab</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infekcje wirusowe;</li> <li>grypa;</li> <li>poważne infekcje.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, Cochrane Library i EMBASE z datą odcięcia do stycznia 2013 roku		18 badań RCT (17 publikacji), w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

Wąng 2015				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>infliksymab w monoterapii lub w skojarzeniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI &lt; 150);</li> <li>zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego;</li> <li>infekcje;</li> <li>zaburzenia systemowe;</li> <li>reakcje w miejscu podania;</li> <li>nowotwory.</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, Web of Science, OVID i the Cochrane Library z datą odcięcia do września 2014 roku		6 badań RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

<b>Williams 2014</b>				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniare punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT (okres obserwacji co najmniej 14 dni)	Chorzy z chorobą Crohna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, w tym <b>inflixymab</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory złośliwe</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE i <i>the Cochrane central register of controlled trials</i> z datą odcięcia do listopada 2013 roku		22 badania RCT, w tym 1 badanie dla IFX dla analizowanego problemu decyzyjnego (ACCENT I)		

## 14.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 51. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.4	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	2, 2.2	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.1.2, 4.2, 7	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	

Analiza kliniczna	Roz dział	Komenta rz
- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	a	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczą identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej dla infliksymabu (diagram PRISMA).....	41
Ryc 2. Odsetki pacjentów z remisją (uzyskanie wartości CDAI <150) i odpowiedzią na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów). .....	55
Ryc 3. Odsetki pacjentów z remisją (uzyskanie wartości CDAI <150) i odpowiedzią na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów). .....	57
Ryc 4. Liczba hospitalizacji na 100 pacjentów. ....	59

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	12
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.09.2018 r. ....	18
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 05.09.2018 r. ....	20
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 05.09.2018 r. ....	21
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 05.09.2018 r. ....	22
Tab. 6. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR. ....	26
Tab. 7. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR - cd. ....	27
Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania. ....	29
Tab. 9. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki. ....	34
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. ....	44
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2. ....	45
Tab. 12. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (AOTMiT 2016). ....	46
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	46
Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	48
Tab. 15. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu ACCENT I. ....	49
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy. ....	49
Tab. 17. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania ACCENT I. ....	50
Tab. 18. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 10.09.2018 r. ....	51
Tab. 19. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 10.09.2018 r. ....	51
Tab. 20. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ACCENT I: Infliksymab vs placebo. ....	52
Tab. 21. Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI<150) w 30. tygodniu obserwacji. ....	54
Tab. 22. Remisja choroby (uzyskanie wartości CDAI<150) w 54. tygodniu obserwacji. ....	54
Tab. 23. Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) 30. tygodniu obserwacji. ....	56
Tab. 24. Odpowiedź na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów) w 54. tygodniu obserwacji. ....	56
Tab. 25. Utrzymanie remisji choroby od 14 do 54 tygodnia w 54. tygodniu obserwacji. ....	58
Tab. 26. Zabiegi chirurgiczne związane z chorobą Crohna. ....	59

Tab. 27. Przerwanie leczenia kortykosteroidami.....	60
Tab. 28. Wygojenie śluzówki.....	60
Tab. 29. Średnia zmiana od wartości początkowej wyniku kwestionariusza IBDQ (Feagan 2003).....	61
Tab. 30. Średnia zmiana od wartości początkowej wyniku kwestionariusza SF-36.....	61
Tab. 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ACCENT I: Infliksymab vs placebo, 54. tydzień obserwacji.....	63
Tab. 32. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia w 54. tygodniu obserwacji.....	65
Tab. 33. Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w 54. tygodniu obserwacji.....	65
Tab. 34. Odsetek pacjentów z infekcjami wymagającymi leczenia przeciwbakteryjnego w 54. tygodniu obserwacji.....	66
Tab. 35. Odsetek pacjentów z poważnymi infekcyjnymi zdarzeniami niepożądanymi w 54. tygodniu obserwacji.....	66
Tab. 36. Odsetek pacjentów z objawowym zwężeniem jelit w 54. tygodniu obserwacji.....	66
Tab. 37. Odsetek pacjentów z niedrożnością jelit w 54. tygodniu obserwacji.....	67
Tab. 38. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infuzją w 54. tygodniu obserwacji.....	67
Tab. 39. Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infuzją w 54. tygodniu obserwacji.....	68
Tab. 40. Odsetek pacjentów z objawami przypominającymi chorobę posurowiczą w 54. tygodniu obserwacji.....	68
Tab. 41. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.09.2018) [vigilaccess.org].....	69
Tab. 42. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.09.2018) [adrreports.eu].....	70
Tab. 43. Charakterystyka badań jednoramiennych skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.....	73
Tab. 44. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.....	75
Tab. 45. Średnie wartości wskaźnika CDAI w kolejnych tygodniach obserwowane w badaniu Jung 2015.....	78
Tab. 46. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących infliksymab (dane na wrzesień 2017) (EMA European Database of ADR).....	81
Tab. 47. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	95
Tab. 48. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.....	98
Tab. 49. Spis badań włączonych do przeglądu.....	100
Tab. 50. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	103
Tab. 51. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).....	125



## Bibliografia

- Ahuja 2010** Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis.* 2010;11:134-147.
- ADMT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
- BMJ EMBASE systematic review strategy** Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076> [dostęp 13.02.2018 r.]
- Burisch 2013** Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4): 322-37.
- ChPL Infectra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Infectra®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf), [dostęp: 13.02.2018 r.]
- Cochrane Handbook** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org) [dostęp 13.02.2018 r.]
- EMA European Database of ADR** EMA. European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/en/index.html> [dostęp 23.10.2017 r.]
- EMA Public statement 20/12/2000** EMA Public statement 20/12/2000. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/08/news\\_detail\\_001098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [dostęp 13.02.2018 r.]
- EMA Public statement 24/10/2001** EMA Public statement 24/10/2001. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/01/news\\_detail\\_000975.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000975.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [dostęp 13.02.2018 r.]
- EMA Public statement 01/02/2002** EMA Public statement 01/02/2002. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/08/news\\_detail\\_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [dostęp 13.02.2018 r.]
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- FDA 2016** <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125544> [dostęp 13.02.2018 r.]
- FDA 03.11.2011** Food and Drug Administration. 03.11.2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm> [dostęp 13.02.2018 r.]
- FDA 07.09.2011** Food and Drug Administration. 07.09.2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [dostęp 13.02.2018 r.]
- FDA 18.04.2011** Food and Drug Administration. 18.04.2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm> [dostęp 13.02.2018 r.]
- FDA 14.04.2011** Food and Drug Administration. 14.04.2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm> [dostęp 13.02.2018 r.]

- FDA 04.08.2009** Food and Drug Administration. 04.08.2009. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm> [dostęp 13.02.2018 r.]
- FDA 04.09.2008** Food and Drug Administration. 04.09.2008. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm> [dostęp 13.02.2018 r.]
- Feagan 2003** Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2003 Oct;98(10):2232-8.
- Fonager 1997** Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol.* 1997;26:1003-1008.
- GUS 2016** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2016 r.) [http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-31-12-2016-r-6\\_21.html](http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-31-12-2016-r-6_21.html) [dostęp: 13.09.2017 r.]
- Hovde 2012** Hovde Ø Mourm BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol.* 2012;18(15):1723-1731.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Jeuring 2017** Jeuring SF, van den Heuvel TR, Liu LY, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Costenbrug LE, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Improvements in the Long-Term Outcome of Crohn's Disease Over the Past Two Decades and the Relation to Changes in Medical Management: Results from the Population-Based IBD-SC Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2017 Feb;112(2):325-336.
- Komaki 2017** Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Apr;45(8):1043-1057
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7): e1000097.
- NICE 2010** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta187/resources/infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-crohns-disease-pdf-82598501180869>, [dostęp: 13.02.2018 r.]
- Lakatos 2006** Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J.* 2006 May;82(967):332-7.
- Lapidus 2006** Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol.* 2006;12:75-81.
- Loftus 1998** Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology.* 1998;114:1161-1168.

- Loftus 2004** Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 ;126 (6): 1504-17.
- Radin 2017** Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Feb;31(1):37-49.
- Rejestr ChLC** <http://www.chorobacrohna.pl> [dostęp 13.02.2018 r.]
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Shivananda 1996** Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996 ;39:690-7.
- Stochel-Gaudyn 2015** Stochel-Gaudyn A. Ocena stężenia wybranych pierwiastków śladowych i metali ciężkich u dzieci z nowo rozpoznaną nieswoistą zapalną chorobą jelit. Praca doktorska. Kraków, 2015 rok.
- Systematic review strategy** U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health [http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed\\_subsets/systematic\\_reviews\\_strategy.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/systematic_reviews_strategy.html) [dostęp 13.02.2018 r.]
- Szczeklika 2016** Tema Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Thia 2008** Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008 ;103:3167-3182.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl> [dostęp 13.02.2018 r.]
- Ware 2001** Ware J, Kosinski M. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1. Second Edition. Lincoln RI. Quality Metric Inc 2001.
- Ware 2000** Ware J, Snow KK, Kosinski M. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Lincoln RI: Quality Metric Incorporated 1993, 2000.
- Ware 1992** Ware J, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 ;30:473-83.
- Ware 2000b** Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine* 2000 ;25:3130-9.
- Wiercinska-Drapalo 2005** Wiercinska-Drapalo A, Jąroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol*. 2005 May 7;11(17):2630-3.