



Infliksymab (Inflixtra[®]) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, wrzesień 2018

Autorzy

[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
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel pracy	7
2 Metodyka	8
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	8
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	8
2.3 Strategia ekstrakcji danych	11
2.4 Ocena jakości informacji	12
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	12
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	12
3 Wyniki przeglądu systematycznego	13
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórných	13
3.1.1 Opracowania pierwotne	13
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	15
3.1.3 Opracowania wtórne	16
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	18
3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji	18
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	20
3.5 Ocena jakości informacji	22
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	23
4 Analiza wyników badań pierwotnych	24
4.1 Skuteczność leczenia	24
4.1.1 Zmienne binarne	25
4.1.2 Zmienne ciągłe	26
4.2 Profil bezpieczeństwa	27
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	30
5.1 Otwarta faza przedłużona badania REACH	30
5.2 VigiAccess	30
5.3 ADRReports	31
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	33
7 Dyskusja i ograniczenia	35
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	35
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia	36
7.2.1 Ograniczenia analizy	36
7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych	37
7.3 Wyniki innych analiz	38

7.4	Siła dowodów.....	39
8	Wnioski.....	41
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych.....	42
	Identyfikacja opracowań pierwotnych.....	42
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej.....	44
	Identyfikacja opracowań wtórnych.....	47
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania.....	50
	Badania pierwotne.....	50
	Badania efektywności praktycznej.....	51
	Opracowania wtórne.....	51
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania.....	52
	Badania pierwotne.....	52
	Badania efektywności praktycznej.....	56
	Opracowania wtórne.....	57
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych.....	59
	clinicaltrials.gov.....	59
	clinicaltrialsregister.eu.....	60
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych.....	61
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych.....	63
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania.....	64
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania.....	65
Aneks 9.	Podsumowanie metodyki badań.....	68
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego.....	70
Aneks 11.	Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.....	72
Aneks 12.	Formularze ekstrakcji danych.....	73
Aneks 13.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	74
Aneks 14.	Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych.....	76
	Spis rysunków.....	78
	Spis tabel.....	79
	Bibliografia.....	81

Wykaz skrótów i akronimów

APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
b. d.	brak danych
BMI	indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BSPGHAN	<i>British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
CD AI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
ChLC	Choroba Leśniewskiego-Crohna
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
ECCO	<i>The European Crohn's and Colitis Organisation</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESPGHAN	<i>The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
ESR	współczynnik sedymentacji erytrocytów, odczyn Biełackiego (ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i>)
HBI	<i>Harvey-Bradshaw Index</i>
IFX	infliksymab
ITT	Intention-to-treat
IQR	rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
m. c.	masa ciała
MTX	metotreksat
N	liczba wszystkich chorych w danej grupie
n	liczba chorych, u których wystąpił punkt końcowy
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PCD AI	<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SES-CD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>
TNF-α	<i>tumor necrosis factor</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
6-MP	6-merkaptopryna

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu (produkt leczniczy Inflectra®) w leczeniu dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna [redacted] które nie odpowiedziały na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Ze względu na charakter zidentyfikowanych doniesień, nie było możliwe przeprowadzenie analiz statystycznych, a wyniki przedstawiono w sposób deskryptywny.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 3 badania RCT i jedno badanie obserwacyjne oceniające zastosowanie infliksymabu w analizowanej populacji (REACH, CIMIT, Kierkuś 2012, Ruemmele 2009) oraz 4 badania retrospektywne, które opisano w celu poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa o dane z zakresu efektywności praktycznej (Kim 2011, Szymańska 2015, Szymańska 2016, De Bie 2011).

Głównym celem włączonych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu. Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej i remisji określane były głównie z wykorzystaniem rekomendowanej skali PCDAI z wyjątkiem badań Ruemmele 2009, gdzie skorzystano z HBI. W badaniu REACH możliwy był cross-over. Pacjenci mogli otrzymać wyższą dawkę lub zwiększyć częstość otrzymywania infuzji. Pacjenci skrzyżowani byli traktowani jako Ci, u których nie było odpowiedzi na leczenie.

Remisję kliniczną w 10. tygodniu analizy osiągnęło odpowiednio 66,7%, 92,6% i 33,3% pacjentów w badaniach CIMIT, Ruemmele 2009 i Kierkuś 2012. W 30. tygodniu remisję odnotowano u 59,6% pacjentów w badaniu REACH, a w 50-60. tygodniu, tj. na koniec fazy podtrzymania - u odpowiednio 55,8%, 83,3% i 71,9% pacjentów w badaniach REACH (54. tydz.), Ruemmele 2009 (60. tydz.) i Kierkuś 2012 (50. tydz.). W badaniu Kierkuś 2012 zaraportowano 72,7% odpowiedzi dla 10. tygodnia, natomiast w badaniach REACH i CIMIT - odpowiednio 88,4% i 84,8%. W badaniu REACH odpowiedź kliniczną uzyskało 73,1% badanych w 30. tygodniu zaś w tygodniu 54. wskaźnik odpowiedzi nieznacznie zmalał do 63,5%.

Pod względem wszystkich ciągłych punktów końcowych zidentyfikowanych w uwzględnionych badaniach i nadających się do ekstrakcji (tj. przedstawionych oddzielnie dla analizowanych grup w przypadku badań kontrolowanych oraz takich, w przypadku których możliwe było obliczenie zmiany wartości w stosunku do wartości wyjściowej) odnotowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych. Poprawa dotyczyła wszystkich punktów czasowych, tj. 10. tygodnia (po indukcji), 30. tygodnia (wyłącznie ocena wartości kwestionariusza IMPACT III w badaniu REACH) oraz 50.-60. tygodnia (koniec fazy podtrzymania; REACH: 54. tydz., Ruemmele 2009: 60. tydz. i Kierkuś 2012: 50. tydz.). Ze względu na konieczność przeprowadzania własnych obliczeń wartości zmiany oraz odczytywania części danych z wykresów, nie było możliwe przedstawienie parametrów zmienności. Poprawę odnotowano za równo w przypadku parametrów laboratoryjnych (wartość ESR, CRP, poziom hemoglobiny), klinicznych (wartość BMI), endoskopowych (wartość SES-CD), ocen stopnia ciężkości choroby (PCDAI, HBI), oceny jakości życia (formularz IMPACT III), a także konieczności prowadzenia jednocześnie tej terapii kortykosteroidami.

Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach włączonych do analizy miało charakter łagodny do umiarkowanego. Najczęściej były to infekcje lub reakcje w miejscu podania. W badaniu REACH poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 15,1% pacjentów, natomiast w badaniu Kierkuś 2012 nie za raportowano żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego. W pozostałych badaniach nie przedstawiono danych dotyczących występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu REACH 5,7% infekcji zakwalifikowano jako poważne. W pozostałych badaniach nie zidentyfikowano poważnych infekcji towarzyszących przyjmowaniu infliksymabu. Zrezygnować z kontynuowania terapii w wyniku zdarzeń niepożądanych musiało 8,9% przyjmujących infliksymab w badaniu CIMIT oraz 3,8% w badaniu REACH. W pozostałych badaniach nie odnotowano przypadków przerwania terapii ze względu na zdarzenia niepożądane.

Konkluzje płynące z uwzględnionych badań efektywności praktycznej są zgodne z wynikami badań klinicznych. Potwierdzają skuteczność terapii indukcyjnej oraz podtrzymującej, a także pozytywny wpływ na regenerację śluzówki.

Wnioski

Podsumowując, wyniki badań randomizowanych i jednoramiennych, a także retrospektywne analizy danych gromadzonych w ramach baz danych wskazują, iż infliksymab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu pediatrycznej choroby Leśniowskiego-Crohna. W zidentyfikowanych badaniach, w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych odnotowano poprawę. Ze względu na dwuetapową konstrukcję badań prospektywnych w analizowanej populacji, potwierdzono w nich potencjał infliksymabu do indukowania remisji u pacjentów opoimych na standardowe leczenie, jak również potencjał do podtrzymywania remisji przez okres do 12 miesięcy lub dłużej. Infliksymab umożliwił nie tylko kontrolę procesu zapalnego w dziecięcej chorobie Leśniowskiego-Crohna, ale także trwałe korzyści kliniczne i poprawę pod względem odżywienia, przy jednoczesnej dobrej tolerancji oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej potwierdziły wnioski płynące z badań klinicznych. Fakt ten wydaje się szczególnie istotny w populacji pediatrycznej, w której nie jest łatwo skutecznie przeprowadzić rekrutację do badania klinicznego, a kryteria włączenia oraz protokół leczenia są standaryzowane i ściśle kontrolowane, przez co istnieje obawa, że wnioski płynące z badań klinicznych prowadzonych wśród dzieci mogą nie przekładać się bezpośrednio na praktykę kliniczną.

Ze względu na specyfikę populacji pediatrycznej oraz fakt, iż wniosek, a także nietolerancją lub niepowodzeniem wcześniejszego standardowego leczenia nie zaskakuje fakt, iż zidentyfikowane badania randomizowane były nieliczne, a kontrolę stanowiły w nich inne schematy podawania infliksymabu.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci [redacted] w porównaniu do leczenia wspomagającego.

Zamieszczony w Tab. 1. schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Inflectra].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci pediatryczni [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 (Inflixtra®): <ul style="list-style-type: none">• indukcja: 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji;• podtrzymanie: 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej co 8 tygodni.
Komparator (C)	Najlepsze leczenie wspomagające, na które składa się terapia lekami przeciwzapalnymi (glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego) bądź lekami immunosupresyjnymi (pochodne tiopuryny, metotreksat).
Efekty zdrowotne (D)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• remisja choroby;• odpowiedź na leczenie;• zmiana wartości PCDAI;• zmiany parametrów laboratoryjnych;• jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego;• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;• infekcyjne zdarzenia niepożądane;• zdarzenia niepożądane związane z infuzją infliksymabu;• poważne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną;• opracowania wtórne;• badania oceniające efektywność praktyczną.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 17.07.2018.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim i polskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline /PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania nie mające cech przeglądu wtórego (t.j. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline /PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonano mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • retrospektywne, • obserwacyjne, • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).</p> <p>Opisy przypadków.</p> <p>Prace pogładowe.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTOR] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

[†] <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. [REDACTED]

[REDACTED] Trudno jest zrekutować pacjentów do badań klinicznych w pediatrycznej chorobie Leśniowskiego-Crohna, stąd badania takie są nieliczne. Charakter zidentyfikowanych prac, tj. badania jednoramienne, lub badania porównujące różne schematy podawania infliksymabu, uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej danych. Nieporównywalność danych oraz częściowy ich brak zdeleminowały deskryptywny charakter analizy.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. [REDACTED]

[REDACTED] Trudno jest zrekutować pacjentów do badań klinicznych w pediatrycznej chorobie Leśniowskiego-Crohna, stąd badania takie są nieliczne. Charakter zidentyfikowanych prac, tj. badania jednoramienne, lub badania porównujące różne schematy podawania infliksymabu, uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej danych. Nieporównywalność danych oraz częściowy ich brak zdeleminowały deskryptywny charakter analizy.

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochran, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii infliksymabem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwania baz danych 553 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 40 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 8 prac, które opisywały 3 RCT i 1 obserwacyjne badanie kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanej.

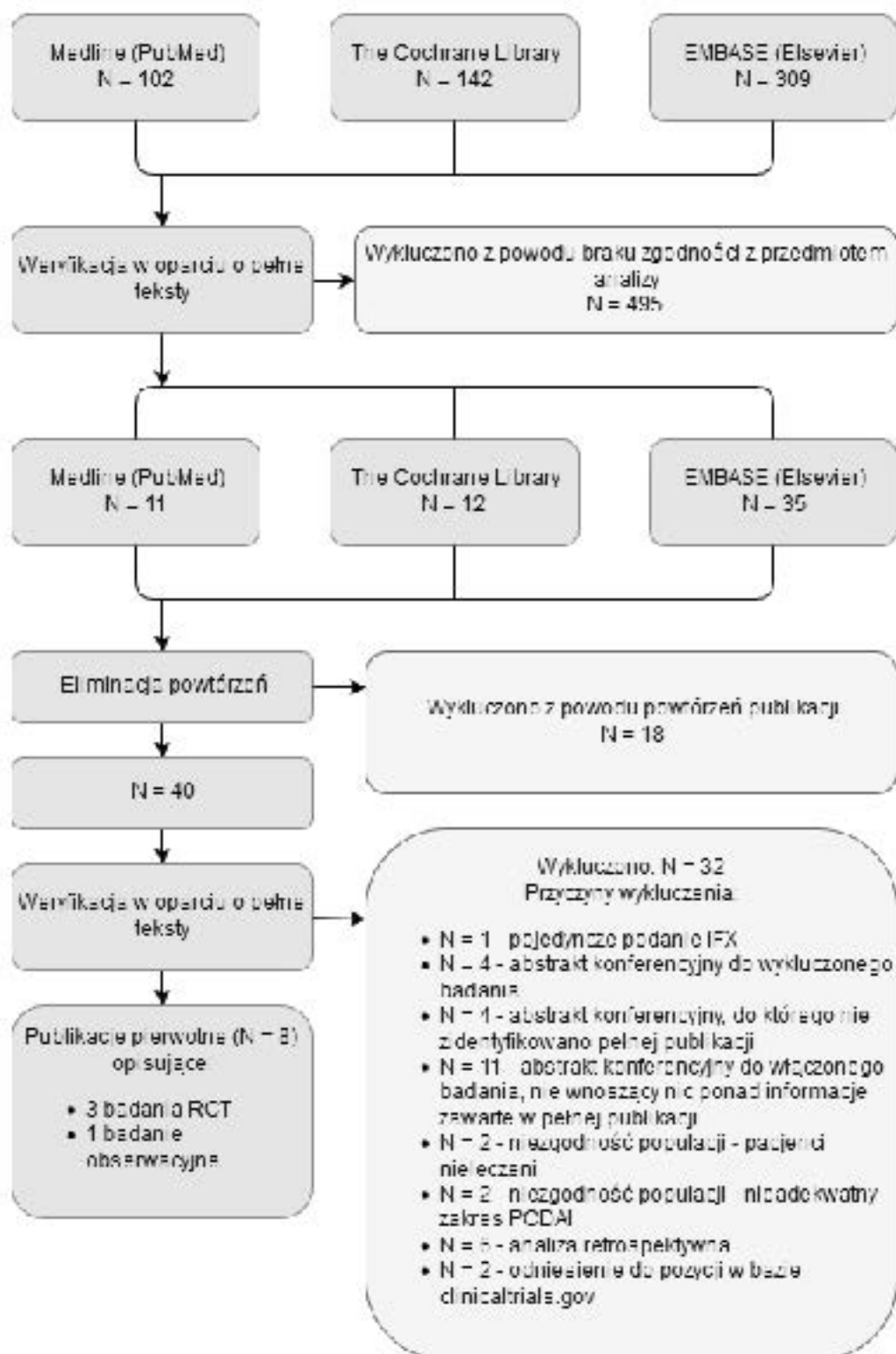
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu włączono:

- CIMIT (Kierkuś 2015) - RCT porównujące monoterapię infliksymabem z leczeniem skojarzonym;
- Kierkuś 2012 (Kierkuś 2012a i Kierkuś 2012b) - badanie obserwacyjne;
- REACH (Hyams 2007, Thayu 2008, Crandall 2009 i Hyams 2011) - RCT (randomizacja nastąpiła po przeprowadzeniu indukcji, a przed wdrożeniem leczenia podtrzymującego) porównujące infliksymab podawany co 8 tygodni z infliksymabem podawanym w odstępach 16-tygodniowych;
- Ruemmele 2009 - RCT porównujące infliksymab podawany wg z góry założonego planu z infliksymabem podawanym doraźnie.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <http://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 553 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 17 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 7 prac, które opisywały 4 badania retrospektywne dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanej populacji.

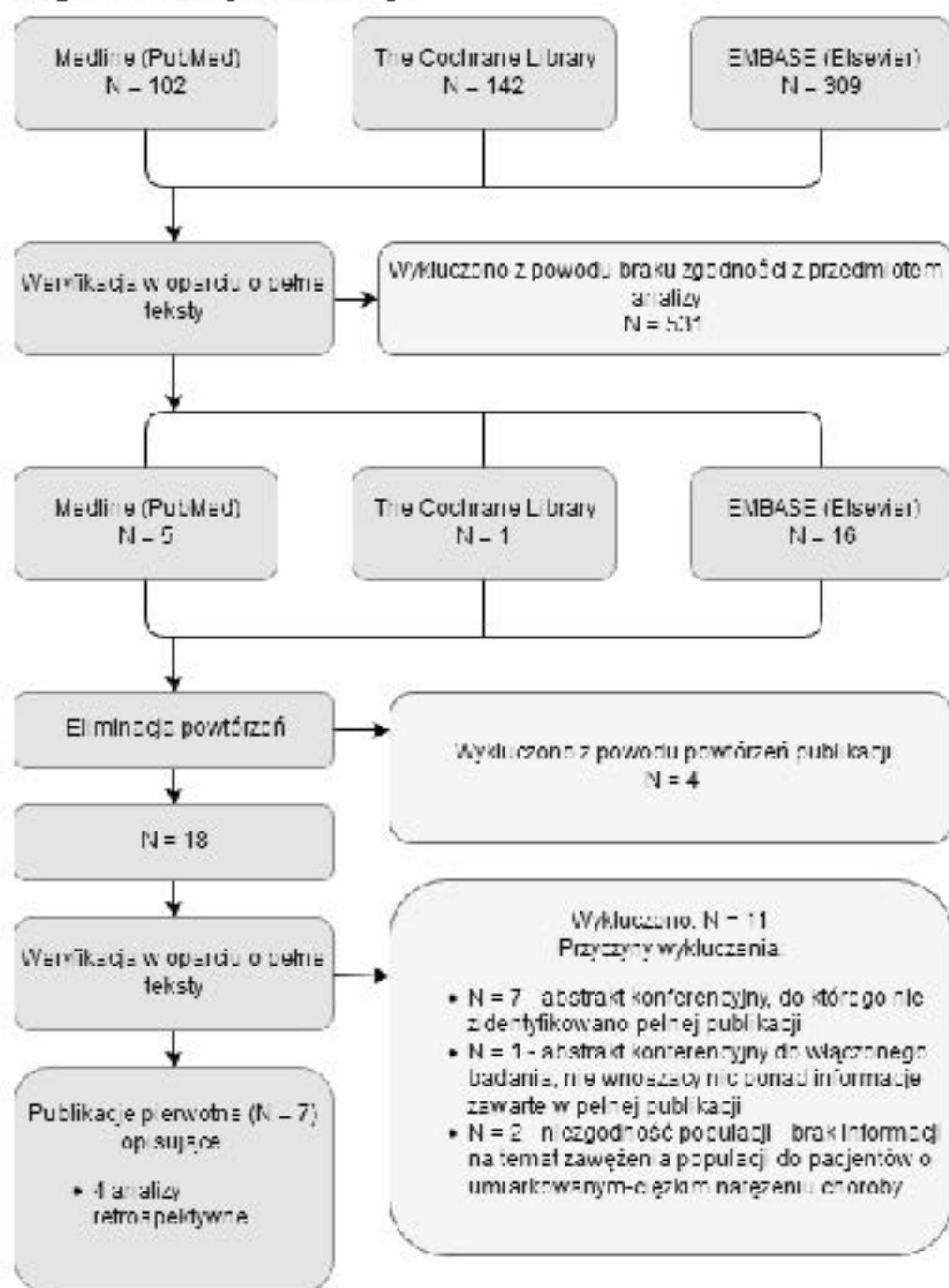
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej infliksymabu włączono:

- Kim 2011 (Kim 2011, Lee 2015, Kang 2016a i Kang 2016b);
- De Bie 2011;
- Szymańska 2015;
- Szymańska 2016.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwania baz danych 490 artykułów i abstraktów zostały wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

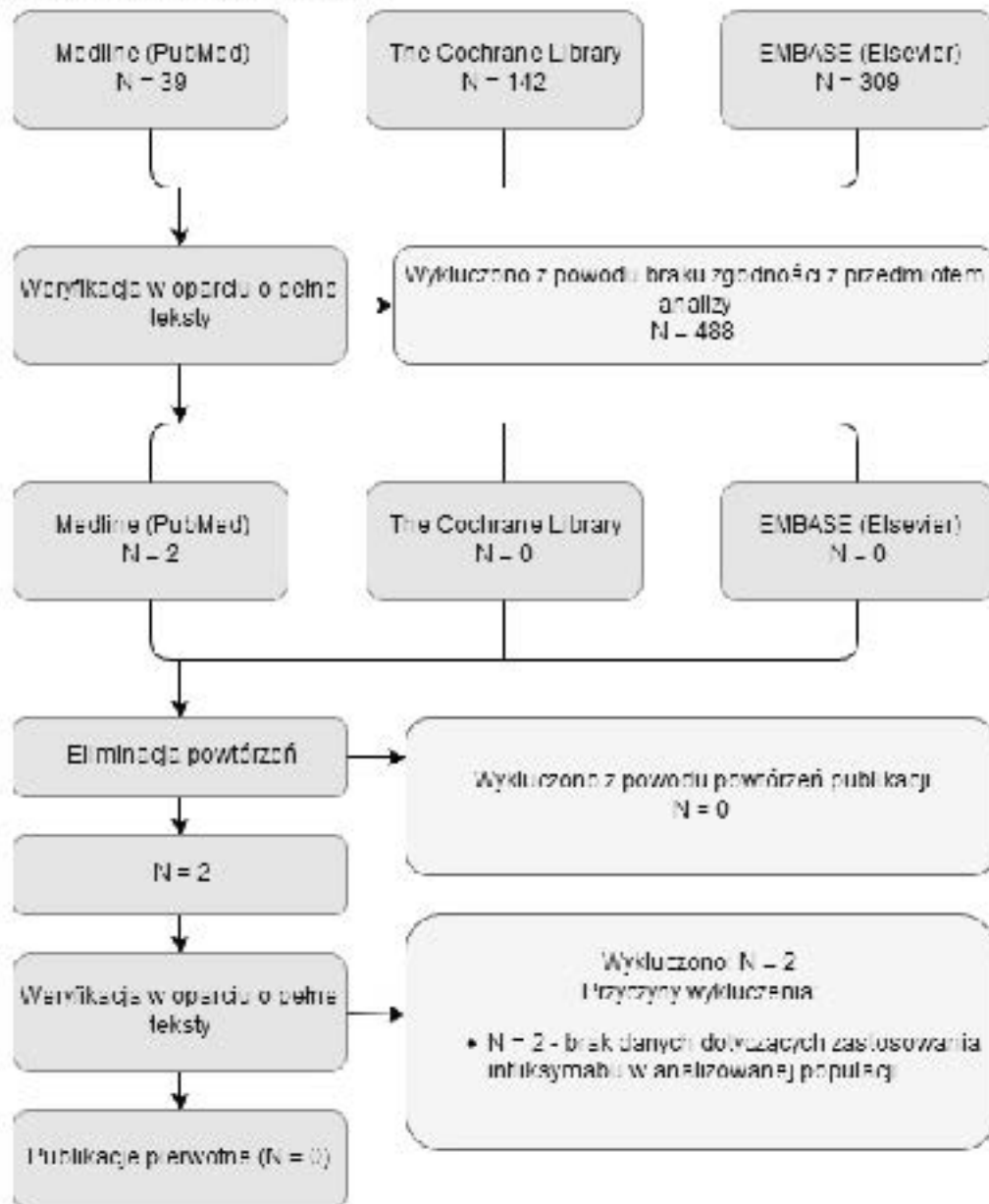
Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy odrzucono wszystkie prace ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym analizowano by skuteczność

lub bezpieczeństwo infliksymabu w populacji pediatrycznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [redacted].

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria.

3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki raportów oceny technologii medycznej (HTA) wyszukanych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji tudzież organizacji działających na rzecz ochrony zdrowia. Przejrzano również bazę danych Centre of Reviews and Dissemination, posługując się słowami kluczowymi „Inflixtra”, „infiximab”. Poszukiwano raportów o leczeniu pacjentów pediatrycznych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna [REDACTED]. Poszukiwano raportów w języku polskim oraz angielskim. Wyniki przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Raporty dla infliksymabu opublikowane na stronach agencji (stan z 19.07.2018 r.).

Organizacja, rok	Metodyka	Wnioski
NICE, 2010*	Zidentyfikowano i włączono dwa badania przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży. Jedno, 12-tyg. badanie dotyczyło indukcji (n = 21), a drugie, 54-tyg. - leczenia podtrzymującego (n = 103). Oba badania dotyczyły zarejestrowanej dawki i w żadnym nie było ramienia placebo. Raportowanie wyników oparte było na wartości PCDAI.	Prezentowane wyniki sugerują, że zarówno CDAI, jak i PCDAI uległy zmniejszeniu, a odpowiedź poprawiła się w przypadku leczenia infliksymabem. W badaniu indukcyjnym infliksymab w dawce 5 mg/kg był związany z 13% medianą poprawy PCDAI w stosunku do wartości wyjściowej po 12 tygodniach. Dla grup otrzymujących infliksymab w dawce 1 mg/kg i 10 mg/kg mediana poprawy wynosiła odpowiednio 27% i 40%. W przypadku schematu leczenia podtrzymującego infliksymabem 27-punktową poprawę PCDAI odnotowano w 54. tygodniu dla ramion leczenia łącznie.
HAS, 2009**	Uwzględniono badanie REACH, badanie Grupy Frankofońskiej (Ruemmele 2009) oraz 3 badania obserwacyjne. Nie zidentyfikowano badań kontrolowanych placebo.	W badaniu REACH odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 10. tyg. wynosił 88,4% (90/112; pierwszorzędkowy p.k.). W 54. tygodniu: - odpowiedź kliniczną uzyskano u 63,5% (33/52) pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące infliksymabem co 8 tygodni i u 33,3% (17/51) pacjentów otrzymujących infliksymab co 12 tygodni (p < 0,002), - remisję kliniczną uzyskano w 55,8% (29/52) pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące infliksymabem co 8 tygodni i u 23,5% (12/51) pacjentów otrzymujących infliksymab co 12 tygodni (p < 0,001).

Organizacja, rok	Metodyka	Wnioski
		<p>W badaniu Grupy Frankofońskiej w 10 tygodniu 85% pacjentów (34/40) było w remisji klinicznej. Dziewięciu spośród 40 pacjentów biorących udział w badaniu nie wzięło udziału w fazie leczenia podtrzymującego: sześciu z nich nie było w remisji klinicznej przed 10. tyg., a trzech zaprzestało leczenia z powodu aktywnej choroby nie kontrolowanej przez infliksymab w dawce 5 mg/kg dozwolonej w protokole.</p> <p>W grupie, która otrzymywała leczenie podtrzymujące co 8 tygodni, 15/18 pacjentów było w remisji klinicznej przed 60. tyg. w porównaniu z 8/13 pacjentami w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące w formie doraźnej w przypadku nawrotu.</p> <p>Tole rancja preparatu Remicade u dzieci była podobna do obserwowanej u dorosłych. Reakcje związane z infuzją i zakażenia były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi: w badaniu REACH 17% pacjentów miało reakcję na wlew, a 54% miało zakażenie, w tym 8% przypadków ciężkiej infekcji wymagającej antybiotyków.</p>
SMC/NHS, 2008***	Zidentyfikowano jedno randomizowane, otwarte badanie bez grupy kontrolnej wśród dzieci i młodzieży od 6 do 17 lat z umiarkowaną-ciężką i czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, potwierdzoną endoskopią i biopsją (REACH).	<p>Remisję kliniczną obserwowano u 66/112 pacjentów (59%, 95% CI: 50% do 68%) w 10. tygodniu. Odsetek odpowiedzi i remisji po 54. tygodniach w grupie IFX co 8 tyg. był istotnie wyższy niż u pacjentów z grupy IFX co 12 tyg.: 63% (33/52) i 56% (29/52) wobec 33% (17/51) i 23% (12/51). Dwukrotnie więcej pacjentów otrzymujących infliksymab co 12 tygodni musiało zmienić terapię i otrzymać zwiększoną dawkę lub krótszą przerwę w dawkowaniu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi infliksymab co 8 tygodni (25/51 [49%] vs 10/52 [19%]).</p> <p>Piętnastu spośród 36 (42%) pacjentów przyjmujących kortykosteroidy na początku leczenia przerwało ich stosowanie w 10. tyg. (odpowiednio 12/24 i 3/12 pacjentów w grupach co 8 tygodni i co 12 tygodni). W 54. tygodniu 10/12 w grupie IFX co 8 tyg. i 5/9 w grupie IFX co 12 tyg. przerwało stosowanie kortykosteroidów. U pacjentów z co najmniej rocznym opóźnieniem w wieku kostnym na początku badania, odnotowano znaczną poprawę wartości z-score w 30. i 54. tyg. Jakość życia związana ze zdrowiem (mierzona za pomocą IMPACT III i oceniona przez 76 pacjentów) uległa znacznej poprawie w stos. do wartości początkowej w 30. i 54. tyg.</p> <p>Brak danych porównawczych dotyczących bezpieczeństwa dla infliksymabu we wskazanym wskazaniu. W kluczowym badaniu ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8/53 (15%)</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Wnioski
		<p>pacjentów leczonych infliksymabem co 8 tygodni i 7/50 (14%) pacjentów otrzymujących infliksymab co 12 tygodni. Najczęstsze poważne zdarzenia niepożądane dotyczyły układu żołądkowo-jelitowego.</p> <p>Zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów, którzy otrzymywali infliksymab co 8 tygodni w porównaniu z IFX co 12 tyg. (39/53 [74%] i 19/50 [38%]), podczas gdy poważne zakażenia zgłaszano dla 3/53 (5,7%) pacjentów w z grupy IFX co 8 tygodni i 4/50 (8,0%) z grupy co 12 tygodni. Zgłoszono trzy przypadki zapalenia płuc (jeden poważny) i dwa przypadki półpaśca; nie było doniesień o gruźlicy.</p> <p>Reakcje związane z infuzją wystąpiły z podobną częstością: 9/53 (17%) vs 9/50 (18%) odpowiednio dla IFX co 8 i o 12 tyg.</p>

* Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. Technology appraisal guidance. Published: 19 May 2010 nice.org.uk/guidance/ta187.

** Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion. REMICADE. 04 March 2009.

*** Scottish Medicines Consortium. Infliximab 100 mg powder for concentrate for solution for infusion, (Remicade®) No. (448/08). 11 February 2008.

3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 3 kontrolowane badania kliniczne i 1 badanie obserwacyjne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 5. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Akronim badania REACH</p> <p>Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez Centocor Inc., Malvern, Pennsylvania.</p>	<p>Badanie której fazy:</p> <p>Badanie randomizowane, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe.</p> <p>Interwencja</p> <p>IFX podawany dożylnie w terapii podtrzymującej w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.</p> <p>Comparator</p> <p>IFX podawany dożylnie w terapii podtrzymującej w dawce 5 mg/kg m.c. co 12 tygodni.</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>54 tygodnie.</p> <p>Hipoteza</p> <p>B.d. (brak danych)</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 6 do 17 lat. • Wynik w FCDAI >30. • Diagnostyka CHC potwierdzona endoskopowo w biopsji min. 3 miesiące przed skieraniem. • Leczenie immunomodulatorami (AZA, 6-MP lub MTX) min. 8 tygodni przed włączeniem do badania, w tym stabilną dawką na 2 tyg. przed włączeniem. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie kortykosteroidów doodbytniczo lub pozajelitowo (chyba że pierwotne co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania). 	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź FCDAI • Remisja FCDAI • Zmiana wartości FCDAI • Zmiana wartości WPACT III • Redukcja dawki kortykosteroidów

Badańcze	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Ważniejsze przyjmowanie i nifitymabulubinnego leku z grupy inhibitorów THFα. Liczba pacjentów N = (ITT) 112 IFX 5 mg/kg m.a. Q8W: n= 52 IFX 5 mg/kg m.a. Q12W: n= 51 	
<p>Akronim badania: Kierkuś 2012a</p> <p>Źródło finansowania: B.d.</p>	<p>Badańcze której fazy: Badańcze obserwacyjne bez grupy kontrolnej.</p> <p>Intervencja</p> <p>IFX w terapii indukującej 5 mg/kg m.a. podawany w 0., 2., 6. tygodniu.</p> <p>Comparator</p> <p>Brak.</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>10 tygodni.</p> <p>Hipoteza</p> <p>B.d.</p>	<p>Źyteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej postaci CHLC, które otrzymały IFX. • Diagnostyka potwierdzona endoskopowo i w drodze biopsji. • Pacjenci byli kwalifikowani do terapii biologicznej na podstawie wartości ICDAI > 30 i braku odpowiedzi na konwencjonalną terapię obejmującą leczenie steroidami i immunomodulatorami. <p>Źyteria wykluczenia</p> <p>B.d.</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>N = (ITT) 66</p> <p>IFX 5 mg/kg m.a.: n= 66</p>	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość ICDAI • Pełna remisja ICDAI • Odpowiedź ICDAI • Częściowa odpowiedź ICDAI • SES-CD <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fytki krwi • BM • Wartość CRP
<p>Akronim badania: Kierkuś 2012b</p> <p>Źródło finansowania: B.d.</p>	<p>Badańcze której fazy: Badańcze obserwacyjne bez grupy kontrolnej.</p> <p>Intervencja</p> <p>IFX w terapii podtrzymującej (5 mg/kg m.a. co 8 tyg.).</p> <p>Comparator</p> <p>Brak.</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>50 tygodni.</p> <p>Hipoteza</p> <p>B.d.</p>	<p>Źyteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej postaci CHLC, które otrzymały IFX. • Diagnostyka potwierdzona endoskopowo i w drodze biopsji. • Pacjenci byli kwalifikowani do terapii biologicznej na podstawie wartości ICDAI > 30 i braku odpowiedzi na konwencjonalną terapię obejmującą leczenie steroidami i immunomodulatorami. <p>Źyteria wykluczenia</p> <p>B.d.</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>N = (ITT) 33</p> <p>IFX 5 mg/kg m.a. Q8W: n= 33</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wartość ICDAI • Masa ciała • BM • SES-CD • Fytki krwi • Hemoglobina • CRP • Odstek remisji
<p>Akronim badania: CIMT</p> <p>Źródło finansowania: B.d.</p>	<p>Badańcze której fazy: Badańcze randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, równoległe.</p> <p>Intervencja</p> <p>Początkowo terapia indukcyjna 5 mg/kg m.a. w tygodniu 0., 2., 6., a następnie IFX w terapii podtrzymującej (5 mg/kg co 8 tyg.) z AZA 1,5-3 mg/kg m.a. na dobę lub MTX 10-25 mg/tydz.</p> <p>Comparator</p>	<p>Źyteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci między 7. a 17. r.ż. z CHLC, potwierdzoną endoskopowo lub biopsją. • Nasilenie choroby od umiarkowanego do ciężkiego (ICDAI > 30). • Brak odpowiedzi na ważniejszą terapię farmakologiczną niż biologiczna. • Obezwładnienie przetoki nie powodujące eliminacji z badania. <p>Źyteria wykluczenia</p>	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość ICDAI po roku terapii podtrzymującej <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość SES-CD • BM • Hemoglobina • CRP

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Początkowo terapia indukcyjna 5 mg/kg m.a. w tygodniu 0., 2., 6., a następnie IFX w terapii podtrzymującej (5 mg/kg do 8 tyg.) z AZA 1,5-3 mg/kg m.a. na dobę lub MTX 10-25 mg/tydz. bez kontynuacji immunosupresji po 26. tygodniu.</p> <p>Czas obserwacji 54 tygodnie.</p> <p>Hipoteza: Nierównowaga.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowane zażalenie różnymi drobnoustrojami, np. <i>C.difficile</i>. • Alergiacze zapalenie jelita grubego. • Pacjenci, którzy otrzymywali leki biologiczne w ciągu 8 tygodni przed badaniem lub w jego trakcie. <p>Liczba pacjentów N = (ITT) 99 IFX 5 mg/kg m.a. QSW z kontynuacją immunosupresji: n = 45 IFX 5 mg/kg m.a. QSW bez kontynuacji immunosupresji po 26. tyg.: n = 54</p>	
<p>Akronim badania Ruemmele 2009</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Leki zapewnione zostały przez Satering Hough, France.</p> <p>Analiza danych oraz tworzenie artykułu odbywało się niezależnie przez badaczy z Ferring Group of Pediatric Gastroenterologists bez zaangażowania ze strony reprezentantów Satering Hough.</p>	<p>Badanie której fazy:</p> <p>Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, równoległe.</p> <p>Interwencja</p> <p>Początkowo terapia indukcyjna 5 mg/kg m.a. w tygodniu 0., 2., 6., a następnie IFX 5 mg/kg do 2 miesięcy.</p> <p>Porównanie</p> <p>Początkowo terapia indukcyjna 5 mg/kg m.a. w tygodniu 0., 2., 6., a następnie IFX domięśnie.</p> <p>Czas obserwacji 60 tygodni.</p> <p>Hipoteza: Nierównowaga.</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniej nie oporność na pełną terapię immunosupresyjną. • Bagnosa CHC na minimum 6 miesięcy przed włączeniem do badania przy użyciu kryteriów zdefiniowanych przez Gower-Rousselle i zaklasyfikowanych według kryteriów Montrealskich. • Diagnoza musiła się opierać na badaniu endoskopowym, histologicznym i radiologicznym lub MRI. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci wcześniej leżący IFX lub innymi inhibitorami THFα. • Zażalenie HBV i HIV. • Pacjenci ciężarnej. <p>Liczba pacjentów N = (ITT) 40 IFX 5 mg/kg m.a. QSW: n = 18 IFX podawany domięśnie: n = 13</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indeks HB • ESR • CRP • Redukcja dawki kortykosteroidów

3.5 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości danych wg skali opisowej Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych, przeprowadzono dla uwzględnionych w analizie badań prospektywnych: CIMIT, REACH i Ruemmele 2009 (badania randomizowane ocenione przy użyciu skali Cochrane) oraz Kierkuś 2012 (badanie obserwacyjne ocenione w skali NICE).

Wszystkie trzy badania randomizowane oceniono jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędów systematycznych. W przypadku badania CIMIT obniżenie oceny wynikało z braku zaślepienia, a także niewłaściwej metody randomizacji: randomizację przeprowadzono przy użyciu kolejno numerowanych kopert, co budzi obawy o skuteczność i ukrycie kodu takiej randomizacji. Ponadto, w badaniu nie zidentyfikowano danych dotyczących zaślepienia oceny efektów. W przypadku badania REACH obniżenie oceny było skutkiem braku zaślepienia badania oraz niekompletnych danych zaadresowanych. Podobnie jak w przypadku badania CIMIT nie zidentyfikowano informacji na temat zaślepienia oceny

efektów. W badaniu Ruemmele 2009 jedynym powodem obniżenia oceny był brak zaślepienia. Mimo niskich ocen w skali Cochrane należy mieć na uwadze, że badania przeprowadzane były w specyficznej, pediatrycznej populacji i mimo opisanie ich jako randomizowane, w każdym grupę kontrolną stanowi inny schemat dawkowania infliksymabu.

Obserwacyjne badanie jednoramienne Kierkuś 2012 uzyskało 5 punktów w 8-punktowej skali NICE. Obniżenie punktacji nastąpiło ze względu na to, iż badanie przeprowadzono wyłącznie w jednym ośrodku, nie pojawia się w nim informacja, iż pacjentów włączano kolejno oraz nie przedstawiono wyników dla podgrup pacjentów wydzielonych ze względu na parametry demograficzne i kliniczne.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pediatrycznej (zgodnie z wytycznymi ECCO/ESPGHAN, NICE oraz BSPGHAN [APD Inflectra]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest zmiana wartości PCDAI w stosunku do wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów osiagających odpowiedź lub remisję wg kryteriów PCDAI - ten punkt pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta, a także lekarza. Wybór takich punktów końcowych w opinii analityków jest zasadny i wynika z wytycznych klinicznych oraz z Analizy Problemu Decyzyjnego.

W analizie pod uwagę wzięto 3 randomizowane badania kliniczne, jednak ze względu na niezgodność grup kontrolnych z kryteriami włączenia do niniejszej analizy, uwzględniono wyłącznie dane dla jednej z grup, co zdeteminowało deskryptywny charakter analizy. Dodatkowo uwzględniono 1 badanie obserwacyjne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, a w rozdziale dotyczącym analizy efektywności praktycznej podsumowano dane pochodzące z analiz retrospektywnych. Włączone badania, mimo różnej konstrukcji, wiążą spójność z wnioskowanym wskazaniem, a także relatywna spójność w zakresie analizowanych miar efektywności i bezpieczeństwa.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako umiarkowaną. Populację we włączonych do analizy opracowaniach można określić jako zgodną z wnioskowanym wskazaniem, jednak fakt uwzględnienia badań o różnej konstrukcji, tj. randomizowanych oraz obserwacyjnych, a także brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej obniżają spójność.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia infliksymabem w pediatrycznej populacji z Chorobą Leśniowskiego-Crohna [REDACTED]. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych, w tym definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

W przypadku, gdy w badaniu wyodrębniono dane dla różnych dawek lub schematów podawania infliksymabu, analizowano wyłącznie dane dotyczące dawki zarejestrowanej, tj. 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji w przypadku indukcji, oraz 5 mg/kg m.c. w odstępach co 8 tygodni w przypadku terapii podtrzymującej.

- W przypadku badania CIMIT uwzględniono wyłącznie dane dla grupy stosującej IFX 5 mg/kg Q8W w skojarzeniu z immunomodulatorem (tj. azatiopryną 1,5-3 mg/kg/dobę lub metotreksatem 10-25 mg/tydz.) przez cały okres badania.[†]
- W przypadku badania REACH uwzględniono wyłącznie grupę stosującą IFX w standardowej dawce 5 mg/kg Q8W.
- W przypadku badania Ruemmele 2009 uwzględniono wyłącznie grupę stosującą IFX w ramach stałego schematu 5 mg/kg w odstępach co 2 miesiące.[‡]

4.1 Skuteczność leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania efektywności klinicznej leczenia infliksymabem.

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź wg kryteriów PCDA I;
- odsetek pacjentów uzyskujących remisję wg kryteriów PCDA I;
- zmiana wartości PCDA I w stosunku do wartości początkowej;
- zmiana wartości CRP w stosunku do wartości początkowej;
- zmiana wartości BMI w stosunku do wartości początkowej;
- zmiana wartości masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
- zmiana wartości SES-CD w stosunku do wartości początkowej;

[†] Grupę, w której immunomodulatory wycofano po 26. tygodniu terapii uznano za niezgodną z charakterystyką produktu leczniczego, w myśl której terapię infliksymabem należy prowadzić w skojarzeniu ze standardowym leczeniem.

[‡] Grupę, w której wlewy IFX powtarzano tylko wtedy, gdy pacjent wykazywał oznaki nawrotu (HBI \geq 5, niepełne zamknięcie przetoki lub ponowne otwarcie przetoki) uznano za niezgodną z charakterystyką produktu leczniczego, w której zaleca się stosowanie leku w stałych odstępach co 8 tyg. niezależnie od statusu choroby.

- zmiana wartości HbI w stosunku do wartości początkowej;
- zmiana wartości w kwestionariuszu IMPACT III w stosunku do wartości początkowej;
- redukcja dawki kortykosteroidów w stosunku do dawki wyjściowej.

Analizowano dane dla wszystkich punktów czasowych, w których oceniano skuteczność leczenia.

Nie raportowano danych, jeśli wynik był podany tylko w postaci łącznej, dla obu analizowanych grup. W przypadku badań, w których część pacjentów miało przetoki okołoodbytowe, gdy było to możliwe, przedstawiano wyniki w dwóch wariantach - dla całej grupy oraz dla podgrupy bez przetok.

4.1.1 Zmienne binarne

Odpowiedź kliniczną we włączonych badaniach definiowano jako redukcja wartości osiągniętej w skali PCDAI o $\geq 12,5$ punktów lub końcowa wartość PCDAI wynosząca ≤ 30 punktów.

Remisję kliniczną w większości włączonych badań zdefiniowano jako końcową wartość PCDAI wynoszącą < 10 punktów. Wyjątkiem jest badanie Ruemmele 2009, w którym zamiast skali PCDAI, w celu oceny stopnia natężenia choroby używano skali Harvey-Bradshaw index i w którym remisję zdefiniowano jako wynik w ww. skali < 5 punktów.

W badaniu Kierkuś 2012 odpowiedź kliniczną w 10. tygodniu badania, tj. po zakończeniu fazy indukcji zaobserwowano u 72,7% pacjentów, natomiast w badaniach CIMIT i REACH odpowiednio 84,8% i 88,4%. W badaniu REACH odsetki odpowiedzi wyniosły odpowiednio 73,1% i 63,5% w 30. i 54. tygodniu analizy. Remisję kliniczną w 10. tygodniu analizy osiągnęło odpowiednio 66,7%, 92,6% i 33,3% pacjentów w badaniach CIMIT, Ruemmele 2009 i Kierkuś 2012 (w przypadku badania Ruemmele 2009 wynik dotyczy podgrupy pacjentów bez przetok okołoodbytnicznych), w 30. tygodniu remisję odnotowano u 59,6% pacjentów w badaniu REACH, a w 50-60. tygodniu, tj. na koniec fazy podtrzymania - u odpowiednio 55,8%, 83,3% i 71,9% pacjentów w badaniach REACH (54. tydz.), Ruemmele 2009 (60. tydz.) i Kierkuś 2012 (50. tydz.).

Wyniki przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Ocena skuteczności leczenia - zmienne binarne.

Punkt końcowy	Moment pomiaru	Inflixymab 5 mg/kg m.o. co 8 tygodni			
		REACH n/N (%)	CIMIT n/N (%)	Ruemmele 2009 n/N (%)	Kierkuś 2012 n/N (%)
Odpowiedź kliniczna	10. tydz.	99/112 (88,4)	84/99 (84,8)	b.d.	48/66 (72,7) [†]
	30. tydz.	38/52 (73,1)	b.d.	b.d.	b.d.
	54. tydz.	33/52 (63,5)	b.d.	b.d.	b.d.
Remisja kliniczna	10. tydz.	b.d.	30/45 (66,7)	34/40 (85,0) i 25/27 (92,6) ^{††}	22/66 (33,3) [†]
	30. tydz.	31/52 (59,6)	b.d.	b.d.	b.d.
	54. tydz.	29/52 (55,8)	b.d.	15/18 (83,3) ^{†††}	23/32 ^{†††} (71,9) ^{†††}

m.o. - masa ciała; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w grupie; b.d. - brak danych.

^ wyliczone z wartości procentowej; ^^ w subpopulacji bez przetok; *** w badaniu Ruemmele 2009 wyniki raportowe dla 60. tygodnia analizy; ^ dane z publikacji Kierkuś 2012a; ^^ wartość H wyliczona na podstawie wartości ni odsetka raportowych w publikacji Kierkuś 2012b, jednak z publikacji wynika, że do analizy włączono 33 pacjentów; **** dane dla 50. tygodnia obserwacji; * w badaniu Ruemmele 2009 remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik wskaźnika HBI (Harvey-Bradshaw index) < 5.

4.1.2 Zmienne ciągłe

Pod względem wszystkich ciągłych punktów końcowych zidentyfikowanych w uwzględnionych badaniach i nadających się do ekstrakcji (tj. przedstawionych oddzielnie dla analizowanych grup w przypadku badań kontrolowanych oraz takich, w przypadku których możliwe było obliczenie zmiany wartości w stosunku do wartości wyjściowej) odnotowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych. Poprawa dotyczyła wszystkich punktów czasowych, tj. 10. tygodnia (po indukcji), 30. tygodnia (wyłącznie ocena wartości kwestionariusza IMPACT III w badaniu REACH) oraz 50.-60. tygodnia (koniec fazy podtrzymania; REACH: 54. tydz., Ruemmele 2009: 60. tydz. i Kierkuś 2012: 50. tydz.). Ze względu na konieczność przeprowadzania własnych obliczeń wartości zmiany oraz odczytywania części danych z wykresów, nie było możliwe przedstawienie parametrów zmienności. Poprawę odnotowano zarówno w przypadku parametrów laboratoryjnych (wartość ESR, CRP, poziom hemoglobiny), klinicznych (wartość BMI), endoskopowych (wartość SES-CD), ocen stopnia ciężkości choroby (PCDAI, HBI), oceny jakości życia (formularz IMPACT III), a także konieczności prowadzenia jednoczesnej terapii kortykosteroidami.

Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Ocena skuteczności leczenia - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Moment pomiaru	Inflixymab 5 mg/kg m.o. co 8 tygodni			
		REACH średnia	CIAT średnia	Ruemmele 2009 średnia	Kierkuś 2012 średnia
Średni spadek (poprawa) wartości PCDAI w stosunku do wartości wyjściowej (punkty)	10. tydz.	-31,3	-36,8	bd.	-37,5 ^{***}
	54. tydz.	bd.	-40,7	bd.	-7,5 ^{***}
Średni wzrost (poprawa) wartości IMPACT III w stosunku do wartości wyjściowej (punkty)	30. tydz.	24,7	bd.	bd.	bd.
	54. tydz.	26,5	bd.	bd.	bd.
Średni spadek (poprawa) zużycia kortykosteroidów w stosunku do wartości wyjściowej (%)	10. tydz.	bd.	bd.	-96,7 [*]	bd.
Średni wzrost (poprawa) wartości BMI (punkty)	10. tydz.	bd.	1,6	bd.	0,5 [*]
	54. tydz.	bd.	1,8	bd.	1,0 ^{***#}
Średni spadek (poprawa) wartości CRP (mg/l)	10. tydz.	bd.	-2,1	-23,0 [*]	-1,3 ^{***^}
	54. tydz.	bd.	-2,4	26,9 ^{**}	0,5
Średni wzrost (poprawa) poziomu hemoglobiny (g/dl)	10. tydz.	bd.	0,7	bd.	bd.
	54. tydz.	bd.	1,2	bd.	1,0
Średni spadek (poprawa) wartości SES-CD (punkty)	10. tydz.	bd.	-13,91	bd.	-10,5 [*]
	54. tydz.	bd.	-13,04	bd.	-0,5 ^{***}
Średni spadek (poprawa) wartości ESR (mm)	10. tydz.	bd.	bd.	-21,2 [*]	bd.
	54. tydz.	bd.	bd.	24,7 ^{**}	bd.
Średni spadek (poprawa) wartości HBI (punkty)	10. tydz.	bd.	bd.	-5,6	bd.
	54. tydz.	bd.	bd.	6,2 ^{**}	bd.

m.a. - masa ciała; ICDAI - pediatryczny indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (Pediatric Crohn Disease Activity Index); CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); BMI - indeks masy ciała (ang. Body Mass Index); SES-CD - krótka ocena endoskopowa wdrobie Leśniowskiego-Crohna (Short Endoscopy Score - Crohn Disease); ESR - szybkość sedimentacji erytrocytów, odczyn Bernackiego, OB (ang. Erythrocyte Sedimentation Rate); HBI - Harvey-Bradshaw Index; b.d. - brak danych. ^ wartość odczytana z wykresu przy użyciu oprogramowania WebPlotDigitizer; ** w badaniu Ruemmele 2009 wyniki s raportowano dla 60. tygodnia analizy; *** dane pochodzą z publikacji Kierkuś 2012a i starowią wyniki na zakończenie fazy indukacji dla wszystkich pacjentów poddanych temu etapu terapii; w publikacji Kierkuś 2012b znajdują się odmiennie dane dla 10. tygodnia analizy - wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż w publikacji Kierkuś 2012b uwzględniono wyłącznie dane dla pacjentów włączonych do badania z zakresu leczenia podtrzymującego - dane te stanowią wartości wyjściowe w tej publikacji; ^ wynik przedstawiony w formie mediany; *** dane dla 50. tygodnia obserwacji; należy mieć na uwadze, że w przypadku danych z tego momentu pomiaru jest to najniższą wartością wyjściową jest wartość z 10. tygodnia końcowej analizy, tj. po zakończeniu fazy indukacji, dla pacjentów uwzględnionych w analizie dot. terapii podtrzymujących; * w publikacji pojawia się niezgodność wartości pomiędzy danymi przedstawionymi w tabeli 1a tymi przedstawionymi w opisowej części wyników; gdzie różnica po przekierowaniu wynosi 0,5 na potrzeby analizy przyjęto wartość tabelaryczną, która wydaje się bardziej wiarygodna i prawdopodobna; ** w tekście pojawiają się dwie różne wartości dla 54. tygodnia: 5,56 vs 5,33, przyjęto założenie konserwatywne, tj. wyższą wartość, wskazującą na mniejszą poprawę.

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia infliksymabem.

Bezpieczeństwo terapii analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek infekcje;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje;
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu podania wlewu.

Przyjmowano dane z ostatniej wizyty kontrolnej, tj. w przypadku badania CIMIT i REACH - z 54. tygodnia analizy, w przypadku badania Ruemmele 2009 - z 60. tygodnia analizy, a w przypadku badania obserwacyjnego Kierkuś 2012 - z 50. tygodnia analizy.

Zakres odsetków pacjentów, którzy doświadczyli jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy był dość szeroki i wynosił od 8,9% do 96,2%, jednak zdecydowana większość zdarzeń miała charakter łagodny i umiarkowany - w badaniu REACH tylko u 15% pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane sklasyfikowane jako poważne. W przypadku pozostałych badań nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały rzadko. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane miały charakter infekcyjny lub, rzadziej, reakcji w miejscu podania wlewu.

Wyniki przedstawiono w

Tab. 8.

Tab. 8 . Analiza danych z zakresu bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Inflixymab 5 mg/kg m.o. do 8 tygodni			
	CIAAT n/N (%)	REACI n/N (%)	Rummede 2009 n/N (%)	Merksis 2012 n/N (%) [^]
Zdarzenia niepożądane ogółem	4/45 (8,9)	51/53 (96,2)	13/40 (32,5) ^{**}	21/66 (31,2)
Poważne zdarzenia niepożądane	b.d. ⁵	8/53 (15,1)	b.d.	0/66
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	b.d.	b.d.	b.d.	11/66 (16,7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 ⁶ /45 (8,9)	2/53 (3,8)	0/18	0/66
Infekcje	2 ^{***} /45 (4,4)	39/53 (73,6)	15/40 (37,5)	15/66 (22,7)
Poważne infekcje	0/45	3/53 (5,7)	0/18	0/66
Reakcje w miejscu podania	0/45	9/53 (17,0) [^]	b.d.	3/66 (4,5)

m.o. - masa ciała; n- liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich pacjentów w grupie; b.d. - brak danych.

[^] Reakcja na infuzję została zdefiniowana jako jakiegokolwiek niepożądane doświadczenie, które miało miejsce w trakcie lub 1 godzinę po infuzji; ^{**} Dane łączne dla obu grup badanych, nie zidentyfikowano danych wyłączone dla analizowanej grupy; [^] Raportowe wyłączenie danych dla 10-tygodniowej fazy indukacji, w przypadku fazy podtrzymania, w publikacji Merksis 2012b pojawiła się jedynie informacja, iż podczas trwania badania nie stwierdzono zgonów, nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym, zapalenia nerwu wzrokowego ani drgańek; nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii; ^{***} suma raportowanych wartości dla ospicy zakażenia wirusem EBV; ⁴ wartość dla fazy indukacji; ⁵ zaobserwowano 5 poważnych zdarzeń niepożądanych, w całej populacji; nie raportowano liczby zdarzeń z podziałem na grupy.

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 Otwarta faza przedłużona badania REACH

5.2 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. Zaraportowane liczby przypadków dotyczą populacji ogólnej w różnym wieku. Udział procentowy dzieci wśród wszystkich zgłoszonych przypadków wynosił 1% dla przedziału od 2 do 11 lat (łącznie 1304 zgłoszeń), 3% w grupie 12-17 lat (4117 zgłoszeń).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.07.2018) [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

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby układu rozrodczego i piersi	1411
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	15956
Choroby skóry i tkanki podskórnej	18131
Zaburzenia społeczne	576
Procedury chirurgiczne i medyczne	7911
Choroby naczyniowe	9670
ŁĄCZNIE	135023

5.3 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 narządowych wg MedDRA oraz kategorie wiekowe.

Zestawienie przedstawiono w Tab. 3

Tab. 3. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.07.2018) [adreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Grupa wiekowa	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	0-1 miesiąc	1
	3-11 lat	1
	12-17 lat	1
Choroby serca	3-11 lat	4
	12-17 lat	2
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0-1 miesiąc	1
Choroby ucha i błędnika	0-1 miesiąc	1
Choroby endokrynologiczne	12-17 lat	1
Choroby oka	12-17 lat	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 miesiące - 2 lata	1
	3-11 lat	6
	12-17 lat	10
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2 miesiące - 2 lata	1
	3-11 lat	3
	12-17 lat	11
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0-1 miesiąc	1

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Grupa wiekowa	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu odpornościowego	3-11 lat	5
	12-17 lat	3
Infekcje i choroby pasożytnicze	3-11 lat	2
	12-17 lat	7
Urazy, zatrucia i powiktania po zabiegach	3-11 lat	3
	12-17 lat	3
Odchylenia w parametrach badań	3-11 lat	3
	12-17 lat	3
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne j	12-17 lat	3
Choroby układu nerwowego	12-17 lat	4
Kwestie związane z produktem	12-17 lat	1
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	3-11 lat	3
	12-17 lat	9
Choroby skóry i tkanki podskórnej	3-11 lat	3
	12-17 lat	16
Choroby naczyniowe	2 miesiące - 2 lata	1
	3-11 lat	2
	12-17 lat	4
ŁĄCZNIE		122

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Poniżej przedstawiono dane dotyczące opracowań z zakresu efektywności praktycznej.

Zidentyfikowane opracowania podsumowano w Tab. 9.

Tab. 9. Opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

Tytuł	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Szymańska ZD16 (b.d. na temat finansowania badania, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów)</p>	<p>Cel Porównanie danych dotyczące tej kwestii są ograniczone, szczególnie w populacji pediatrycznej, celem tego badania była ocena wpływu terapii indukcyjnej za pomocą IFX na głęboką remisję mikroskopową u dzieci i młodzieży z CHLC. Źródło danych opracowania Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Żywienia, Instytut Zdrowia Dziecka. Przedmiot czasu objęty badaniem 2005-2013.</p>	<p>Populacja W badaniu wzięło udział 56 dzieci (32 chłopcy i 24 dziewczynki) w wieku $13,0 \pm 9,3$ roku z umiarkowaną do ciężkiej czynnej CHLC zdiagnozowaną w średnim wieku $5,5 \pm 0,88$ roku. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leżeni standardową terapią. Intencjonalna Indukcja i infliksymabem. Metodyka Przeprowadzono retrospektywną analizę pacjentów z CHLC. Kolonoskopia i gastroskopia z pobieraniem próbek zostały wykonane u wszystkich pacjentów przed leżeniem i po trzech wstrzyknięciach IFX. Aktywność kliniczną choroby oceniono za pomocą pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (PCDAI), a aktywność endoskopową oceniono za pomocą prostego obrazu endoskopowego (SES-CD). Zmiany histologiczne oceniono za pomocą skali numeracyjnej.</p>	<p>Wyniki Trzydziestu dziewięciu (69,6%) pacjentów osiągnęło remisję kliniczną (PCDAI ≤ 10). Porównując dane na początku badania i w 10. tygodniu zaobserwowano znaczny spadek mediany PCDAI oraz wyniku SES-CD między kolonoskopiami początkową i kontrolną. Donoszono również o zmniejszeniu wyniku wskaźnika histologicznego. Różnica nie była statystycznie istotna ($p = 0,63$). Trzech (5,4%) pacjentów miało wyniki zerowe w kontrolnym badaniu histologicznym. Korelację stwierdzono jedynie między wynikiem histologicznym a wynikiem SES-CD. Remisja kliniczna korelowała bardziej z gojeniem błony śluzowej wyznaczonym przez spadek wyniku SES-CD niż ze zmianami mikroskopowymi. Wnioski Terapia biologiczna za pomocą infliksymabu umożliwia gojenie błony śluzowej u pacjentów pediatrycznych z CHLC, co nie oznacza wiąże się z histologicznymi objawami zahamowania stanu zapalnego. Gojenie błony śluzowej lepiej niż leczenie mikroskopowe koreluje z remisją kliniczną.</p>
<p>Szymańska ZD15 (b.d. na temat finansowania badania, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów)</p>	<p>Cel Określenie kumulatywnego profilu bezpieczeństwa terapii biologicznej za pomocą IFX i/lub ADA, do 8 lat, u polskich dzieci z umiarkowaną lub ciężką aktywną CHLC. Źródło danych opracowania Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Żywienia, Instytut Zdrowia Dziecka. Przedmiot czasu objęty badaniem 2005-2013.</p>	<p>Populacja 110 dzieci w wieku $13,0 \pm 9,3$ roku, z rozpoznaniem CD i leżonych IFX i/lub ADA. Intencjonalna Infliksymab. Adalimumab. Metodyka Przeprowadziliśmy retrospektywną analizę w okresie 8 lat między 2005 a 2013 rokiem. Dane dotyczące bezpieczeństwa dla wszystkich leżonych pacjentów zebrano przez cały okres leczenia i włączono do analizy bezpieczeństwa.</p>	<p>Wyniki Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leżeniem u pacjentów leżonych infliksymabem wynosiła 43 (64,17%). Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej zgłaszanymi były: niedokrwistość u 17 (20,23%) pacjentów leżonych IFX i łagodne zażalenie u 9 (10,7%) pacjentów leżonych IFX. Nie zgłaszało żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Wnioski Terapia biologiczna za pomocą infliksymabu i/lub adalimumabu jest na ogół dobrze tolerowana i bezpieczna oraz nie powoduje żadnych przypadków poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Kim 2011</p>	<p>Cel</p>	<p>Populacja</p>	<p>Wyniki Po 8 tygodniach udało się uzyskać remisję u trzech z 11 pacjentów</p>

<p>(podać informacje o braku wsparcia grantowego, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów)</p>	<p>Celem badania była ocena skuteczności schematu podawania infliksymabu "top-down" w leczeniu pediatrycznej choroby Leśniowskiego-Crohna i porównanie go z efektami leczenia "step-up". Źródło danych o pacjentach Samsung Medical Centeri Narodowy szpital uniwersytecki Chungnam w Korei Południowej. Przedział czasu objęty badaniem Marzec 2001 - sierpień 2008.</p>	<p>Wśród pacjentów pediatrycznych, u których zdiagnozowano ChLC i których obserwowano przez co najmniej 12 miesięcy, zidentyfikowano 29 pacjentów, którzy otrzymywali infliksymab w leczeniu konwersyjnej, opornej na terapię ChLC oraz ciężkiej aktywnej ChLC do indukcji remisji. Spośród 29 pacjentów, którzy otrzymali infliksymab, 11 przypadków o pomymach na leczenie konwersyjne zostało zaklasyfikowanych jako grupa "step-up"; a 18 przypadków, z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, zaklasyfikowano jako grupę "top-down". Intencjonalnie Infliksymab stosowany w schemacie „step-up”. Infliksymab stosowany w schemacie „top-down”. Metodyka Skuteczność leczenia oceniano na podstawie pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (PCDAI).</p>	<p>z grupy „step-up” i 16 z 18 pacjentów w grupie "top-down". Po 1 roku remisję utrzymało u 5 z 11 pacjentów oraz u 15 z 18 pacjentów, odpowiednio w grupach "step-up" i "top-down". Szybsze niealbuminowy wsurowy, szybkość sedymentacji erytrocytów, wyniki PCDAI i stan przetoki okołobdylkowej wskazują na znaczącą poprawę w grupie "top-down". Wnioski U pacjentów pediatrycznych ChLC strategia "top-down" dawała lepsze wyniki w porównaniu ze strategią "step-up" w celu wywołania i utrzymania remisji po 8 tygodniach i 1 roku po leczeniu.</p>
<p>De Bie 2011 (b.d. na temat finansowania badania, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów)</p>	<p>Cel Ocena długotrwałej skuteczności leczenia infliksymabem w pediatrycznej ChLC. Źródło danych o pacjentach Gastroenterology i pediatria na terenie Holandii. Przedział czasu objęty badaniem październik 1992 - listopad 2002.</p>	<p>Populacja Analizie poddano wszystkie dzieci chore na ChLC leczone IFX od 1992 roku przez gastroenterologów pediatrycznych w Holandii. Po pojawieniu się ogólnokrajowych wytycznych dotyczących wskazań i stosowania IFX u dzieci z opornością na leczenie ChLC, w 2002 r. zainicjowano badanie w celu kontroli leczenia IFX przez gastroenterologów pediatrycznych w Holandii. Pacjenci, którzy otrzymali IFX w okresie 1992-2002, byli retrospektywnie włączeni do bazy danych (n = 22). Pacjenci stosowali wcześniej konwersyjne leczenie. Intencjonalnie Infliksymab. Metodyka W tym obserwacyjnym, wielośrodkowym badaniu badano wszystkich pacjentów pediatrycznych ChLC w Holandii leczonych infliksymabem od października 1992 r. do listopada 2009 r. oraz z minimalną obserwacją trwającą 3 miesiące od rozpoczęcia stosowania infliksymabu.</p>	<p>Wyniki 152 pacjentów z ChLC [średnia wieku na początku podawania infliksymabu 15,0 lat (QR: 13,1-16,4)] otrzymało średnią liczbę infuzji infliksymabu 10,5 (QR: 6-21). Mediana okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia infliksymabem wynosiła 25 miesięcy (QR: 13-40). Analiza Kaplan-Meiera wykazała, że skumulowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na infliksymabu pacjentów, którzy początkowo wymagali podwójnych wlewków, wynosiło odpowiednio 13%, 40% i 50% po 1, 3 i 5 latach. 74 pacjentów (49%) wymagało dostosowania dawki, mediana czasu do każdej korekty wynosiła 6 miesięcy. Wnioski Czas trwania działania infliksymabu jest ograniczony, ponieważ 50% pacjentów leczonych podtrzymującym infliksymabem traci od powiedzenia terapeutycznego po 5 latach. Dostosowanie dawki po rozpoczęciu infliksymabu jest często konieczne, aby odzyskać korzyść terapeutyczną. Te doniesienia podkreślają potrzebę skutecznych, długoterminowych strategii leczenia pediatrycznej ChLC.</p>

* W grupie "step-up" doustnie kortykosteroidy (prednizolon, 1-2 mg/kg/dobę) zastosowano do terapii indukcyjnej. Mazałami (Pentasa, 50-80 mg/kg/dobę) lub azatiopryną (Imuran, 2-3 mg/kg/dobę) była stosowana w leczeniu podtrzymującym jako leczenie konwersyjne. Infliksymab (5 mg/kg) podawano w infuzji dożylną w tygodniach zerowym, drugim i szóstym, w połączeniu z dożylną azatiopryną, i powtarzano co 8 tygodni przez 10 kolejnych miesięcy. Grupa leczenia infliksymabem "top-down" nie była wcześniej leczona innymi lekami, takimi jak kortykosteroidy lub inne immunomodulatory.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu [REDAKTOWANE] choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Ze względu na charakter zidentyfikowanych doniesień, przeprowadzenie analiz statystycznych nie było możliwe, co zdeterminowało deskryptywny charakter analizy.

Do dnia 24.09.2018, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu 7 prac pełno tekstowych opisujących 4 kontrolowane próby kliniczne (trzy randomizowane i jedna bez randomizacji) oraz 7 prac pełno tekstowych opisujących 4 badania efektywności praktycznej, natomiast nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego.

Wszystkie trzy badania randomizowane oceniono jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego zgodnie z klasyfikacją Cochrane. Należy mieć jednak na uwadze, że badania przeprowadzane były w specyficznej, pediatrycznej populacji i mimo iż sklasyfikowano je jako randomizowane, w każdym grupę kontrolną stanowił inny schemat dawkowania infliksymabu. Obserwacyjne badanie jednoramienne Kierkuś 2012 uzyskało 5 punktów w 8-punktowej skali NICE.

W badaniu Kierkuś 2012 odpowiedź kliniczną w 10. tygodniu badania, tj. po zakończeniu fazy indukcji zaobserwowano u 72,7% pacjentów, natomiast w badaniach CIMIT i REACH odpowiednio 84,8% i 88,4%. W badaniu REACH odsetki odpowiedzi wyniosły odpowiednio 73,1% i 63,5% w 30. i 54. tygodniu analizy. Remisję kliniczną w 10. tygodniu analizy osiągnęło odpowiednio 66,7%, 92,6% i 33,3% pacjentów w badaniach CIMIT, Ruemmele 2009 i Kierkuś 2012 (w przypadku badania Ruemmele 2009 wynik dotyczy podgrupy pacjentów bez przetek okołoodbytniczych), w 30. tygodniu remisję odnotowano u 59,6% pacjentów w badaniu REACH, a w 50-60. tygodniu, tj. na koniec fazy podtrzymania - u odpowiednio 55,8%, 83,3% i 71,9% pacjentów w badaniach REACH (54. tydz.), Ruemmele 2009 (60. tydz.) i Kierkuś 2012 (50. tydz.).

Pod względem wszystkich ciągłych punktów końcowych zidentyfikowanych w uwzględnionych badaniach i nadających się do ekstrakcji (tj. przedstawionych oddzielnie dla analizowanych grup w przypadku badań kontrolowanych oraz takich, w przypadku których możliwe było obliczenie zmiany wartości w stosunku do wartości wyjściowej) odnotowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych. Poprawa dotyczyła wszystkich

punktów czasowych, tj. 10. tygodnia (po indukcji), 30. tygodnia (wyłącznie ocena wartości kwestionariusza IMPACT III w badaniu REACH) oraz 50.-60. tygodnia (koniec fazy podtrzymania; REACH: 54. tydz., Ruemmele 2009: 60. tydz. i Kierkuś 2012: 50. tydz.). Ze względu na konieczność przeprowadzania własnych obliczeń wartości zmiany oraz odczytywania części danych z wykresów, nie było możliwe przedstawienie parametrów zmienności. Poprawę odnotowano zarówno w przypadku parametrów laboratoryjnych (wartość ESR, CRP, poziom hemoglobiny), klinicznych (wartość BMI), endoskopowych (wartość SES-CD), ocen stopnia ciężkości choroby (PCDAI, HBI), oceny jakości życia (formularz IMPACT III), a także konieczności prowadzenia jednoczesnej terapii kortykosteroidami. Największy spadek PCDAI w 10. tygodniu badania zarejestrowano w badaniu Kierkuś 2012 (-37,5) a najmniejszy w badaniu REACH (-31,3). W badaniu REACH uwzględniono formularz IMPACT III, dotyczący jakości życia. W 30. tygodniu zanotowano średnio 24,7-punktowy wzrost względem wartości początkowej, a w 54. tygodniu wzrost wyniósł już 26,5. W jednym badaniu (Ruemmele 2009) odnotowano 96,7% spadek w ilości zażywanych kortykosteroidów w stosunku do wartości wyjściowej. Zmianę wartości BMI raportowano w dwóch badaniach: CIMIT i Kierkuś 2012. W pierwszym badaniu w 10. tygodniu osiągnięto średnio wzrost o 1,6 punktu, a w 50 tyg. o 1,8 punktu względem wartości początkowej. W pierwszej publikacji Kierkusia z 2012 roku średnią poprawę BMI określono na 0,5 punktu. Różnica między 50. tygodniem a 10. tygodniem w wartości przyrostu BMI wynosiła 1,0 punkt. W badaniu Ruemmele 2009 odnotowano spadek wartości CRP równy -28,0 mg/l. W badaniu CIMIT wskaźnik CRP w 10. tygodniu zmalał o 2,1 mg/l, a w badaniu Kierkuś 2012 - o 1,3 mg/l. Dla danych z 60. tygodnia w grupie badanej (Ruemmele 2009) spadek CRP wynosił 26,9 mg/l. W badaniu CIMIT wartość CRP w 54. tygodniu zmalała o 2,4 mg/l względem wartości początkowej, a w badaniu Kierkuś 2012 w 50. tygodniu - o 0,5 mg/l. Dane dla poziomu hemoglobiny w badaniu CIMIT wynosiły kolejno 0,7 g/dl i 1,2 g/dl dla 10. i 54. tygodnia. W badaniu Kierkuś 2012 dla 50. tygodnia nastąpił wzrost o 1,0 g/dl względem danych z 10. tygodnia. Wartość pomiarów endoskopowych przy użyciu SES-CD przedstawiono w badaniu Kierkuś 2012. Różnica między 10. tygodniem a wartościami wyjściowymi wynosiła -10,5 punktu. Różnica między 50. a 10. tygodniem zaś wyniosła 0,5 punktu. W 10. tygodniu w badaniu CIMIT spadek SES-CD w porównaniu do tygodnia 0. wynosił 13,9 punktu, a w 54. tygodniu - 13,4 punktu. Wartości ESR dla subpopulacji bez przetok podano w badaniu Ruemmele 2009. W 10. tygodniu wartość spadła o 21,2 mm, a w 60. tygodniu zmalała o dodatkowe 3,5 mm. Indeks HBI był oceniany w badaniu Ruemmele 2009. W 10. tygodniu spadek wynosił 5,6 punktów a w 60. tyg. - 6,2 punktów względem wartości wyjściowej.

Wyniki badań efektywności praktycznej korespondują z wynikami z powyższych analiz i są z nimi zgodne.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- Zidentyfikowano nieliczne kontrolowane badania kliniczne we wnioskowanej populacji. Ponadto, uwzględnione w tych badaniach grupy kontrolne były niezgodne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy, w związku z czym przedstawiono wyłącznie dane dla jednej z grup w każdym z tych badań, co zdeterminowało deskryptywny charakter analizy i uniemożliwiło przeprowadzenie jakichkolwiek

porównań lub metaanaliz. Brak badań kontrolowanych, które można byłoby włączyć do analizy jest pewnym ograniczeniem, ale jednocześnie nie dziwi w obliczu faktu, iż badania kliniczne w pediatrycznej chorobie Leśniowskiego-Crohna są trudne do przeprowadzenia, a wniosek dodatkowo dotyczy dość wąskiej grupy z powyższej populacji.

- Do analizy włączano także badania obserwacyjne, które cechuje niższa wiarygodność niż randomizowane kontrolowane badania kliniczne, jednak ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy populacji pediatrycznej, w której ze względów etycznych i proceduralnych częściej przeprowadza się badania obserwacyjne niż RCT uznano, iż włączenie tego typu badań jest zasadne.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W badaniach włączonych do niniejszej analizy część pacjentów miało przetoki okołobodytowe, co stanowi pewną rozbieżność z wnioskowanym wskazaniem. W badaniu Ruemmele 2009 odsetek pacjentów z przetokami wynosił 32%, w badaniu CIMIT - 25%, w pozostałych badaniach brak jest danych liczbowych. Na ile było to możliwe, usiłowano przedstawić dane dla subpopulacji bez przetok. Należy przy tym mieć na uwadze, że analiza danych uwzględniających częściowo pacjentów z obecnością przetok ma charakter konserwatywny, gdyż jest to grupa trudniejsza do leczenia i uzyskująca zwykle gorsze efekty terapeutyczne.
- W badaniu Ruemmele 2009 ciężkość choroby oceniano nie w preferowanej, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, skali PCDAI, lecz w skali HBI. Analogicznie, różna była definicja remisji klinicznej, którą określono jako wartość HBI <5. Fakt ten nie powinien mieć wpływu na wnioski płynące z badania Ruemmele 2009, jak i z całej analizy.
- W badaniu Ruemmele 2009 część wyników dotyczących zmiennych ciągłych była przedstawiona w formie wykresów o niskiej rozdzielczości. Fakt ten może skutkować nieznacznymi odchyleniami wartości odczytu w stosunku do wartości faktycznie uzyskanych w badaniu. Wartości odczytano z wykresów przy użyciu oprogramowania WebPlotDigitizer, co zwiększa prawdopodobieństwo właściwej interpretacji przedstawionych graficznie danych.
- Czas zakończenia fazy podtrzymania we włączonych badaniach nieznacznie się różnił i oscylował w zakresie od 50 do 60 tygodni. Nie powinno mieć to wpływu na wnioski płynące z analizy.
- Część danych wynikowych w badaniach randomizowanych przedstawiano łącznie dla obu ramion badania (nie tylko do ramienia będącego przedmiotem niniejszej analizy, ale także do ramienia kontrolnego, niespełniającego kryteriów włączenia do niniejszej analizy), przez co niemożliwe było włączenie ich do analizy. Wyniki takie pomijano, lub w szczególnych przypadkach przedstawiano z zaznaczeniem, iż dotyczą łącznej populacji.
- Większość zmiennych ciągłych, tj. wartości zmiany poszczególnych parametrów w stosunku do wartości wyjściowych, wymagało wyliczenia na podstawie wartości

wyjściowej oraz wartości uzyskanej w danym punkcie czasowym, przez co niemożliwe było określenie parametrów zmienności.

- Badanie Kierkuś 2012 przedstawiono w formie dwóch niezależnych publikacji, z których jedna dotyczy fazy indukcji, a druga - fazy podtrzymania. Wyniki przedstawione jako uzyskane w 10. tygodniu, tj. pod koniec fazy indukcji w publikacji Kierkuś 2012a nie pokrywają się z wynikami z 10. tygodnia stanowiącymi wartość wyjściową w badaniu Kierkuś 2012b, dotyczącym terapii podtrzymującej. Rozbieżność wynika zapewne z faktu, iż populacja w badaniu Kierkuś 2012b jest pomniejszona o pacjentów, którzy nie uzyskali remisji wskutek indukcji i tym samym nie kwalifikowali się do włączenia do fazy podtrzymania. Analizując wyniki dotyczące efektów leczenia podtrzymującego należy mieć na uwadze, że referencyjną wartością wyjściową nie są wartości uzyskane w tygodniu 0, lecz wartości z 10. tygodnia dla populacji kontynuującej leczenie w fazie podtrzymania.
- Wszystkie badania randomizowane określono zgodnie z kryteriami Cochrane jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Należy mieć jednak na uwadze, że badania są przeprowadzane w populacji pediatrycznej i mają specyficzną konstrukcję.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przygotowywania analizy zidentyfikowano i włączono do opracowania 3 raporty agencji oceny technologii medycznych. W raporcie opublikowanym przez brytyjski **NICE** w 2010 roku zidentyfikowano i włączono dwa badania przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży. Pierwsze 12-tygodniowe badanie dotyczyło indukcji i wzięło w nim udział 21 pacjentów. Drugie, 54-tyg. obejmowało leczenie podtrzymujące (n=103). W badaniach zastosowano zarejestrowaną dawkę i nie posiadały ramienia placebo. Wyniki raportowano w oparciu o skalę PCDAI. Przedstawione wyniki sugerują, że odpowiedź poprawiła się w przypadku terapii infliksymabem oraz zanotowano spadek wartości CDAI i PCDAI. W badaniu indukcyjnym infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. zaraportowano po 12 tygodniach 13% medianę poprawy PCDAI w porównaniu do wartości wyjściowej. W innym raporcie opracowanym przez szkocką agencję **NHS** w 2008 roku zidentyfikowano jedno otwarte badanie randomizowane w populacji pediatrycznej z ██████████ ChLC (REACH). Remisję kliniczną zaobserwowano u 59% pacjentów w 10 tygodniu. Odsetek odpowiedzi i remisji po 54. tygodniu był istotnie wyższy u pacjentów w grupie IFX co 8 tyg niż u pacjentów, którym podawano IFX co 12 tyg. Dwukrotnie więcej pacjentów otrzymujących IFX co 12 tygodni musiało zmienić terapię i przyjmować zwiększoną dawkę lub mieć krótszą przerwę w dawkowaniu w zestawieniu z pacjentami otrzymującymi IFX co 8 tygodni. Jakość życia związana ze zdrowiem mierzona narzędziem IMPACT III uległa znacznej poprawie w stosunku do wartości początkowej. W raporcie francuskiej agencji **HAS** z 2009 również uwzględniono badanie REACH, a także badanie Ruemmele 2009 oraz 3 badania obserwacyjne. Nie odnaleziono kontrolowanych badań z ramieniem placebo. W badaniu Ruemmele 2009 w 10 tygodniu terapii 85% uzyskało remisję kliniczną. W badaniu REACH odsetek pacjentów w 10 tygodniu, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną wynosił 88,4%. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych, które odpowiadałyby ściśle predefiniowanym kryteriom włączenia i można byłoby objąć analizą.

Wyniki zidentyfikowanych innych analiz wskazują na korzyści kliniczne płynące z terapii infliksymabem u pacjentów pediatrycznych z [REDAKTOWANE] ChLC, jednak ze względu na specyfikę populacji i brak porównań ze standardową terapią, nie ma możliwości przeprowadzenia analiz ilościowych. Zdefiniowana populacja pacjentów pediatrycznych o danym stopniu nasilenia choroby jest populacją bardzo specyficzną i wąską, co implikuje trudności w znalezieniu odpowiednich analiz i opracowań wtórnych.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych [REDAKTOWANE] postacią choroby Leśniowskiego-Crohna wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 3 badania randomizowane i 1 obserwacyjne. Wyselekcjonowano 7 artykułów opisujących 4 badania dotyczące efektywności praktycznej. Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, co obniża siłę dowodów.

W toku przeglądu nie zidentyfikowano badań, które w sposób bezpośredni porównywałyby infliksymab ze zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi. Odnalezione badania randomizowane nie były kontrolowane aktywnie ani nie posiadały grupy placebo. Jednakże stosowanie placebo u pacjentów pediatrycznych z [REDAKTOWANE] ChLC budzi wątpliwości etyczne, co prawdopodobnie stanowiło przyczynę nie uwzględnienia tej grupy w badaniu. Analizowane badania dowodzą skuteczności terapii indukcyjnej i podtrzymującej w analizowanej populacji dzieci. Badania według skali Cochrane zostały ocenione jako prace o wysokim ryzyku błędu systematycznego. Wszystkie badania obciążał brak zaślepienia pacjentów i badaczy, co może nieznacznie wpływać na rzetelność wyników. W przypadku badania CIMIT sposób przeprowadzenia randomizacji niesie obawy o dostateczne utajnienie kodu randomizacji i losowość wygenerowanej w ten sposób próby. Badania jednak miały poprawnie i wyczerpująco opisaną metodykę.

Siłę dowodów powyższych badań zwiększa sposób analizy punktów końcowych, posiadających duże znaczenie w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna. Jedną z najważniejszych jest skala PCDAI pozwalająca na określenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. Skala PCDAI jest preferowana przez wytyczne kliniczne. W przeciwieństwie do CDAI kładzie większy nacisk na liniowy wzrost i parametry kliniczne zapalenia a mniejszy na subiektywnie opisywane symptomy. Oddaje to medycznie istotne aspekty tego problemu medycznego, gdyż zmiany liczby punktów uzyskanych w tej skali odpowiadają takim zmiennym, jak odpowiedź na leczenie, czy remisja. Inne punkty końcowe obejmowały parametry kliniczne i dotyczące jakości życia. W przypadku badania Ruem mele 2009 zastosowano nierekomendowany indeks HBI, fakt ten utrudnia porównanie wyników z innymi badaniami. Metody raportowania wyników miały przebieg poprawny, jednakże nie pozwalały na obliczenie własnych statystyk i przeprowadzenie metaanalizy.

Badania dotyczące efektywności praktycznej potwierdzały skuteczność terapii infliksymabem w analizowanej populacji. W publikacji Szymańska 2015 zaraportowano, że infliksymab jest dobrze tolerowanym i bezpiecznym lekiem, niepowodującym poważnych zdarzeń niepożądanych wśród polskiej populacji pediatrycznej. Z kolei w badaniu Szymańska 2016 wykazano, że infliksymab jest skuteczny pod względem regeneracji śluzówki. Wyniki jakie uzyskano w randomizowanych badaniach klinicznych oraz w analizie efektywności

praktycznej pokrywają się, co pozytywnie wpływa na siłę dowodów dostarczonych w niniejszej analizie.

8 Wnioski

Podsumowując, wyniki badań randomizowanych i jednoramiennych, a także retrospektywne analizy danych gromadzonych w ramach baz danych wskazują, iż infliksymab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu pediatrycznej choroby Leśniowskiego-Crohna [REDAKTOWANE]. W zidentyfikowanych badaniach, w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych odnotowano poprawę. Ze względu na dwuetapową konstrukcję badań prospektywnych w analizowanej populacji, potwierdzono w nich potencjał infliksymabu do indukowania remisji u pacjentów opornych na standardowe leczenie, jak również potencjał do podtrzymywania remisji przez okres do 12 miesięcy lub dłużej. Infliksymab umożliwił nie tylko kontrolę procesu zapalnego w dziecięcej chorobie Leśniowskiego-Crohna, ale także trwałe korzyści kliniczne i poprawę pod względem odżywienia, przy jednoczesnej dobrej tolerancji oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej potwierdziły wnioski płynące z badań klinicznych. Fakt ten wydaje się szczególnie istotny w populacji pediatrycznej, w której nie jest łatwo skutecznie przeprowadzić rekrutację do badania klinicznego, a kryteria włączenia oraz protokół leczenia są standaryzowane i ściśle kontrolowane, przez co istnieje obawa, że wnioski płynące z badań klinicznych prowadzonych wśród dzieci mogą nie przekładać się bezpośrednio na praktykę kliniczną.

Ze względu na specyfikę populacji pediatrycznej oraz fakt, iż wniosek dotyczy rozszerzenia populacji o jej wąski wycinek, tj. pacjentów z natężeniem choroby [REDAKTOWANE], a także nietolerancją lub niepowodzeniem wcześniejszego standardowego leczenia nie zaskakuje fakt, iż zidentyfikowane badania randomizowane były nieliczne, a kontrolę stanowiły w nich inne schematy podawania infliksymabu.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn Disease [MeSH Terms]	36 238
#2	Crohn Disease [Text Word]	37 445
#3	Crohn's Enteritis [Text Word]	14
#4	Regional Enteritis [Text Word]	873
#5	Crohn's Disease [Text Word]	37 922
#6	Crohns Disease [Text Word]	182
#7	Inflammatory Bowel Disease 1 [Text Word]	36
#8	Enteritis, Granulomatous [Text Word]	325
#9	Granulomatous Enteritis [Text Word]	165
#10	Enteritis, Regional [Text Word]	2
#11	Ileocolitis [Text Word]	411
#12	Colitis, Granulomatous [Text Word]	2
#13	Granulomatous Colitis [Text Word]	350
#14	Ileitis, Terminal [Text Word]	680
#15	Terminal Ileitis [Text Word]	404
#16	Ileitis, Regional [Text Word]	985
#17	Regional Ileitides [Text Word]	0
#18	Regional Ileitis [Text Word]	278
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	50 766
#20	Moderat* [Text Word]	50 5 076
#21	PCDA1 30 [Text Word]	30
#22	#20 OR #21	50 5 094
#23	Child [MeSH Terms]	1 788 033
#24	Adolescent [MeSH Terms]	1 885 561
#25	Children [Text Word]	943 578
#26	Pediatric [Text Word]	257 253
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	3 100 722
#28	Infliximab [MeSH Terms]	9 156
#29	Infliximab [Text Word]	13 102
#30	mAb cA2 [Text Word]	2
#31	Monoclonal Antibody cA2 [Text Word]	19

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#32	cA2, Monoclonal Antibody [Text Word]	1055
#33	Remicade [Text Word]	332
#34	Remsima [Text Word]	50
#35	Inflectra [Text Word]	47
#36	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	14 175
#37	#19 AND #22 AND #27 AND #36	102

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1 343
#2	Crohn Disease	3 711
#3	Crohn's Enteritis	149
#4	Regional Enteritis	32
#5	Crohn's Disease	3 711
#6	Crohns Disease	217
#7	Inflammatory Bowel Disease 1	2 306
#8	Enteritis, Granulomatous	9
#9	Granulomatous Enteritis	9
#10	Enteritis, Regional	32
#11	Ileocolitis	38
#12	Colitis, Granulomatous	14
#13	Granulomatous Colitis	14
#14	Ileitis, Terminal	25
#15	Terminal Ileitis	25
#16	Ileitis, Regional	23
#17	Regional Ileitides	2
#18	Regional Ileitis	23
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4 879
#20	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 403
#21	Children	129 944
#22	Pediatric	41 828
#23	#20 OR #21 OR #22	140 047
#24	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	629
#25	Infliximab	1 905
#26	MAb cA2	8
#27	Monoclonal Antibody cA2	35

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	cA2, Monoclonal Antibody	35
#29	Remicade	138
#30	Remsima	30
#31	Inflectra	16
#32	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1917
#33	#19 AND #23 AND #32	142

Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'crohn disease'/exp OR 'crohn disease'	83 445
#2	'infiximab'/exp OR 'infiximab'	44 786
#3	moderate	562 366
#4	moderately	111 103
#5	pcdai AND 30	283
#6	#3 OR #4 OR #5	658 815
#7	#1 AND #2 AND #6	1239
#8	#7 AND ([adolescent] /lim OR [child] /lim)	265
#9	'child'/exp OR 'child'	3 001 652
#10	'pediatrics'/exp OR 'pediatrics'	746 565
#11	#9 OR #10	3 304 167
#12	#7 AND #11	283
#13	#8 OR #12	309

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn Disease [MeSH Terms]	36 238
#2	Crohn Disease [Text Word]	37 445
#3	Crohn's Enteritis [Text Word]	14
#4	Regional Enteritis [Text Word]	873
#5	Crohn's Disease [Text Word]	37 922
#6	Crohns Disease [Text Word]	182
#7	Inflammatory Bowel Disease 1 [Text Word]	36
#8	Enteritis, Granulomatous [Text Word]	325

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#9	Granulomatous Enteritis [Text Word]	165
#10	Enteritis, Regional [Text Word]	2
#11	Ileocolitis [Text Word]	411
#12	Colitis, Granulomatous [Text Word]	2
#13	Granulomatous Colitis [Text Word]	350
#14	Ileitis, Terminal [Text Word]	680
#15	Terminal Ileitis [Text Word]	404
#16	Ileitis, Regional [Text Word]	985
#17	Regional Ileitides [Text Word]	0
#18	Regional Ileitis [Text Word]	278
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	50 766
#20	Moderate* [Text Word]	50 5 076
#21	PCDAI 30 [Text Word]	30
#22	#20 OR #21	50 5 094
#23	Child [MeSH Terms]	1 788 033
#24	Adolescent [MeSH Terms]	1 88 5 561
#25	Children [Text Word]	943 578
#26	Pediatric [Text Word]	257 253
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	3 100 722
#28	Infliximab [MeSH Terms]	9 156
#29	Infliximab [Text Word]	13 102
#30	MAb cA2 [Text Word]	2
#31	Monoclonal Antibody cA2 [Text Word]	19
#32	cA2, Monoclonal Antibody [Text Word]	1055
#33	Remicade [Text Word]	332
#34	Remsima [Text Word]	50
#35	Inflixtra [Text Word]	47
#36	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	14 175
#37	#19 AND #22 AND #27 AND #36	102

Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1 343
#2	Crohn Disease	3 711
#3	Crohn's Enteritis	149
#4	Regional Enteritis	32

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Crohn's Disease	3 711
#6	Crohns Disease	217
#7	Inflammatory Bowel Disease 1	2 306
#8	Enteritis, Granulomatous	9
#9	Granulomatous Enteritis	9
#10	Enteritis, Regional	32
#11	Ileocolitis	38
#12	Colitis, Granulomatous	14
#13	Granulomatous Colitis	14
#14	Ileitis, Terminal	25
#15	Terminal Ileitis	25
#16	Ileitis, Regional	23
#17	Regional Ileitides	2
#18	Regional Ileitis	23
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4879
#20	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 403
#21	Children	129 944
#22	Pediatric	41 828
#23	#20 OR #21	140 047
#24	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	629
#25	Infliximab	1 905
#26	mAb cA2	8
#27	Monoclonal Antibody cA2	35
#28	cA2, Monoclonal Antibody	35
#29	Remicade	138
#30	Remsima	30
#31	Infectra	16
#32	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	1 917
#33	#19 AND #22 AND #31	142

Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'crohn disease'/exp OR 'crohn disease'	83 445
#2	'infliximab'/exp OR 'infliximab'	44 786
#3	moderate	562 366
#4	moderately	111 103

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	pcdai AND 30	283
#6	#3 OR #4 OR #5	658 815
#7	#1 AND #2 AND #6	1239
#8	#7 AND ([adolescent] /lim OR [child] /lim)	265
#9	'child' /exp OR 'child'	3 001 652
#10	'pediatrics' /exp OR 'pediatrics'	746 565
#11	#9 OR #10	3 304 167
#12	#7 AND #11	283
#13	#8 OR #12	309

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 16. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn Disease [MeSH Terms]	36 238
#2	Crohn Disease [Text Word]	37 445
#3	Crohn's Enteritis [Text Word]	14
#4	Regional Enteritis [Text Word]	873
#5	Crohn's Disease [Text Word]	37 922
#6	Crohns Disease [Text Word]	182
#7	Inflammatory Bowel Disease 1 [Text Word]	36
#8	Enteritis, Granulomatous [Text Word]	325
#9	Granulomatous Enteritis [Text Word]	165
#10	Enteritis, Regional [Text Word]	2
#11	Ileocolitis [Text Word]	411
#12	Colitis, Granulomatous [Text Word]	2
#13	Granulomatous Colitis [Text Word]	350
#14	Ileitis, Terminal [Text Word]	680
#15	Terminal Ileitis [Text Word]	404
#16	Ileitis, Regional [Text Word]	985
#17	Regional Ileitides [Text Word]	0
#18	Regional Ileitis [Text Word]	278
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	50 766
#20	Child [MeSH Terms]	1 788 033
#21	Adolescent [MeSH Terms]	1 885 561
#22	Children [Text Word]	943 578

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#23	Pediatric [Text Word]	257 253
#24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	3 100 722
#25	Infliximab [MeSH Terms]	9 156
#26	Infliximab [Text Word]	13 102
#27	MAb cA2 [Text Word]	2
#28	Monoclonal Antibody cA2 [Text Word]	19
#29	cA2, Monoclonal Antibody [Text Word]	1055
#30	Remicade [Text Word]	332
#31	Remsima [Text Word]	50
#32	Inflectra [Text Word]	47
#33	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	14 175
#34	#19 AND #24 AND #33	937
#35	Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews	39

Tab. 17. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1 343
#2	Crohn Disease	3 711
#3	Crohn's Enteritis	149
#4	Regional Enteritis	32
#5	Crohn's Disease	3 711
#6	Crohns Disease	217
#7	Inflammatory Bowel Disease 1	2 306
#8	Enteritis, Granulomatous	9
#9	Granulomatous Enteritis	9
#10	Enteritis, Regional	32
#11	Ileocolitis	38
#12	Colitis, Granulomatous	14
#13	Granulomatous Colitis	14
#14	Ileitis, Terminal	25
#15	Terminal Ileitis	25
#16	Ileitis, Regional	23
#17	Regional Ileitides	2
#18	Regional Ileitis	23
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4 879
#20	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 403

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#21	Children	129 944
#22	Pediatric	41 828
#23	#20 OR #21	140 047
#24	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	629
#25	Infliximab	1 905
#26	MAb cA2	8
#27	Monoclonal Antibody cA2	35
#28	cA2, Monoclonal Antibody	35
#29	Remicade	138
#30	Remsima	30
#31	Inflectra	16
#32	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	1 917
#33	#19 AND #22 AND #31	142

Tab. 18. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 24.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'crohn disease'/exp OR 'crohn disease'	83 445
#2	'infliximab'/exp OR 'infliximab'	44 786
#3	moderate	562 366
#4	moderately	111 103
#5	pcdai AND 30	283
#6	#3 OR #4 OR #5	658 815
#7	#1 AND #2 AND #6	1 239
#8	#7 AND ([adolescent] /im OR [child] /im)	265
#9	'child'/exp OR 'child'	3 001 652
#10	'pediatrics'/exp OR 'pediatrics'	746 565
#11	#9 OR #10	3 304 167
#12	#7 AND #11	283
#13	#8 OR #12	309

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

REACH

Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):863-73; quiz 1165-6.

Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WW, Kugathasan S, Otley AR, Olson A, Johans J, Marano CW, Heuschkel RB, Veereman-Wauters G, Griffiths AM, Baldassano RN; Reach Study Group. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec; 6(12):1378-84.

Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A, Liu G, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano RN. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Aug;49(2):183-90.

Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, Johans J, Lang Y, Markowitz J, Cohen S, Winter HS, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin*. 2011 Mar; 27(3):651-62.

Kierkuś 2012

Kierkuś J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, Szymanska S, Woynarowski M, Ryzko J. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 May;24(5):495-500.

Kierkuś J, Dadalski M, Szymanska S, et al. Maintenance therapy with infliximab for paediatric Crohn's disease: impact on clinical remission and mucosal healing in Polish paediatric patients with severe Crohn's disease. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2012; 7(1): 26-30.

CIMIT

Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Łazowska I, Maślana J, Toporowska-Kowalska E, Czaja-Bulska G, Mierzwa G, Korczowski B, Czkwianianc E, Żabka A, Szymanska E, Krzesiek E, Więcek S, Śladek M. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 May;60(5):580-5.

Rummele 2009

Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A, Maurage C, Giniès JL, Viola S, Goulet O, Lamireau T, Scailion M, Breton A, Sarles J; Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Mar;15(3):388-94.

Badania efektywności praktycznej

Kim 2011

Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta Paediatr.* 2011 Mar;100(3):451-5.

Lee YM, Kang B, Lee Y, Kim MJ, Choe YH. Infliximab "Top-Down" Strategy is Superior to "Step-Up" in Maintaining Long-Term Remission in the Treatment of Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Jun;60(6):737-43.

Kang B, Choi SY, Kim HS, Kim K, Lee YM, Choe YH. Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment. *J Crohns Colitis.* 2016 Nov;10(11):1279-1286.

Kang B, Choi SY, Chi S, Lim Y, Jeon TY, Choe YH. Baseline Wall Thickness Is Lower in Mucosa-Healed Segments 1 Year After Infliximab in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb;64(2):279-285.

De Bie 2011

De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, Van Rheenen PF, Schweizer JJ, Hoekstra JH, Norbruis OF, Tjon A Ten WE, Vreugdenhil AC, Deckers-Kocken JM, Gijssbers CF, Escher JC, De Ridder L. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jan;33(2):243-50.

Szymarska 2015

Szymanska E, Dadalski M, Oracz G, Kierkus J. Safety profile of biologic therapy in Polish paediatric patients with Crohn's disease. *Przegląd Gastroenterologiczny* (2015) 10:3 (164-168).

Szymarska 2016

Szymanska E, Dadalski M, Szymanska S, Grajkowska W, Pronicki M, Kierkus J. The impact of induction therapy with three doses of infliximab on deep histological healing in paediatric patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology Review /Przegląd Gastroenterologiczny.* 2016;11(3):176-180.

Opracowania wtórne

Nie zidentyfikowano.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 19. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Baldassano 2003	Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infiximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2003 Apr;98(4):833-8.	Po jedyncze podanie infiximabu.
Chen 2016 Luo 2017	Chen J, Luo Y. Comparative effectiveness of infiximab and exclusive enteral nutrition therapy in pediatric Crohn's disease. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (2016) 63 Supplement 2 (S365-S366).	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego badania Luo 2017.
Cozijsen 2016 TISKids	Cozijsen MA, van Pieterse M, Samsom JN, Escher JC, de Ridder L. Top-down Infiximab Study in Kids with Crohn's disease (TISKids): an international multicentre randomised controlled trial. <i>BMJ Open Gastroenterol.</i> 2016 Dec 22;3(1):e000123.	Badanie dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych.
Cozijsen 2016 TISKids	Cozijsen MA, van Pieterse M, Samsom JN, Escher JC, de Ridder L. Top-down Infiximab Study in Kids with Crohn's disease (TISKids): an international multicentre randomised controlled trial. <i>BMJ Open Gastroenterol.</i> 2016 Dec 22;3(1):e000123.	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego badania TISKids.
Czaja-Bulsa 2012	Czaja-Bulsa G, Gębala A, Korlatowicz-Bilar A. Infiximab treatment time and the mucosal healing effect in pediatric patients with severe Crohn's disease - own experience. <i>Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny.</i> 2012;7(2):87-93.	Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy poziom PCDAI >50 pkt.
D'Arcangelo 2017	D'Arcangelo G, Oliva S, Tarani F, Viola F, Civitelli F, Cucchiara S, Aloisi M. Clinical and laboratory variables that predict clinical and endoscopic remission in children with Crohn's disease treated with infiximab. <i>United European Gastroenterology Journal</i> (2017) 5:5 Supplement 1 (A542).	Abstrakt konferencyjny dla którego nie zidentyfikowano pełnej publikacji.
D'Arcangelo 2018	D'Arcangelo G, Oliva S, Tarani F, Viola F, Civitelli F, Cucchiara S, Aloisi M. Clinical and laboratory variables that predict clinical and endoscopic remission in children with Crohn's disease treated with infiximab. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (2017) 64 Supplement 1 (441).	Abstrakt konferencyjny dla którego nie zidentyfikowano pełnej publikacji.
Dadalski 2014 CIMT	Dadalski M, Wegner A, Kierkus J. Crohn's disease localization does not contribute to response for induction therapy with infiximab in children. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2014) 8 SUPPL. 1 (S286).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania CIMT nie wnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Dadalski 2015 CIMT	Dadalski M, Szymanska E, Grajkowska W, Kierkus J. Histological improvement after induction therapy with infliximab provide prolonged clinical remission during maintenance therapy in children with Crohn disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2015) 9 SUPPL. 1 (S394-S395).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania CIMT nie wnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście.
Dadalski 2016 CIMT	Dadalski M, Wegner A, Szymanska E, Kierkus J. Presence and severity of ulcerations in Crohn Disease does not contribute to response for induction therapy with infliximab in children. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (2016) 62 SUPPL. 1 (141).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania CIMT nie wnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście.
Dadalski 2016 CIMT	Dadalski M, Wegner A, Szymanska E, Kierkus J. Presence and severity of ulcerations in Crohn's disease does not contribute to response for induction therapy with infliximab in children. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2016) 10 Supplement 1 (S411).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania CIMT nie wnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście.
Dadalski 2016 CIMT	Dadalski M, Wegner A, Kierkus J. Crohn disease localization does not contribute to the course of maintenance therapy with infliximab in children. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2015) 9 SUPPL. 1 (S229-S230).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania CIMT nie wnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście.
De Bie 2011	De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, Van Rheeenen PF, Schweizer JJ, Hoekstra JH, Norbruis DF, Tjon A Ten WE, Vreugdenhil AC, Deckers-Kocken JM, Gijsbers CF, Escher JC, De Ridder L. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2011 Jan;33(2):243-50.	Analiza retrospektywna.
Hyams 2009	Hyams JS, Leier T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Mamula P, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2009 Jun;15(6):816-22.	Analiza obejmuje nowo zdiagnozowane przypadki, brak informacji nt. wcześniejszego leczenia i jego nietolerancji.
Kang 2016 Kim 2011	Kang B, Choe YH, Choi SY, Kim HS, Kim K, Lee YM. Crohn's disease under combined immunosuppression: Escalation versus early treatment. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (2016) 63 Supplement 2 (S288).	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego badania Kim 2011.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kang 2016 Kim 2011	Kang B, Choi SY, Kim HS, Kim K, Lee YM, Choe YH. Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment. <i>J Crohns Colitis</i> . 2016 Nov;10(11):1279-1286.	Dodatkowa publikacja do analizy retrospektywnej Kim 2011.
Kang 2017 Kim 2011	Kang B, Choi SY, Chi S, Lim Y, Jeon TY, Choe YH. Baseline Wall Thickness Is Lower in Mucosa-Healed Segments 1 Year After Infliximab in Pediatric Crohn Disease Patients. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2017 Feb;64(2):279-285.	Dodatkowa publikacja do analizy retrospektywnej Kim 2011.
Kierkuś 2011 Kierkuś 2012	Kierkuś J, Dadalski M, Szymanska E, Węgner A, Oracz G, Ryzko J. Infliximab is effective to achieve mucosal healing in children with Crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> (2011) 140:5 SUPPL. 1 (S13).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania Kierkuś 2012 niewnoszący nic ponad informacje zawarte w pełnym tekście.
Kierkuś 2011 Kierkuś 2012	Kierkuś J, Dadalski M, Oracz G, Węgner A, Gorczywska M, Ryzko J. Efficacy of induction and maintenance therapy with infliximab in Polish children with Crohn disease. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> (2011) 26 SUPPL. 5 (122).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania Kierkuś 2012 niewnoszący nic ponad informacje zawarte w pełnym tekście.
Kierkuś 2012 Kierkuś 2012	Kierkuś J, Szymanska E, Dadalski M, Węgner A, Oracz G, Gorczywska M, Szymanska S, Wójcicki M, Ryzko J. The impact of induction and maintenance therapy with infliximab on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2012) 6 SUPPL. 1 (S130).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania Kierkuś 2012 niewnoszący nic ponad informacje zawarte w pełnym tekście.
Kierkuś 2013 CIMT	Kierkuś J, et al. P525 Efficacy infliximab with immunomodulator and infliximab alone of maintenance therapy in children with Crohn's disease - multicenter randomized study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , Volume 7, S220-S221.	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania CIMT niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście.
Kierkuś 2013 CIMT	Kierkuś J, Iwaniczak B, Grzybowska Chlebowczyk U, Lazowska Przeorek I, Toporowska Kowalska E, Czaja Balsa G, Korczowski B, Sladek M. Infliximab regimens of maintenance therapy in children with Crohn disease - multicenter randomized study. <i>United European Gastroenterology Journal</i> (2013) 1:1 SUPPL. 1 (A4).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania CIMT niewnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście.
Kim 2011	Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. <i>Acta Paediatr</i> . 2011 Mar;100(3):451-5.	Analiza retrospektywna.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lee 2015 Kim 2011	Lee YM, Kang B, Lee Y, Kim MJ, Choe YH. Infliximab "Top-Down" Strategy is Superior to "Step-Up" in Maintaining Long-Term Remission in the Treatment of Pediatric Crohn Disease. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2015 Jun;60(6):737-43.	Dodatkowa publikacja do analizy retrospektywnej Kim 2011.
Luo 2017	Luo Y, Yu J, Lou J, Fang Y, Chen J. Exclusive Enteral Nutrition versus Infliximab in Inducing Therapy of Pediatric Crohn's Disease. <i>Gastroenterol Res Pract.</i> 2017;2017:6595048.	Pacjenci mieli średni wyjściowy poziom PCDAI <30 pkt.
NCT02522169	NCT02522169. TOPIT; Trough Level Optimized Pediatric Inflammatory Bowel Disease Therapy: a Multicenter Study Comparing Effectiveness of Trough Level Optimized Infliximab Maintenance Therapy With Standard Dosing Regimen of Pediatric Patients With Crohn's Disease https://clinicaltrials.gov/show/nct02522169	Odniesienie do pozycji w bazie clinicaltrials.gov .
NCT01752790	NCT01752790. Efficacy and Safety of Top-down Therapy in Pediatric Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/nct01752790	Odniesienie do pozycji w bazie clinicaltrials.gov .
Sieczkowska-Golub 2016	Sieczkowska-Golub J, Jarzebicka D, Dadalski M, Meglicka M, Oracz G, Kierkus J. Efficacy of induction and 1 year maintenance therapy with biosimilar infliximab for children with Crohn's disease. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> (2016) 31 Supplement 3 (182).	Abstrakt konferencyjny dla którego nie zidentyfikowano pełnej publikacji.
Szymańska 2016	Szymanska E, Dadalski M, Szymanska S, Grajkowska W, Pronicki M, Kierkus J. The impact of induction therapy with three doses of infliximab on deep histological healing in paediatric patients with active Crohn's disease. <i>Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny.</i> 2016;11(3):176-180.	Analiza retrospektywna.
Szymańska 2015 Szymańska 2016	Szymanska E, Dadalski M, Szymanska S, Grajkowska W, Pronicki M, Kierkus J. Impact of induction therapy with 3 doses of infliximab on deep remission in paediatric patients with active Crohn's Disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2015) 9 SUPPL. 1 (S222).	Abstrakt konferencyjny do wykluczonej analizy retrospektywnej Szymańska 2016.
Véres 2011	Véres G, Kovári É, Szabó D, Molnár K, Dezsőfi A, Papp M, Lakatos PL, Cseh Á, Arató A. Improvement in biomarkers of bone formation during 54-week infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (2011) 52 SUPPL. 1 (E44-E45).	Abstrakt konferencyjny dla którego nie zidentyfikowano pełnej publikacji.
Węgrner 2014 CIMT	Węgrner A, Dadalski M, Kierkus J. Infliximab is an effective induction therapy in children with perianal fistulizing Crohn's disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2014) 8 SUPPL. 1 (S252).	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania CIMT nie wnoszący nic ponad dane zawarte w pełnym tekście.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 20. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Choi 2018	Choi J, Kang B, Kim MJ, Sohn I, Lee H J, Choe YH. Early Infliximab Yields Superior Long-Term Effects on Linear Growth in Pediatric Crohn's Disease Patients. <i>Gut Liver</i> . 2018 May 15 ;12(3):255-262.	Brak danych z zakresu efektywności praktycznej infliksymabu.
Church 2013	Church P, Guan J, Frost K, Muise A, Walters T, Griffiths A. Infliximab treatment for paediatric Crohn's disease: Long-term outcomes at a single centre. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2013) 7 SUPPL.1 (S198).	Abstrakt konferencyjny.
de Bruyn 2018	deBruyn JC, Jacobson K, El-Matary W, Carroll M, Wine E, Wrobel I, Van Woudenberg M, Huynh HQ. Long-term Outcomes of Infliximab Use for Pediatric Crohn Disease: A Canadian Multicenter Clinical Practice Experience. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2018 Feb;66(2):268-273.	Stosowanie infliksymabu oceniano u wszystkich pediatrycznych pacjentów z ChLC bez względu na stopień ciężkości choroby.
de Greef 2012	De Greef E, Hoffman I, D'Haens G, Van Biemliet S, Smets F, Scailion M, Dewit O, Peeters H, Paquot I, Alliet P, Arts W, Hauser B, Vermeire S, Van Gossum A, Rahier JF, Etienne I, Louis E, Coche JC, Mahachie John J, Van Steen K, Veereman G; IED working group of the Belgian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BeSPGHAN); Belgian IBD Research and Development Group (BIRD). Safety and cost of infliximab for the treatment of Belgian pediatric patients with Crohn's disease. <i>Acta Gastroenterol Belg</i> . 2012 Dec;75(4):425-31.	Stosowanie infliksymabu oceniano u wszystkich pediatrycznych pacjentów z ChLC bez względu na stopień ciężkości choroby.
de Greef 2012	De Greef E, Hoffman I, D'Haens G, Van Biemliet S, Smets F, Scailion M, Dewit O, Peeters H, Paquot I, Alliet P, Arts W, Hauser B, Vermeire S, Van Gossum A, Rahier JF, Etienne I, Louis E, Coche JC, Mahachie J, Van Steen K, Veereman G. Safety and cost of infliximab for the treatment of Belgian pediatric patients with Crohn's disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2012) 6 SUPPL. 1 (S107).	Abstrakt konferencyjny.
Kappelman 2013	Kappelman M, Bailey C, Crandall W, Zhang P, King E, Joffe MW, Colletti RB, Forrest CB. Real-world clinical and comparative effectiveness of infliximab in pediatric crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> (2013) 144:5 SUPPL. 1 (S146).	Abstrakt konferencyjny.
Kelsen 2011	Kelsen JR, Harchut K, Gupta K, Grossman AB, Baldassano R, Mamula P. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and under	Abstrakt konferencyjny.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	Gastroenterology (2011) 140:5 SUPPL. 1 (S513).	
Markovitz 2012	Markovitz J, Evans J, Pfefferkorn MD, Griffiths AM, Keljo DJ, Mack DR, Carvalho R, Leleiko NS, Otley AR, Rosh JR, Stephens MC, Saeed SA, Ashai-Khan FN, Bousvaros A, Kay MH, Oliva-Hemker M, Grossman AB, Sudel B, Kappelman M, Dimmitt RA, Langton CR, Hyams JS. Infliximab versus immunomodulators as first maintenance therapy in children with crohn disease. Gastroenterology (2012) 142:5 SUPPL. 1 (S349-S350).	Abstrakt konferencyjny.
Szymańska 2015 Szymańska 2016	Szymanska E, Dardalski M, Szymanska S, Grajkowska W, Pronicki M, Kierkus J. Impact of induction therapy with 3 doses of infliximab on deep remission in paediatric patients with active Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis (2015) 9 SUPPL. 1 (S222).	Abstrakt konferencyjny do włączonej analizy retrospektywnej Szymańska 2016.
Wauters 2016	Wauters L, Smets F, Paul J, Vermeire S, Veereman G. Characteristics of children with Crohn's disease failing sustained remission despite anti-TNF exposure. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (2016) 63 Supplement 2 (S231-S232).	Abstrakt konferencyjny.
Wauters 2017	Wauters LI, Smets F, Hoffman I, De Greef E, Bontems P, Alliet P, Arts W, Hauser B, Van Biervliet S, Van De Vijver E, Paquot I, Peeters H, Bossuyt P, Rahier J, Moreels T, Dewit O, Franchimont D, Muls V, Fontaine F, Louis EJ, Coche J, De Vos M, Baert F, Paul J, Vermeire S, Veereman G. Characteristics of children with Crohn's disease failing sustained remission despite anti-TNF exposure. United European Gastroenterology Journal (2016) 4:5 Supplement 1 (A5).	Abstrakt konferencyjny.

Opracowania wtórne

Tab. 21. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Dulai 2014	Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;12(9):1443-51; quiz e88-9.	Opracowanie zawiera dane dla różnych schorzeń zapalnych jelit oraz dla różnych leków z grupy inhibitorów TNF. Brak wyodrębnionych danych dla infliksymabu w chorobie Crohna.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Veres 2007	Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. <i>Drugs</i> . 2007;67(12):1703-23.	Przeгляд bez znamion systematyczności.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 22. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Intervencja	Comparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT00207675	A Study of the Safety and Efficacy of Infliximab (Remicade) in Pediatric Patients With Crohn's Disease	Infliximab 5 mg/kg podawane w infuzji dożylniej, potem po 2. i 6. Tygodniach od pierwszej infuzji. Następnie w pierwszym wariantcie 5mg/kg masy ciała oo 8 tygodni lub 10mg/kg masy ciała oo 12.	brak	brak	Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WW, Kugathasan S, Otley AR, Olson A, Johans J, Marino CW, Heuschke LR, Veeraman-Wauters G, Griffiths AM, Baldassaro RH; Reach Study Group. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2008 Dec;6(12):1378-84. doi: 10.1016/j.cgh.2008.07.010. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschke L, Mirkowitz J, Cohen S, Winter H, Veeraman-Wauters G, Ferry G, Baldassaro R; REACH Study Group. Induction and maintenance of infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. <i>Gastroenterology</i> . 2007 Mar;132(3):868-73; quiz 1165-6. Epub 2006 Dec 3.	Zakończono
NCT01559142	Efficacy and Safety of Two Regimens of Maintenance Therapy in Children With Crohn Disease	Część A: Inflixymab 5 mg/kg podawane w infuzji dożylniej, potem po 2. i 6. tygodniach od pierwszej infuzji Część B: Inflixymab 5 mg/kg masy ciała oo 8 tygodni, z immunomodulatorami lub sam inflixymab w tym samym schemacie dawkowania.	brak	brak	brak (badanie GWIT)	Aktywne
NCT02517684	Top-down Infliximab Study in Kids With Crohn Disease (TKids)	Infliximab 5 mg/kg podawane w infuzji dożylniej, potem po 2. i 6. Tygodniach od pierwszej infuzji. Następnie 5 mg/kg masy ciała oo 8 tygodni z azatiopryną	Azatiopryna i prednizolon	brak	brak	Zakończono

Tab. 23. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsoru	Nazwa badania	Intervencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
ITS Kids	Infliximab Top-down Study in Kids with Crohn's disease	Infliximab 5 mg/kg podawane w infuzji dożylniej, potem po 2. i 6. tygodniu od pierwszej infuzji. Następnie 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni z azatiopryną	Azatiopryna i prednizolon	brak	brak	W trakcie
FARM99YXLM	Multi-center comparative study between nutritional therapy alone and anti-TNFα monoclonal antibody inducing and maintaining remission in pediatric Crohn's disease: a randomized controlled trial	Infliximab	Terapia żywieniowa	brak	brak	Przedwczesnie zakończone
TS Kids	Top-down Infliximab in Kids with Crohn's disease	Infliximab (5 infuzji 5 mg/kg podawane w infuzji dożylniej, potem po 2. i 6. tygodniu od pierwszej infuzji. Następnie 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni z azatiopryną) i kontynuacja z azatiopryną	Azatiopryna + żywienie dojelitowe lub azatiopryna + prednizolon z zastosowaniem Infliximabu jako drugiej linii	brak	Cozijnser, M. A., van Rietsbergen, M., Samsom, J. H., Escher, J. C., & de Ridder, L. (2016). Top-down Infliximab Study in Kids with Crohn's disease (TS Kids): an international multi-centre randomised controlled trial. <i>BMJ Open Gastroenterology</i> , 3(1), e000123. http://doi.org/10.1136/bmjgst-2016-000123	W trakcie

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 24. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
REACH	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 6 do 17 lat włącznie. • Wynik w skali Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) >30. • Diagnoza ChLC potwierdzona endoskopowo i w biopsji co najmniej 3 miesiące przed skринingiem. • Leczenie immunomodulatorami (azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub metrotreksatem) co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania, w tym stabilną dawką na 2 tygodnie przed włączeniem do badania. • Dozwolone leczenie skojarzone z użyciem: <ul style="list-style-type: none"> ◦ aminosalicylanów (jeśli dawka była stabilna na 2 tygodnie przed włączeniem do badania), ◦ doustnych kortykosteroidów w równowartości prednizonu 60 mg/dobę lub mniej (stabilna dawka przez tydzień), ◦ żywienia dojelitowego (stabilne przez 2 tygodnie), ◦ antybiotyków (stabilna dawka co najmniej tydzień przed włączeniem do badania). 	<ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie kortykosteroidów doodbytniczo lub poza jelitowo (chyba że przerwane co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania). • Wcześniejsze przyjmowanie infliksymabu lub innego leku z grupy inhibitorów TNFα.
Kie rkuś 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej postaci ChLC, które otrzymywały IFX. • Diagnoza potwierdzona endoskopowo i w drodze biopsji. 	B.d.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci byli kwalifikowani do terapii biologicznej na podstawie wartości PCDAI > 30 i braku odpowiedzi na konwencjonalną terapię obejmującą leczenie steroidami i immunomodulatorami. 	
CMMIT	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci między 7. a 17. r.ż. z ChLC, potwierdzoną endoskopowo lub biopsją. • Nasilenie choroby od umiarkowanego do ciężkiego (PCDAI >30). • Brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię farmakologiczną inną niż biologiczna. • Obecność przetoki nie powodowała eliminacji z badania. • Dozwolone były terapie skojarzone zalecone przez lekarza prowadzącego. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowane zakażenie różnymi drobnoustrojami, np. <i>C. difficile</i>. • Alergiczne zapalenie jelita grubego. • Pacjenci, którzy otrzymywali leki biologiczne w ciągu 8 tygodni przed badaniem lub w jego trakcie.
Ruemmele 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza oporność na politerapię immunosupresyjną. • Diagnoza ChLC na minimum 6 miesięcy przed włączeniem do badania przy użyciu kryteriów zdefiniowanych przez Gower-Rousseau i zaklasyfikowanych według kryteriów Montrealskich. • Diagnoza musiała się opierać na badaniu endoskopowym, histologicznym i radiologicznym lub MRI. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci wcześniej leczeni IFX lub innymi inhibitorami TNFα. • Zakażenie HBV i HVM. • Pacjentki ciężarne.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 25. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badawcza (n)	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	PCDAI, wartość punktowa [średnia (SD)]	Ważniejsze leczenie [n (%)]			Wzrost, cm [średnia (SD)]	Rejenda z przetoka mi [n (%)]
					6-MP/AZA	AATX	steroidy		
REACH	112	13,3 (2,5)	66 (58,9)	41,2 (8,3)	100 (89,3)	11 (9,8)	59 (52,7)	153,1 (15,0)	b.d.
Kieruś 2012	Kieruś 2012a	66	14,0 (3,6)	29 (43,9)	55,1 (10,9)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Kieruś 2012b	32	14,2 (12,1; 16,5) [^]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
CIVIT	59	14,54 (2,6)	62 (62,6)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	25 (25,2)
Ruemelle 2009	40	13,9 (2,2)	22 (55,0)	b.d.	37 (92,5)	3 (7,5)	36 (90,0)	151,9 (13,1)	13 (32,5)

b.d. - brak danych; n - liczba pacjentów, spełniających dane kryterium; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); 6-MP - 6-merkaptopuryna, AZA - azatiopryna, AATX - metotreksat.
[^]mediana, kwartyli 1., kwartyli 3.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 26. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	REACJI	Herkuł 2012		CIWT	Rumelle 2009
		Herkuł 2012a	Herkuł 2012b		
liczba randomizowanych pacjentów [n]	108	0	0	84	31
liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	112	66	33	99	40
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	108	66	33	84	40
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	112	66	33	99	40
liczba pacjentów, którzy przegrali badanie	15*	0	0	15	12
Przyczyny przerwania leczenia [n(%)]					
Progresa choroby lub nawrót choroby	2*	0	0	11	9
Naruszenie protokołu	0*	0	0	0	0
Działania niepożądane	12*	0	0	4	0
Zgon	0*	0	0	0	0
Wycofanie zgody	1*	0	0	0	0
Utrata z obserwacji	0*	0	0	0	0
Inne	0*	0	0	0	3

* Dotyczy fazy indukacji. W fazie podtrzymania leczenia przegralo łącznie 22 pacjentów ze 108, w tym 10/52 z grupy stosującej irfiksymab w zalecanej dawce, tj. 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni - nie wyróżniono przyczyn przerwania. Dodatkowo w badaniu możliwy był cross-over. Pacjenci skrzyżowani otrzymywali wyższą dawkę (5 mg/kg m.c. Q8W → 10 mg/kg m.c. Q8W) lub mieli zwiększoną częstotliwość podawania leku (5 mg/kg m.c. Q12W → 10 mg/kg m.c. Q8W lub 5 mg/kg m.c. Q8W). Pacjenci skrzyżowani byli traktowani zgodnie z protokołem jako ci, u których nie uzyskano odpowiedzi. Skrzyżowano 32/wyjściowo 52 pacjentów z grupy IFX Q8W i 54/wyjściowo 51 z grupy IFX Q12W.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 27. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność	
PCDAI	<p>W przypadku populacji dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu oceny stopnia aktywności choroby stosuje się pediatryczny wskaźnik aktywności ChLC PCDAI (ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>). Aktywność choroby jest monitorowana głównie skalą PCDAI w modyfikacji Hyamsa i wsp. lub modyfikacji Ryżki i Woynarowskiego.</p> <p>Wskaźnik składa się z oceny różnych parametrów klinicznych i laboratoryjnych ocenianych punktowo, a wynik końcowy to suma punktacji uzyskanej w poszczególnych kategoriach. Kategorie obejmują: bóle brzucha, stolce, samopoczucie, stężenie hemoglobiny, OB, stężenie albumin, wskaźnik Cole'a, badanie palpacyjne brzucha, zmiany okołoodbytowe, objawy pozajelitowe.</p> <p>Postać ciężka ChLC rozpoznawana jest gdy wynik PCDAI wynosi powyżej 50 pkt, postać umiarkowanie nasiloną przy zakresie punktów 30-50, a łagodna w przedziale 10-27,5 pkt. O postaci nieaktywnej choroby mówimy, gdy pacjent uzyska mniej niż 10 pkt.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.</p>
HBI	<p>Indeks Harvey-Bradshaw został opracowany w 1980 roku jako prostsza wersja wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI) do celów gromadzenia danych. Składa się wyłącznie z parametrów klinicznych i obejmuje następujące kategorie: ogólne samopoczucie, ból brzucha, liczba płynnych stolców na dobę, stan powłok brzusznych, komplikacje. Pierwsze trzy punkty są przyznawane za poprzedni dzień. Indeks Harvey-Bradshaw jest znacznie prostszy w użyciu niż CDAI i nie wymaga testów biochemicznych.</p> <p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymali 3 lub mniej punktów w skali HBI, najprawdopodobniej znajdują się w remisji zgodnie z CDAI. Pacjenci z wynikiem 8 do 9 lub wyższym są uznawani za mających ciężką chorobę.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.</p>
Odpowiedź kliniczna	<p>Redukcja wartości osiągniętej w skali PCDAI o ≥ 15 punktów oraz końcowa wartość PCDAI wynosząca ≤ 30 punktów.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna w danym punkcie czasowym.</p>
Całkowita remisja	<p>Końcowa wartość PCDAI wynosząca < 10 punktów.</p> <p>Wynik przedstawiano w formie zmiennej binarnej, jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję w danym punkcie czasowym.</p>
IMPACT III	<p>Kwestionariusz IMPACT III służy do oceny jakości życia związanej z chorobą u dzieci i młodzieży z chorobami zapalnymi jelit (choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Składa się z 35 elementów ocenianych samodzielnie przez pacjenta. Sumaryczny wynik mieści się w zakresie od 35 (najgorszy) do 175 (najlepszy).</p>

Punkt końcowy	Komentarz
	Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.
SES-CD	Prosty wynik endoskopowy dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>Simple Endoscopic Score for Crohn Disease</i> , SES-CD). Kwestionariusz ocenia wielkość owrzodzeń błony śluzowej, owrzodzoną powierzchnię, rozszerzenie endoskopowe i obecność zwężenia. Końcowy wynik stanowi sumę punktacji uzyskanej we wszystkich czterech kategoriach. Końcowy wynik 0-2 oznacza remisję, 3-6 - łagodną aktywność endoskopową, 7-15 - umiarkowaną aktywność endoskopową, natomiast wynik >15 - ciężką aktywność endoskopową. Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> , BMI) to współczynnik będący wynikiem podzielenia masy ciała w kilogramach przez wysokość w metrach podniesioną do kwadratu. W przypadku populacji dziecięcej wykozystuje się siatki centylowe, które powinny być dostosowane dla danej populacji. Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.
CRP	Stężenie białka C-reaktywnego (ang. <i>C Reactive Protein</i> , CRP) we krwi zdrowego człowieka zwykle nie przekracza 5 mg/l (najczęściej 0,1-3,0 mg/l), ale w ciągu 24-48 godzin może zwiększyć się nawet 1000-krotnie. Uznaje się, że stężenie powyżej 10 mg/l przemawia za obecnością stanu zapalnego o różnej etiologii. Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.
ESR	Odczyn Biernackiego (OB), inaczej opad Biernackiego (OB), wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> , ESR). Odczyn Biernackiego zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Komitetu ds. Standaryzacji w Hematologii (ICSH) wyraża się w milimetrach (mm). W przypadku dzieci i dorosłych do 60. roku życia za normę uznaje się wartość 3-15 mm w przypadku kobiet i 1-10 mm w przypadku mężczyzn. Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.
Hemoglobina	Za referencyjną wartość hemoglobiny u dzieci powyżej 1. miesiąca życia uznaje się przedział 11-13 g/dl. Wynik przedstawiano w formie zmiennej ciągłej, jako zmianę wartości w stosunku do wartości początkowej.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania.
Poważne zdarzenia niepożądane	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako poważne w czasie trwania badania.
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania.
Jakiegokolwiek infekcje	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek infekcje w czasie trwania badania.

Punkt końcowy	Komentarz
Poważne infekcje	Wynik analizowany jako zmienna binarna - odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje zaklasyfikowane jako poważne w czasie trwania badania.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 28. Metodyka badań.

Badanie	REACT	Bierkuś 2012		CIANT	Ruemmele 2009
		Bierkuś 2012a	Bierkuś 2012b		
Metoda badania	Badanie randomizowane, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe	Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe
Typ badania	Cross-over	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	34 ośrodki z lokalizacjami w Ameryce Północnej, Zachodniej Europie i Kanadzie	1 ośrodek w Polsce (Centrum Zdrowia Dziecka)	1 ośrodek w Polsce (Centrum Zdrowia Dziecka)	15 ośrodków gastroenterologii i pediatrii w Polsce	11 ośrodków we Francji i Belgii
Liczba osób populacji (randomizowane / otwarte / nie randomizowane / bezp.)	112/108/112	0/66/66	0/33/33	84/84/99	31/31/40
Czas obserwacji	54 tygodnie	10 tygodni	50 tygodni	54 tygodnie	60 tygodni
Populacja	Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna nie odpowiadające na standardowe leczenie	Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna nie odpowiadające na standardowe leczenie	Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, o pomiarach niestrawności, otrzymujący wcześniej terapię indukującą i riflaksymidem, które uzyskały na niego odpowiedź	Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna nie odpowiadające na standardowe leczenie	Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna nie odpowiadające na standardowe leczenie
Porównywanie interwencji	IFX podawany doustnie w terapii podtrzymującej w dawce 5 mg/kg m.a. co 8i co 12 tygodni	IFX w terapii indukującej 5mg/kg m.a. podawany w 0., 2., 6. tygodniu	IFX w terapii podtrzymującej (5mg/kg m.a. co 8 tyg.)	Porównanie terapii indukującej 5 mg na kg m.a. w tygodniu 0., 2., 6. a następnie: IFX w terapii podtrzymującej (5mg/kg co 8 tyg.) z AZA 1,5-3 mg/kg m.a. na dzień lub MTX 10-25 mg/tydz lub IFX w terapii podtrzymującej (5 mg/kg co 8 tyg.) bez kontynuacji immunosupresji po 26. tygodniu	Porównanie terapii indukującej 5g na kg m.a. w tygodniu 0., 2., 6. a następnie: IFX co 2 miesiące 5 mg/kg lub IFX na żądanie
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Interakcje między nosicielami próby	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Idzieł sponsor	Opisany. Badanie sponzorowane przez Centocor Inc., Milburn, Pennsylvania	Nie	Nie	Nie	Leki zapewnione zostały przez Sahelring Plough, France. Analiza danych, pisanie artykułu odbyło się niezależnie przez badaczy z French Speaking Group of Pediatric Gastroenterologists bez zaangażowania ze strony reprezentantów Sahelring Plough
Analiza ITT	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
Hipoteza	E.d.	E.d.	N.d.	Non inferiority	Non inferiority

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Błąd nie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CIWT	Wysokie ryzyko [^]	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Nieznane ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
REACH	Niskie ryzyko ^{^^}	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Nieznane ryzyko	Wysokie ryzyko [^]	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
Ruemmele 2009	Niskie ryzyko ^{^^^}	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko ^{^^^^}	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko

[^] lista randomizacyjna została stworzona dla 100 pacjentów w grupach po 10. Łącznie przygotowano 100 kopert randomizacyjnych numerowanych kolejno.

^{^^} 1 zydziela nie pacjentów do grup było wykonywane przy użyciu sedytacji, stratyfikowanego schematu ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego.

^{^^^} Do randomizacji wykorzystano generatory komputerowo adaptacyjnej schemat losowy, który jako czynnik stratyfikacji wykorzystywał wieki pacjentów, rodzaj, lokalizację i aktywność choroby, a także przeszłe i obecne leczenie, co umożliwiło uzyskanie porównywalnych grup.

^{^^^^} Dane zostały wprowadzone do bazy danych przez 2 niezależnych operatorów, obie wpisy zostały porównane, a niespójności zostały rozwiązane.

[^] W badaniu możliwy był cross-over. Pacjenci skrzyżowani otrzymywali wyższą dawkę (5 mg/kg m.c. Q8W → 10 mg/kg m.c. Q8W) lub mieli zwiększoną częstość podawania leku (5 mg/kg m.c. Q12W → 10 mg/kg m.c. Q8W lub 5 mg/kg m.c. Q8W). Pacjenci skrzyżowani byli traktowani zgodnie z protokołem jako ci, u których nie uzyskano od powiedzi. 5 kazyżowa ro 32/wyjściowo 52 pacjentów z grupy IFX Q8W i 54/wyjściowo 51 z grupy IFX Q12W. Ze względu na dużą rolę w odsetkach pacjentów poddanych skrzyżowaniu i tym samym traktowanych jako pacjenci uzyskujący odpowiedzi pomiędzy grupami zdecydowano o obniżeniu oceny.

Legenda:

- 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 niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; 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.
- Selektywne 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;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Ocena jakości badań jedno ramiennych wg skali NICE

Tab. 30. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	Odpowiedź tak/nie*
	Kierkuś 2012
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie
Podsumowanie punktacji	5/8

* za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt.

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 31. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horizont	Dane	
				Interwencja	
				n	H

Tab. 32. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horizont	Rozmiar grupy	Średnia	SD lub SEAA lub 95%CI
				I	I	I

I – Interwencja, SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), SE – błąd standardowy (ang. standard error), 95% CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dane na dzień: 17.07.2018.

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).

Europejska Agencja Leków

European Medicines Agency (EMA) w komunikacie z dnia 20 grudnia 2000 r. mówi o ryzyku wystąpienia zakażenia gruźlicą u leczonych infliksymabem (Remicade®). Oszacowano, że od sierpnia 1998 roku liczba pacjentów przyjmujących infliksymab wynosiła 100 000. Zaraportowano 19 przypadków gruźlicy w Europie i 9 w Ameryce Północnej, w tym jeden przypadek śmiertelny. EMA zaleca aby w przypadku podejrzenia wystąpienia gruźlicy zaprzestać stosowania infliksymabu do momentu wykluczenia infekcji lub wyleczenia (EMA Public Statement 20/12/2000).

W komunikacie publicznym z 24 października 2001 r. EMA wskazała na zwiększenie ryzyka zgonu i częstości hospitalizacji pacjentów z zastoinową niewydolnością serca przyjmujących infliksymab (Remicade®). Infliksymab nie powinien być włączany do terapii u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (Public Statement 24/12/2001).

EMA w komunikacie z 1 lutego 2002 r. wskazała, że infliksymab (Remicade®) jest niewskazany dla chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV) a także u pacjentów z ciężkimi infekcjami. Jednakże infliksymab dalej uważany jest za bezpieczny i efektywny lek (EMA 24/10/2002).

Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki

W komunikacie z 9 lipca 2011 roku TNF α Food and Drug Administration (FDA) informowała o zagrożeniu zakażeniem bakteriami z rodzaju *Legionella* i *Listeria* u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF α w tym infliksymab. Ponadto zanim zostanie wdrożone leczenie inhibitorami, pacjenci powinni zostać zdiagnozowani na obecność gruźlicy aktywnej i utajonej (FDA 9.07.2011).

Blokery TNF mogą obniżać odporność na zakażenia i zwiększać podatność na choroby bakteryjne, wirusowe czy grzybicze wywołane patogenami oportunistycznymi. FDA zaleca aby pacjenci, którzy planują podróż rejonów endemicznych dla inwazyjnych drobnoustrojów powodujących grzybicę systemową powinni przejść odpowiednie badania lekarskie. Diagnostyka histoplazmozy na podstawie przeciwciał i antygenów w krwi może dawać wynik fałszywie negatywny u części pacjentów z aktywną infekcją.

FDA raportuje o przypadkach rzadkiego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych inhibitorami TNF włączając Remicade®. Wszystkie zarejestrowane przypadki dla preparatu Remicade® wystąpiły u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub z zespołem wrzodziejącego jelita większość występowała u niepełnoletnich mężczyzn. Wszyscy Ci pacjenci otrzymywali azatioporynę i 6-merkaptopurynę razem z Remicade® przed diagnozą.

U dzieci w trakcie monitoringu leku po rejestracji stwierdzono występowanie takich poważnych działań niepożądanych jak:

- infekcje (niektóre kończące się zgonem), zawierające zakażenia oportunistyczne i gruźlice,
- reakcje związane z wlewem,
- reakcje nadwrażliwości,
- chłoniak T-komórkowo wątrobowo-śledzionowy,
- produkcja autoprzeciwciał,
- przejściowe nieprawidłowości w produkcji enzymów wątrobowych,
- zespoły toczniopodobne (FDA 14.04.2009).

Lareb

Na stronie holenderskiej bazy Lareb zidentyfikowano 917 zgłoszeń dla preparatu Inflectra® w tym 657 poważnych. Zgłoszenia u dzieci i młodzieży między 11 a 20 roku życia stanowiły 4,7 %. Ogółem 8,2 % wszystkich zgłoszeń pochodziło od pacjentów. Podano stan z 18.07.2018 r.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 33. Wyniki z zakresu skuteczności dla IFX5 mg/kg m.c. Q8W.

Punkt końcowy	Tydzień pomiaru	REACT n/H (%)	CRP n/H (%)	Ruemmele 2009 n/H (%)	Kierkuš 2012 n/H (%)
Zmienne binarne					
Odpowiedź kliniczna	10	b.d.	b.d.	b.d.	48/66 (72,7) [†]
	30	42*/52 (73,1)	b.d.	b.d.	b.d.
	54	33*/52 (63,5)	b.d.	b.d.	b.d.
Remisja kliniczna	10	b.d.	30/45 (66,7)	34/40 (85,0) 25/27 (92,6) ^{**} #	22/66 (33,3) [†]
	30	31*/52 (59,6)	b.d.	b.d.	b.d.
	54	29*/52 (55,8)	b.d.	15/18 (83,3) ^{**} #	23/52 ^{***} (71,9) ^{***}
Zmienne ciągłe					
Średni spadek (poprawa) wartości fCD4 w stosunku do wartości wyjściowej	10	-33,2	86,8	b.d.	-37,5 ^{***}
	54	b.d.	40,7	b.d.	-7,5 ^{***}
Średni wzrost (poprawa) wartości IMPACT III w stosunku do wartości wyjściowej	30	24,7	b.d.	b.d.	b.d.
	54	26,5	b.d.	b.d.	b.d.
Średni spadek (poprawa) zużycia kortykosteroidów w stosunku do wartości wyjściowej (%)	10	b.d.	b.d.	96,7 [*]	b.d.
Średni wzrost (poprawa) wartości BMI	10	b.d.	1,6	b.d.	0,5 [*]
	54	b.d.	1,8	b.d.	0,5 ^{***}
Średni spadek (poprawa) wartości CRP	10	b.d.	-2,1	23,0 [*]	-1,3 ^{***} , [†]
	54	b.d.	-2,4	-26,9 ^{**}	b.d.
Średni wzrost (poprawa) poziomu hemoglobiny	10	b.d.	0,7	b.d.	b.d.
	54	b.d.	1,2	b.d.	1,0 ^{**}
Średni spadek (poprawa) wartości S5-CD	10	b.d.	b.d.	b.d.	-7,5 [*]
	54	b.d.	-12,9	b.d.	-0,5 ^{***}
Średni spadek (poprawa) wartości ESR	10	b.d.	b.d.	21,2 [*]	b.d.
	54	b.d.	b.d.	-24,7 ^{**}	b.d.
Średni spadek (poprawa) wartości HBI	10	b.d.	b.d.	-5,6	b.d.
	54	b.d.	b.d.	-6,2 ^{**}	b.d.

m.a. - masa ciała; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w grupie; b.d. - brak danych

[†] wyliczone z wartości procentowej; ^{**} w subpopulacji bez przetok; ^{***} w badaniu Ruemmele 2009 wyniki raportowe dla 60. tygodnia analizy; ^{*} dane z publikacji Kierkuš 2012a; ^{††} wartość H wyliczona na podstawie wartości ni odsetka raportowanych w publikacji Kierkuš 2012b, jednak publikacji wynika, że do analizy włączono 33 pacjentów; ^{***} dane dla 50. tygodnia obserwacji; # w badaniu Ruemmele 2009 remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik wskaźnika HBI (Hawley-Bradshaw index) < 5.

Tab. 34. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla IFX 5 mg/kg m.c. Q8W.

Punkt końcowy	REACJA n/H (%)	CIĄŻKA n/H (%)	Rzeczony SD09 n/H (%)	Stwierżony SD12 n/H (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	4/45 (8,9)	51/53 (96,2)	13/40 (32,5) ^{**}	21/66 (31,2)
Poważne zdarzenia niepożądane	b.d. [§]	3/53 (5,7)	b.d.	0/66
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	b.d.	b.d.	b.d.	11/66 (16,7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	43/45 (9,6)	2/53 (3,8)	0/18	0/66
Infekcje	2 ^{***} /45 (4,4)	39/53 (73,6)	15/40 (37,5)	15/66 (22,7)
Poważne infekcje	0/45	3/53 (5,7)	0/18	0/66
Reakcje w miejscu podania	0/45	9/53 (17,0) [^]	b.d.	3/66 (4,5)

m.c. - masa ciała; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; H - liczba wszystkich pacjentów w grupie; b.d. - brak danych.

^{*} Reakcja na infuzję została zdefiniowana jako jakiegokolwiek niepożądane doświadczenie, które miało miejsce w trakcie lub 1 godzinę po infuzji; ^{**} Dane łączne dla obu grup badanych; nie zidentyfikowano danych wyłącznie dla armii zowanej grupy; [^] Raportowano wyłącznie dane dla 10-tygodniowej fazy indukacji, w przypadku fazy podtrzymania, w publikacji Kierulff 2012b pojawia się jedynie informacja, iż podczas trwania badania nie stwierdzono zgorzów, nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym, zapalenia nerwu wzrokowego ani dżagawek; nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii; ^{***} suma raportowanych wartości dla ospyi zakażenia wirusem EBV; [§] wartości dla fazy indukacji; [§] zaobserwowano 5 poważnych zdarzeń niepożądanych, w całej populacji; nie raportowano liczby zdarzeń z podziałem na grupy.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	14
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	16
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	17

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOOS.....	7
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	9
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	10
Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	20
Tab. 6. Ocena skuteczności leczenia - zmienne binarne.....	25
Tab. 7. Ocena skuteczności leczenia - zmienne ciągłe.	26
Tab. 8. Analiza danych z zakresu bezpieczeństwa.	29
Tab. 9. Opracowania z zakresu efektywności praktycznej.....	33
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 24.09.2018.	42
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 24.09.2018.	43
Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 24.09.2018.	44
Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 24.09.2018.	44
Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 24.09.2018.	45
Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 24.09.2018.	46
Tab. 16. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 24.09.2018.	47
Tab. 17. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 24.09.2018.	48
Tab. 18. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 24.09.2018.	49
Tab. 19. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	52
Tab. 20. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	56
Tab. 21. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	57
Tab. 22. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	59
Tab. 23. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	60
Tab. 24. Kryteria włączenia i wykluczenia.	61
Tab. 25. Wyjściowe dane demograficzne.....	63
Tab. 26. Przyczyny nieukończenia badania.	64

Tab. 27. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	65
Tab. 28. Metodyka badań.....	68
Tab. 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	70
Tab. 30. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skal i NICE.....	72
Tab. 31. Formuła ekstrakcji dla danych binarnych.....	73
Tab. 32. Formuła ekstrakcji dla danych ciągłych.....	73
Tab. 33. Wyniki z zakresu skuteczności dla IFX 5 mg/kg m.c. Q8W.....	76
Tab. 34. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla IFX 5 mg/kg m.c. Q8W.....	77

Bibliografia

- AOTMŹT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.
- BSPGHAN 2008** Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, Mitton SG. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Children in the United Kingdom. UK IBD Working Group on behalf of the British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) October 2008.
- ChPL Inflectra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf [Dostęp online: 2018.07.17].
- ECCO/ESPGHAN 2014** Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Seban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D, ECCO/ESPGHAN. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
- HAS 2009** Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion. REMICADE. 04 March 2009.
- Kappelman 2013** Kappelman M, Bailey C, Crandall W, Zhang P, King E, Joffe MM, Colletti RB, Forrest CB. Real-world clinical and comparative effectiveness of infliximab in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* (2013) 144:5 SUPPL. 1 (S146).
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- NICE 2010** Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. Technology appraisal guidance. Published: 19 May 2010
nice.org.uk/guidance/ta187 [Dostęp online: 2018.07.17].
- NICE 2012** Crohn's disease: management. Clinical guideline Published: 10 October 2012
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg152> [Dostęp online: 2018.07.17].
- 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.
- SMC 2008** Scottish Medicines Consortium. Infliximab 100mg powder for concentrate for solution for infusion, (Remicade®) No. (448/08). 11 February 2008.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).