



IGNORANTIA NOCET

# Remsima<sup>®</sup> (infliksymb) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Warszawa, 28.01.2025 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

28 stycznia 2025 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.69.2024.4.KD, OT.423.1.70.2024.4.KD, OT.423.1.71.2024.4.KD, OT.423.1.72.2024.4.KD z dnia 19 grudnia 2024 r. oraz piśmie OT.423.1.4.2025.2.KD, OT.423.1.5.2025.2.KD z dnia 20 stycznia 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 lipca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Kontrola jakości</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>• Opis punktów końcowych</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji</li> <li>• Ocena jakości informacji</li> <li>• Opis dodatkowego bezpieczeństwa</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>• Opis punktów końcowych</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji</li> <li>• Ocena jakości informacji</li> <li>• Opis dodatkowego bezpieczeństwa</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>• Opis badań pierwotnych</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>• Opis dodatkowego bezpieczeństwa.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>• Opis dodatkowego bezpieczeństwa.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Celltrion Healthcare Hungary Kft., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>21</b>
3.1. Źródła danych .....	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania .....	22
3.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	23
3.5. Badania włączone .....	29
3.5.1. Opracowania wtórne .....	32
3.5.2. Badania pierwotne .....	33
3.6. Ekstrakcja danych.....	53
3.7. Ocena jakości informacji .....	55
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	61
3.9. Ocena skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na RZS 66	
3.9.1. Wskaźnik DAS 28-CRP i DAS 28-OB.....	68
3.9.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP i EULAR-OB....	71
3.9.3. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 .....	74

---

---

3.9.4. Ocena CDAI.....	77
3.9.5. Ocena SDAI.....	78
3.9.6. Jakość życia.....	80
3.9.7. Biomarkery stanu zapalnego u chorych na RZS.....	83
3.10. Ocena skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na ChLC i WZJG.....	86
3.10.1. Stężenie INF w surowicy (C <sub>trough</sub> ) – populacja ChLC i WZJG.....	88
3.10.2. Odpowiedź i remisja kliniczna według skali CDAI – populacja ChLC.....	89
3.10.3. Odpowiedź i remisja kliniczna według skali Mayo – populacja WZJG.....	93
3.10.4. Wygojenie błony śluzowej – populacja WZJG.....	97
3.10.5. Remisja endoskopowa – populacja ChLC.....	98
3.10.6. Odpowiedź endoskopowa – populacja ChLC.....	99
3.10.7. Jakość życia (kwestionariusz SIBDQ) – populacja ChLC i WZJG.....	100
3.10.8. C Biomarkery stanu zapalnego – populacja ChLC i WZJG.....	101
3.11. Ocena bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na RZS.....	104
3.11.1. Zgony.....	105
3.11.2. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	106
3.11.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI).....	110
3.11.4. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	112
3.12. Ocena bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na ChLC i WZJG.....	115
3.12.1. Zgony.....	116

---

---

3.12.2. Profil bezpieczeństwa ogółem .....	116
3.12.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) .....	120
3.12.4. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) .....	122
3.13. Ekstrapolacja wyników skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w populacji chorych na RZS, ChLC i WZJG na populację chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą .....	128
3.13.1. Ocena skuteczności .....	128
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa .....	131
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	131
3.14.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA .....	132
3.14.1. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu <i>EMA RMP 2021</i> .....	134
3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	138
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	138
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2023</i> .....	158
3.15.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC .....	159
<b>4. Ograniczenia .....</b>	<b>161</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>163</b>
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>171</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>176</b>
7.1. Porównanie populacji w ChPL vs Program Lekowy .....	176
7.2. Badania obserwacyjne .....	185
7.2.1. Charakterystyka badań obserwacyjnych .....	185

---

---

7.2.2. Ocena skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na ChLC i WZJG .....	196
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	203
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	204
7.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy .....	205
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	208
7.7. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy .....	210
7.7.1. Badanie <i>Schreiber 2021</i> .....	210
7.7.2. Badanie <i>Westhovens 2021</i> .....	217
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	222
7.9. Skale oceny jakości badań.....	227
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	234
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	235
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>237</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>245</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>246</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABA	Abatacept
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADA	ang. <i>antidrug antibodies</i> – przeciwciała przeciw lekowi
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANA	ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> – przeciwciała przeciwjądrowe
anty-dsDNA	przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>administration-related reaction</i> – reakcja związana z podaniem
ASAS	ang. <i>Assessment in Ankylosing Spondylitis</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Oceny Spondyloartropatii
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – złożony wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AZA	Azatiopryna
b/d	brak danych
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – wskaźnik służący do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości kręgosłupa
BCG	prątki <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BL	ang. <i>baseline</i> – wartość na początku badania
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe
CCP	przeciwciała cytrulinowe
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – kliniczny wskaźnik aktywności choroby
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Skrót	Rozwinięcie
CHF	ang. <i>congestive heart failure</i> – zastoinowa niewydolność serca
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
CsA	Cyklosporyna
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – zestaw kryteriów standaryzowanej klasyfikacji działań niepożądanych leków
C <sub>trough</sub>	stężenie minimalne leku we krwi bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku
DAS	ang. <i>disease activity score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DEL	ang. <i>delayed hypersensitivity reactions</i> – opóźniona reakcja nadwrażliwości
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
dsDNA	dwuniciowe DNA
EKG	Elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESS	ang. <i>endoscopic subscore</i> – podskala endoskopowa
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w chorobach przewlekłych, domena dot. oceny zmęczenia
FC	Kalprotektyna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – domena niepełnosprawności
HB	wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
HSTCL	ang. <i>hepatosplenic T-cell lymphoma</i> – chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych



Skrót	Rozwinięcie
IGRA	ang. <i>interferon-γ release assays</i> – testy wydzielania interferonu gamma
IL	Interleukina
INF	Infliksymab
IRR	ang. <i>infusion related reaction</i> – reakcja związana z infuzją
IS	istotność statystyczna
ISR	ang. <i>injection site reaction</i> – reakcja w miejscu wstrzyknięcia
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	słowa kluczowe
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji
LSM	ang. <i>least mean squares method</i> – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
m.c./mc.	masa ciała
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MCS	ang. <i>mental component score</i> – wynik podskali oceny psychicznej kwestionariusza SF-36
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MRI SPARCC	ang. <i>Magnetic resonance imaging index for scoring inflammation in the sacroiliac joints</i> – wskaźnik rezonansu magnetycznego do oceny zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
n/d	nie dotyczy
NChZJ	Nieswoiste choroby zapalne jelit
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>natural killers</i> – komórki naturalnej cytotoksyczności
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja braku odpowiedzi

Skrót	Rozwinięcie
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PCS	ang. <i>physical component score</i> – wynik podskali oceny fizycznej kwestionariusza SF-36
PGA	ang. <i>Patient Global Assessment</i> – globalna ocena aktywności choroby wg chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	punkt końcowy
PLC	Placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
Q6W	co 6 tygodni
Q8W	co 8 tygodni
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	czynniki reumatoidalne
RTG	Roentgen
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SES-CD	ang. <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> – prosta endoskopowa ocena dla choroby Leśniowskiego-Crohna
SF-36	ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SIBDQ	ang. <i>Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – skrócony kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
SIR	ang. <i>systemic injection reaction</i> – ogólnoustrojowa reakcja na wstrzyknięcie
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

Skrót	Rozwinięcie
ti	Tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
TNF- $\alpha$	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
UE	Unia Europejska
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki
UST	Ustekinumab
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – skala wzrokowo-analogowa
WED	Wedolizumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań)*, w ramach analizy klinicznej dla leku Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej, stosowanego u dorosłych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy plackowatej wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

### Populacja

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Remsima® (infliksymab s.c.) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) podawanego drogą podskórną (s.c.) w ramach wszystkich programów lekowych, w których aktualnie finansowany jest ze środków publicznych infliksymab w postaci dożyłnej (i.v.), tj.:

- B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)
- B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10: K50)
- B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)
- B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)
- B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
- B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami ChPL Remsima® dla postaci podskórnej i kryteriami wnioskowanych programów lekowych.

Z uwagi na potrzebę wprowadzenia kompleksowych zmian we wszystkich wnioskowanych programach lekowych dla infliksymabu, w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego analizowane są jednocześnie wszystkie rozpatrywane wskazania.

### Interwencja

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Remsima® (infliksymab) podawany w postaci podskórnej. Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa.

Schemat dawkowania INF s.c., zgodnie z *ChPL Remsima®* (dorośli ≥18 lat):

Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Szczegółowy opis przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.

### Komparator

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) podawanego drogą podskórną w ramach wszystkich programów lekowych, w których aktualnie finansowany jest ze środków publicznych infliksymab w postaci dożylniej.

Jako komparator dla INF podawanego podskórnie we wszystkich analizowanych wskazaniach wybrano INF w postaci dożylniej.

Taki wybór komparatora wynika z przede wszystkim ze schematu dawkowania INF. Zgodnie z zapisami *ChPL Remsima®* schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej obejmuje podanie dożylnie leku w celu indukcji remisji a następnie podanie podskórne w ramach leczenia podtrzymującego. Tym samym w warunkach polskiej praktyki klinicznej wybór pomiędzy terapiami będzie dotyczył jedynie kontynuacji terapii INF w postaci dożylniej lub zmiany terapii na postać podskórną INF (a nie zmiany innego leku z programu na INF s.c.).

### Punkty końcowe

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- odpowiedź kliniczna (DAS 28, EULAR CRP, ACR 20/50/70, skala Mayo, skala CDAI);
- remisja kliniczna (skala Mayo, skala CDAI);
- wygojenie błony śluzowej,
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź endoskopowa;
- biomarkery stanu zapalnego (stężenia białka CRP, stężenie kalprotektyny w kale);
- jakość życia (HAQ, SF-36, SIBDQ);
- profil bezpieczeństwa.

### Metodyka

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 50 chorych ogółem
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

### Wyniki przeglądów

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla INF s.c. zidentyfikowano następujące badania pierwotne:

- *CT-P13 3.5 (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019)* w populacji chorych na RZS; wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie RCT
- *CT-P13 1.6 (Schreiber 2021, EMA EPAR 2020)* w populacji chorych na ChLC i WZJG; wieloośrodkowe, otwarte badanie RCT;
- *REMSWITCH i REMSWITCH-LT (Buisson 2023, Buisson 2024)* w populacji chorych na ChLC i WZJG; obserwacyjne, wieloośrodkowe badania kliniczne;
- *Iborra 2024* w populacji chorych na ChLC i WZJG; badanie obserwacyjne, jednoramienne wieloośrodkowe;
- *Huguet 2022* w populacji chorych na ChLC i WZJG; badanie prospektywne, wieloośrodkowe.

Badania CT-P13 3.5 oraz CT-P13 1.6 składały się z:

- fazy indukcji badania, trwającej do 6. tyg. obserwacji, w której chorzy stosowali INF i.v.;
- fazy leczenia podtrzymującego, trwającej od 6. do 54. tyg. obserwacji (chorzy byli randomizowani do leczenia INF s.c. lub INF i.v. w 6. tyg. badania a następnie w 30. tyg. badania chorzy w grupie INF i.v. zmienili leczenie na INF s.c.).

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących INF s.c. oraz INF i.v. w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w wymienionych wskazaniach oparto na dokumencie EMA EPAR 2020. Zgodnie z opinią EMA za właściwe uznano wykonanie ekstrapolacji wyników w populacji chorych na RZS, ChLC i WZJG na populację chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (publikacja *Caporali 2021*, *Chetwood 2024*, *Elford 2024*, *Peyrin-Biroulet 2024*). Celem przeglądu *Caporali 2021* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v., adalimumabu i etanerceptu oraz ich odpowiednich leków biopodobnych w leczeniu chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W przeglądzie *Chetwood 2024* stwierdzono, że zmiana formy podania INF z dożyłnej na podskórną wiąże się z utrzymaniem wysokiego wskaźnika remisji klinicznej oraz niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych. W przeglądzie *Elford 2024* raportowano zbliżoną skuteczność INF s.c. i INF i.v. Podkreślono jednak, że stosowanie podskórnej formy podania leku może być preferowane przez chorych ze względu na niższą immunogenność terapii oraz mniejsze obciążenie zasobów opieki zdrowotnej. Z kolei zgodnie z wynikami przeglądu *Peyrin-Biroulet 2024*, dobrze udokumentowane wyższe stabilne stężenia INF w surowicy uzyskane w czasie stosowania postaci podskórnej leku mogą wskazywać na większą skuteczność w utrzymaniu długoterminowej skuteczności w porównaniu z INF i.v.

Równocześnie warto zaznaczyć, że w związku z faktem, iż przeszukiwanie baz w przeglądzie *Caporali 2019* zakończono w sierpniu 2019 r., może on nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Publikacje *Caporali 2021* oraz *Elford 2024* oceniono jako przeglądy o niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2, natomiast przeglądy *Chetwood 2024* oraz *Peyrin-Biroulet 2024* jako przeglądy o bardzo niskiej jakości.

W skali Cook wszystkim włączonym do analizy przeglądom systematycznym przyznano 5/5 punktów.

## Wyniki skuteczności

### Ocena skuteczności INF s.c. vs INF i.v. – populacja chorych na RZS

Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP względem wartości początkowych stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 **pierwszorzędowy punkt końcowy**. Średnia redukcja wyniku DAS 28-CRP względem wartości początkowych wyniosła 2,21 w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego stosowała INF s.c. oraz 1,94 w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. **Zakładana hipoteza non-inferiority (nie gorsza skuteczność INF s.c. w porównaniu z INF i.v.) dla tego punktu końcowego została potwierdzona.**

Zgodnie z założeniem autorów badania CT-P13 3.5 ocena drugorzędowych punktów końcowych została przedstawiona w sposób opisowy (nie wnioskowano o istotności statystycznej różnic między badanymi grupami). W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano między innymi odpowiedź na leczenie (według EULAR, ACR), jakość życia (HAQ, SF-36) oraz biomarkery stanu zapalnego (CRP, RF).

Dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie według kryteriów EULAR-CRP w 30. tyg. badania raportowano u 92,7% w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego stosowała INF s.c. oraz u 83,3% chorych w grupie która kontynuowała stosowanie INF i.v. Dobra lub umiarkowana odpowiedź na leczenie była również podobna między grupami w najdłuższym okresie obserwacji (54. tyg.) – osiągnęło ją ok. 84% chorych w grupie INF s.c. oraz ok. 82% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

Również częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 była zbliżona między grupami zarówno w 22. i 30. tyg., jak i w 54. tyg. badania.

W najdłuższym okresie obserwacji (54. tyg.) średnia redukcja wyniku w kwestionariuszu HAQ była zbliżona między badanymi grupami i wyniosła -0,79 w grupie INF s.c. oraz -0,66 w grupie INF i.v. → INF s.c. Również średni wzrost wyniku w kwestionariuszu SF-36 był porównywalny między badanymi grupami i w 54. tyg. wyniósł 10,38 i 8,06 w grupie INF s.c. oraz 9,14 i 6,30 w grupie INF i.v. → INF s.c. odpowiednio dla SF-36 PCS oraz SF-36 MCS.

W fazie podtrzymującej badania, średnie stężenie biomarkerów stanu zapalnego (CRP oraz RF) utrzymywało się na podobnym poziomie w obu badanych grupach.

### Ocena skuteczności INF s.c. vs INF i.v. – populacja chorych na ChLC i WZJG

Stężenie INF w surowicy oceniane przed podaniem dawki leku w 22. tyg. ( $C_{trough}$ ) stanowiło w badaniu CT-P13 1.6 **pierwszorzędowy punkt końcowy**.  $C_{trough}$  INF w surowicy w 22. tyg. wyniosło odpowiednio 20,98  $\mu\text{g/ml}$  w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego stosowała INF s.c. oraz 1,82  $\mu\text{g/ml}$  w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. **Zakładana hipoteza non-inferiority (nie gorsza skuteczność INF s.c. w porównaniu z INF i.v.) dla tego punktu końcowego została potwierdzona.**

Zgodnie z założeniem autorów badania *CT-P13 1.6* ocena drugorzędowych punktów końcowych została przedstawiona w sposób opisowy (nie wnioskowano o istotności statystycznej różnic między badanymi grupami). W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano między innymi odpowiedź i remisję kliniczną (skala CDAI, skala Mayo), jakość życia (SIBDQ) oraz biomarkery stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna w kale).

Odsetek chorych na ChLC, którzy osiągnęli CDAI-70, CDAI-100 oraz CDAI < 150 punktów w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego stosowała INF s.c. 120 mg był zbliżony lub nieznacznie wyższy zarówno dla 22. jak i 30. tyg. badania w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Odpowiedź kliniczną według CDAI-70 oraz CDAI-100 w 54. tyg. w grupie INF s.c. vs INF i.v. → INF s.c. raportowano odpowiednio u 75,0% vs 68,0% oraz 70,0% vs 64,0% chorych. Remisję kliniczną (CDAI < 150) w 54 tyg. badania raportowano u 60,0% chorych w grupie INF s.c. oraz u 56,0% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

W populacji chorych na WZJG, zarówno dla wyniku w całkowitej, jak i częściowej skali Mayo, raportowano nieznacznie wyższe odsetki chorych z odpowiedzią oraz remisją kliniczną w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego stosowała INF s.c. 120 mg w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. w 22. i 30. tyg. badania. Skuteczność INF s.c. utrzymywała się również w 54. tyg. badania w obu grupach (INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.).

Średnia poprawa wyniku w kwestionariuszu SIBDQ względem wartości początkowych była podobna między grupami INF s.c. oraz INF i.v. dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji (w najdłuższym okresie obserwacji (54. tyg.), średnia zmiana wyniku wyniosła 15,5 w grupie INF s.c. oraz 16,3 w grupie INF i.v. → INF s.c.).

W fazie podtrzymującej badania, średnie stężenie biomarkerów stanu zapalnego (CRP oraz kalprotektyna w kale) utrzymywało się na podobnym poziomie w obu badanych grupach.

#### **Uzupełniająca analiza skuteczności w populacji chorych na ChLC i WZJG – badania obserwacyjne**

W ramach oceny skuteczności INF s.c. w badaniach analizowano częstość występowania nawrotów klinicznych choroby, stężeń biomarkerów stanu zapalnego oraz stężenia INF w surowicy.

Wśród chorych przyjmujących standardową dawkę INF i.v. (5mg/kg Q8W), którzy zmienili leczenie na INF s.c., nawrót choroby wystąpił maksymalnie u 10,2% chorych do 6. miesiąca leczenia INF s.c. W badaniu *REMSWITCH-LT*, które stanowiło przedłużenie badania *REMSWITCH*, odsetek chorych z nawrotem choroby utrzymywał się na względnie niezmiennym poziomie aż do 18. (± 3) miesiąca badania i wyniósł maksymalnie 13,8%.

W badaniu *REMSWITCH* stężenie kalprotektyny w kale utrzymywało się na względnie stałym poziomie zarówno między 4.-8. tyg., jak i 8.-16. tyg. po zmianie leczenia na INF s.c. w porównaniu z wartościami początkowymi. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie. Istotną statystycznie różnicę na korzyść INF s.c. raportowano jedynie dla najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 16.-24. tyg.– stężenie kalprotektyny w kale wyniosło 18 µg/ml.

W badaniach *Huguet 2022* i *Iborra 2024* stężenie biomarkerów stanu zapalnego (kalprotektyny w kale oraz białka CRP) utrzymywało się na zbliżonym poziomie zarówno po 3 miesiącach od zmiany leczenia z i.v. na s.c., jak i w dłuższym okresie obserwacji, tj. po 6 i 12 miesiącach. Uzyskane mediany nie przekraczały norm świadczących o wystąpieniu stanu zapalnego u chorych.

Dodatkowo w badaniach *Huguet 2022* i *Iborra 2024* przez cały okres obserwacji (odpowiednio 6 i 12 miesięcy) raportowano utrzymanie terapeutycznego stężenia INF w surowicy (>5 µg/ml).

### **Wyniki bezpieczeństwa**

#### **Ocena bezpieczeństwa INF s.c. vs INF i.v. – populacja chorych na RZS**

W czasie 54. tyg. badania *CT-P13 3.5* raportowano jeden zgon (0,6%) w grupie chorych, którzy w ramach leczenia podtrzymującego stosowali INF s.c. oraz 4 (2,3%) zgony w grupie chorych przyjmujących INF i.v. → INF s.c., w tym dwa (1,1%) zgony wystąpiły po zmianie leczenia na INF s.c.

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych do 54. tyg. badania odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.:

- ≥ 1 TEAE: 54,8% vs 66,9%;
- ≥ 1 ciężkie TEAE: 3,6% vs 7,4%;
- ≥ 1 TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 3,6% vs 8,0%.

W badaniu *CT-P13 3.5* analizowano również częstość występowania zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI). Najczęstszymi AESI, które wystąpiły do 30. tyg. badania były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenia, które odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach – u 20,0% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego stosowała INF s.c. i 18,0% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Do 54. tyg. badania TEAE zaklasyfikowane jako zakażenia wystąpiły u 29,2% chorych w grupie INF s.c. oraz u 34,3% w grupie INF i.v. → INF s.c.

Jako najczęściej występujące TEAE w obu grupach w 54. tyg. raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które wystąpiły u 17,9% chorych w grupie INF s.c. oraz 22,9% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

#### Ocena bezpieczeństwa INF s.c. vs INF i.v. – populacja chorych na ChLC i WZJG

W czasie 54. tyg. leczenia w badaniu *CT-P13 1.6* nie raportowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących INF s.c. jak i INF i.v. → INF s.c.

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych do 54. tyg. badania odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.:

- ≥ 1 TEAE: 74,2% vs 58,5%;
- ≥ 1 ciężkie TEAE: 7,6% vs 10,8%;
- ≥ 1 TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 1,5% vs 4,6%.

Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami w 30. tyg. badania.

W badaniu *CT-P13 1.6* analizowano również częstość występowania zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI). Najczęstszymi AESI do 30. tyg. badania były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie i wystąpiły one u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach – odpowiednio 16,7% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego stosowała INF s.c. oraz u 16,9% w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Do 30. tyg. badania, istotnie statystycznie częściej w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego stosowała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. raportowano TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR. Do 54. tyg. badania najczęstszymi AESI były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie oraz TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR. Profil bezpieczeństwa po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c. był porównywalny z danymi dla 30. tyg. badania.

Najczęściej występującymi TEAE do 54. tyg. badania były zlokalizowane ISR, które raportowano u 22,7% chorych w grupie INF s.c. oraz u 4,6% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

#### Ekstrapolacja wyników skuteczności i bezpieczeństwa INF w populacji chorych na RZS, ChLC i WZJG na populację chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę

Zgodnie z opinią EMA wykazanie porównywalnej farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa INF s.c. względem INF i.v. u chorych na RZS oraz ChLC/WZJG umożliwia wykonanie ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. na pozostałe wskazania – ZZSK, ŁZS i łuszczycę.

Uzasadnienie ekstrapolacji skuteczności oraz proponowanego dawkowania INF s.c. w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę oparte jest na następujących dowodach klinicznych:

- u chorych na ChLC i WZJG minimalne stężenie ( $C_{\text{trough}}$ ) INF w surowicy równe 5 µg/ml wiąże się z poprawą kliniczną;
- u chorych na łuszczycę  $C_{\text{trough}}$  INF w surowicy wiąże się z odpowiedzią kliniczną;
- u chorych na ZZSK obserwowana docelowa wartość  $C_{\text{trough}}$  INF wynosi 3-7 µg/ml;
- u chorych na ChLC i WZJG niewystarczająca ekspozycja na INF (< 3 µg/ml) zwiększa czterokrotnie ryzyko powstania przeciwciał przeciwko INF;
- mechanizm działania INF w RZS oraz ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest zbliżony i polega na powinowactwie do rozpuszczalnej formy TNF-α.

Zgodnie z opinią EMA, biorąc pod uwagę, że podobnie jak w RZS, mechanizm działania INF w ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest zbliżony, a dawka INF i.v. koreluje z dawką w WZJG/ChLC uzasadnione jest, że dawka INF s.c. wynosząca 120 mg zapewni podobny efekt terapeutyczny jak w przypadku INF i.v. w ekstrapolowanych wskazaniach. Ponadto zgodnie z *EMA EPAR 2020* dostępne dane dotyczące skuteczności INF s.c. są wystarczające aby ekstrapolować wyniki na pozostałe wskazania.

Ocena bezpieczeństwa u chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę opiera się głównie na badaniu *CT-P13 3.5*, które stanowi nadrzędne źródło danych dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa podskórnej postaci INF. W opinii EMA dostępne dane są wystarczające aby ekstrapolować bezpieczeństwo z populacji RZS (badanie *CT-P13 3.5*), a także z populacji chorych na WZJG i ChLC (badanie *CT-P13 1.6*) na ZZSK, ŁZS i łuszczycę.

#### Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Remsima® ogółem, bez podziału na drogę podania leku, dlatego mogą nie odzwierciedlać profilu bezpieczeństwa INF stosowanego wyłącznie w postaci podskórnej.



Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia INF związana jest z możliwością wystąpienia zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz badań diagnostycznych.

Zgodnie z dokumentem FDA wśród ostrzeżeń i środków ostrożności wymieniono m.in. ciężkie zakażenia, w tym zakażenia grzybicze, nowotwory i wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Zgodnie z ChPL wśród potencjalnych zagrożeń wymieniono m.in.: reakcje układowe na wstrzyknięcie/lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia/reakcje nadwrażliwości, zakażenia, gruźlicę, nowotwory złośliwe.

**Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Remsima® w postaci podskórnej oceniono jako pozytywny.**

### Wnioski

Brak dostępu do alternatywnej formy podania leku u dorosłych chorych kwalifikujących się do leczenia INF w ramach wnioskowanych Programów lekowych, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem, stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, szczególnie biorąc pod uwagę przewlekły charakter analizowanych wskazań. Sposób podania leku może istotnie wpływać na stosunek chorego do leczenia, w tym przestrzeganie zaleceń oraz na jakość życia chorych i ich rodzin.

Obecnie na rynku dostępnych jest kilka produktów leczniczych zawierających INF przeznaczony do podania dożylnego. Dostępność INF w postaci podskórnej niewątpliwie zwiększyłaby opcje terapeutyczne dostępne dla chorych oraz zwiększyłaby ich komfort, dzięki łatwiejszemu podawaniu leku. Potencjalne korzyści z podania podskórnego obejmują także optymalizację zasobów medycznych. W ramach proponowanych zmian zapisów Programów Lekowych dla wszystkich analizowanych wskazań, możliwość zmiany INF z preparatu podawanego dożylnie na preparat podawany podskórnie pozwoli chorym na dalsze kontynuowanie terapii w warunkach domowych i w mniej obciążającej formie podania.

Analiza skuteczności wykazała porównywalną skuteczność infliksymabu stosowanego podskórnie (s.c., postać roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu z infliksymabem w postaci roztworu do infuzji (i.v.) w zakresie kluczowych punktów końcowych m.in. odpowiedzi i remisji klinicznej, jakości życia oraz biomarkerów stanów zapalnych. W badaniach CT-P13 1.6 oraz CT-P13 3.5 hipotezę *non-inferiority* INF s.c. względem INF i.v. wykazano dla pierwszorzędných punktów końcowych.

Analiza profilu bezpieczeństwa INF s.c. wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest zbliżona. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania infliksymabu w postaci podskórnej i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa interwencji jest akceptowalny.

**W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® w postaci podskórnej w populacji chorych dorosłych w całym zakresie analizowanych wskazań.**

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej stosowanego u dorosłych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy plackowatej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

- 
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
  - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

## 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa infliksymabu w postaci podskórnej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

---

<sup>1</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.4.1.

### 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2023].

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (infliksymab w postaci podskórnej). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings (MeSH)* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej<sup>2</sup>.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla infliksymabu w postaci podskórnej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 0. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

### **3.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

---

<sup>2</sup> Przeprowadzono wyszukiwanie dla infliksymabu bez względu na drogę podania, jednak do analizy włączano jedynie dane dla infliksymabu w postaci podskórnej. Wyjątek stanowiły bazy ADRReports oraz WHO UMC, ponieważ dane na tych stronach raportowane są łącznie dla infliksymabu w postaci dożyłnej i podskórnej.

---

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b> Dorośli chorzy z aktywną postacią RZS. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj.: w skojarzeniu z metotreksatem w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłych chorych z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem.</li> </ul> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.33. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. populacja pediatryczna.
	<p><b>Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)</b> Dorośli chorzy z ciężką lub umiarkowaną aktywną postacią ChLC Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj.: w</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, 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;</li> <li>• leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone</li> </ul>	



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.32. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)</b></p> <p>Dorośli chorzy z ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj.: w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.55. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Zesztywniające zapalenie stawów (ZZSK)</b></p> <p>Dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią ZZSK.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj. w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.36. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)</b></p> <p>Dorośli chorzy z aktywnym ŁZS.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj.: w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca. Leczenie należy podawać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z metotreksatem</li> <li>• lub w monoterapii u chorych, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> </ul> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.35. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak</p>	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Łuszczycyca plackowata</b> Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Remsima® dla postaci podskórnej, tj. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.47. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Komentarz:</b> W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Remsima® podawany podskórną drogą stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecany schemat dawkowania infliksymabu składa się z 2 części: <i>Dawka indukcyjna</i> <u>RZS:</u> Leczenie należy rozpocząć od dawek nasycających INF, które mogą być podawane dożylnie lub podskórną. Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima® 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie. Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylną dawkę nasycającą INF, dwie infuzje INF w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórną powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym. <u>ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS, łuszczycyca:</u> Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórną powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. <i>Dawka podtrzymująca</i></p>	Inna niż infliksymab s.c.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.	
Komparator <sup>3</sup>	<p>Infliksymab w postaci dożylny finansowany w ramach Programów Lekowych B.33, B.32, B.55, B.36, B.35 i B.47.</p> <p>Infliksymab w postaci dożylny podawany zgodnie z <i>ChPL Remsima®</i>.</p>	Nie zgodny z założonymi
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.</p> <p><u>RZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena odpowiedzi na leczenia (np. ACR, DAS28, EULAR);</li> <li>• ocena jakości życia (np. wynik kwestionariusza HAQ);</li> <li>• biomarkery stanu zapalnego (CRP, RF);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź i remisja kliniczna (np. CDAI);</li> <li>• odpowiedź endoskopowa;</li> <li>• remisja endoskopowa;</li> <li>• jakość życia (np. SIBDQ);</li> <li>• biomarkery stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź i remisja kliniczna (np. Mayo);</li> <li>• remisja histologiczna;</li> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• poprawa endoskopowa;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej;</li> <li>• jakość życia (np. SIBDQ);</li> <li>• biomarkery stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>ZZSK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);</li> <li>• ocena sprawności (np. BASFI);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);</li> <li>• ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI);</li> <li>• objawy choroby (np. ból);</li> <li>• zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>ŁZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>• remisja choroby;</li> <li>• nawrót choroby;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, DLQI);</li> </ul>	

<sup>3</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Łuszczyca plackowata:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI);</li> <li>odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI);</li> <li>aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy);</li> <li>ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> włączane będą także kluczowe farmakokinetyczne pierwszorzędowe punkty końcowe i istotne klinicznie farmakodynamiczne punkty końcowe (stężenie CRP, kalprotektyny w kale, RF).</p>	Punkty końcowe niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy post-hoc, analizy zbiorcze (ang. <i>pooled</i> )
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 50 chorych ogółem.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa <b>Komentarz:</b> włączane będą także kluczowe farmakokinetyczne pierwszorzędowe punkty końcowe i istotne klinicznie farmakodynamiczne punkty końcowe (stężenie CRP, kalprotektyny w kale, RF).	Punkty końcowe niezgodne z założonymi.
Metodyka	Wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych. <b>Komentarz:</b> Brak możliwości zawężenia wyszukiwania w bazach WHO UMC i ADRReports do drogi podania, dlatego też analizowano dostępne dane dot. drogi podania podskórnej i dożyłnej łącznie.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.5. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 995 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 142 publikacji i rekordów w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji, w tym:

- badania pierwotne – 6 publikacji do badań *CT-P13 3.5*, *CT-P13 1.6*, *REMSWITCH* i *REMSWITCH-LT* [Schreiber 2021, Westhovens 2021, Buisson 2023, Buisson 2024], *Iborra 2024* oraz *Huguet 2022*;
- badanie wtórne – 4 publikacje [Caporali 2021, Chetwood 2024, Elford 2024, Peyrin-Biroulet 2024];
- publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa, opisu stosunku korzyści do ryzyka i opisu badań pierwotnych – 7 publikacji [EMA EPAR 2019, EMA EPAR 2020, ChPL Remsima®, EMA RMP 2021, FDA 2023, ADRReports 2025, WHO UMC 2025].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

---

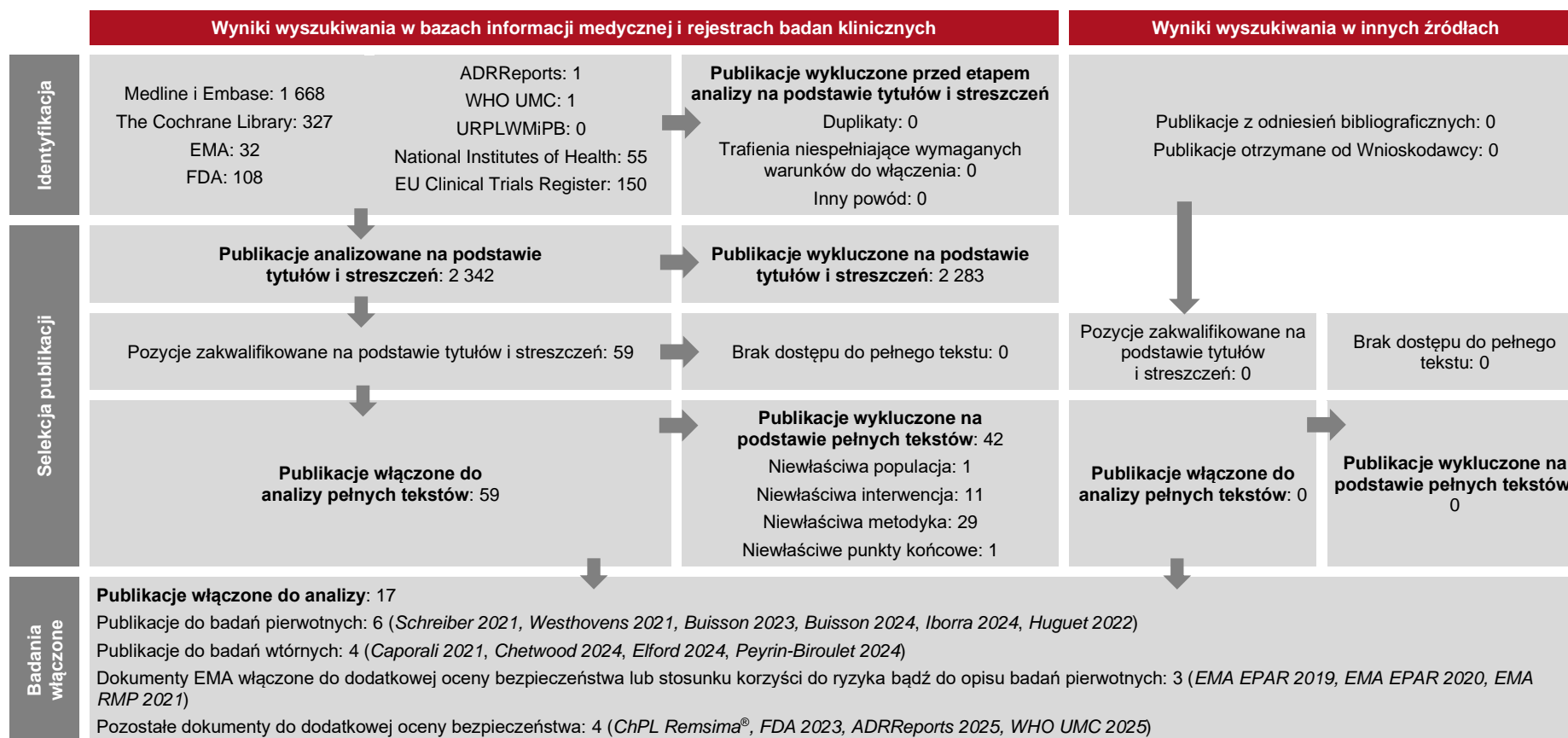
diagramie PRISMA<sup>4</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 0.

---

<sup>4</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



### 3.5.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (publikacja *Caporali 2021*, *Chetwood 2024*, *Elford 2024*, *Peyrin-Biroulet 2024*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądu *Caporali 2021* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu do INF i.v., adalimumabu i etanerceptu w leczeniu chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W odnalezionym przeglądzie systematycznym wykazano, że INF s.c. jest technologią o porównywalnej lub lepszej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych w odniesieniu do INF i.v.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy w przeglądzie *Chetwood 2024* stwierdzono, że zmiana formy podania INF z dożylną na podskórną wiąże się z utrzymaniem wysokiego wskaźnika remisji klinicznej oraz niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych. W przeglądzie *Elford 2024* raportowano zbliżoną skuteczność INF s.c. i INF i.v. Podkreślono jednak, że stosowanie podskórnej formy podania leku może być preferowane przez chorych ze względu na niższą immunogenność terapii oraz mniejsze obciążenie zasobów opieki zdrowotnej. Z kolei zgodnie z wynikami przeglądu *Peyrin-Biroulet 2024*, dobrze udokumentowane wyższe stabilne stężenia INF w surowicy uzyskane w czasie stosowania postaci podskórnej leku mogą wskazywać na większą skuteczność w utrzymaniu długoterminowej skuteczności w porównaniu z INF i.v.

Publikacje *Caporali 2021* oraz *Elford 2024* oceniono jako przeglądy o niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2, natomiast przeglądy *Chetwood 2024* oraz *Peyrin-Biroulet 2024* jako przeglądy o bardzo niskiej jakości.

W skali Cook wszystkim włączonym do analizy przeglądom systematycznym przyznano 5/5 punktów.

Warto zaznaczyć, że w związku z faktem, iż przeszukiwanie baz w przeglądzie *Caporali 2019* zakończono w sierpniu 2019 r., może on nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.5 i 7.6.



### 3.5.2. Badania pierwotne

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 randomizowane badania pierwotne dla infliksymabu:

- badanie *CT-P13 3.5 (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019)* – badanie RCT, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo w celu wykazania nie mniejszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) INF s.c. w porównaniu do INF i.v. w populacji chorych na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na MTX;
- badanie *CT-P13 1.6 (Schreiber 2021, EMA EPAR 2020)* – badanie RCT, otwarte, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo w celu wykazania nie mniejszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na NChZJ.

Do analizy włączono również 4 badania obserwacyjne *REMSWITCH, REMSWITCH-LT, Huguet 2022, Iborra 2024*, których charakterystykę oraz wyniki przedstawiono w załączniku 7.2.

Włączone badania RCT składały się z dwóch części:

- część pierwsza dotyczyła farmakokinetyki i polegała na ustaleniu dawki INF s.c. (ang. *dose-loading*);
- w części drugiej testowano hipotezę *non-inferiority* dla porównania INF s.c. w dawce 120 mg, podawanego co 2 tygodnie i INF i.v. w dawce 3 mg/kg – w przypadku badania *CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)* oraz 5 mg/kg – w przypadku badania *CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)*, podawanego co 8 tygodni.

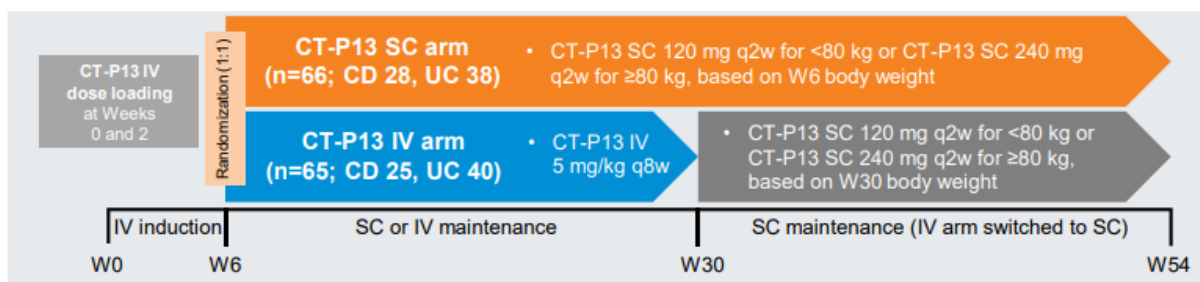
W niniejszej analizie analizowano jedynie drugą część badań *CT-P13 1.6* i *CT-P13 3.5*, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v.

Uczestnikami badania *CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)* byli chorzy dorośli z aktywną nieswoistą chorobą zapalną jelit: WZJG lub ChLC. Było to badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, z grupami równoległymi, fazy I. Do badania włączono chorych nieleczonych inhibitorami TNF z aktywnym WZJG (całkowity wynik w skali Mayo 6-12 punktów z wynikiem dla oceny endoskopowej  $\geq 2$ ) lub ChLC (wynik CDAI 220-450 punktów). W fazie indukcji części drugiej badania wszyscy chorzy otrzymali INF i.v. w dawce 5 mg/kg w tygodniu

0. i 2. Następnie chorzy zostali zrandomizowani (1:1) do otrzymywania INF s.c. w dawce 120 mg co 2 tygodnie od tygodnia 6. do 54. lub INF i.v. w dawce 5 mg/kg przez 2 godziny, co 8 tygodni od tygodnia 6. do 22. W tygodniu 30. wszyscy chorzy otrzymujący INF i.v. przeszli na INF s.c. co 2 tygodnie do tygodnia 54. i dla takiego okresu obserwacji są dostępne wyniki badania. Od 30 do 60 minut przed podaniem INF i.v. lub s.c. chorzy mogli otrzymać premedykację, w tym lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol. Ponadto dozwolono stosowanie leków immunomodulujących, jeśli przyjmowano stałe dawki przez  $\geq 8$  tygodni (tiopuryny) lub  $\geq 6$  tygodni (MTX) przed pierwszym podaniem badanego leku i utrzymywano je przez cały okres badania.

Schemat badania *CT-P13 1.6* (Schreiber 2021) przedstawiono na rysunku poniżej.

## Rysunek 2. Schemat badania CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)



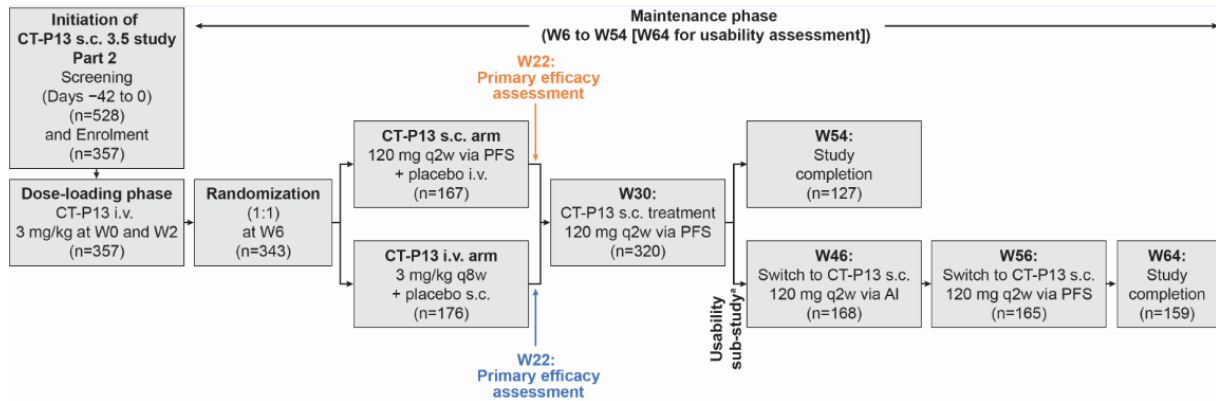
Źródło: Schreiber 2021

Badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021) jest badaniem eksperymentalnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z grupami równoległymi, międzynarodowym, wieloośrodkowym, fazy I/III. Do badania włączono chorych dorosłych, z rozpoznaniem aktywnej postaci RZS zgodnie z kryteriami klasyfikacji ACR/EULAR z 2010 r.  $\geq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0.). Aktywna choroba została zdefiniowana jako obecność  $\geq 6$  obrzękniętych stawów (z 28 ocenianych),  $\geq 6$  tkliwych stawów (z 28 ocenianych) oraz stężenia CRP w surowicy  $>0,6$  mg/dl w badaniu przesiewowym.

W fazie indukcji wszyscy chorzy otrzymywali INF i.v. 3 mg/kg podawany podczas 2-godzinnej wlewu w tygodniu 0. i tygodniu 2. W tygodniu 6. chorzy, którzy otrzymali dwie dawki INF i.v. (3 mg/kg w tyg. 0. i 2.), u których nie wystąpiły obawy związane z bezpieczeństwem (w ocenie badacza) zostali zrandomizowani (1:1) do leczenia podtrzymującego (od 6. do 54. tyg.) INF s.c. (120 mg INF wraz z dożylnym PLC) podawanym do 30. tygodnia. Pierwsza ocena nie mniejszej skuteczności INF s.c. w dawce 120 mg w porównaniu do INF i.v. w dawce 3 mg/kg pod względem odpowiedzi klinicznej miała miejsce w 22. tygodniu obserwacji. Od 30. tygodnia chorzy z obydwu grup otrzymywali INF s.c. Okres obserwacji chorych wyniósł 54. tygodnie, a dodatkowo w 64. tygodniu badania przeprowadzono ocenę użyteczności (ang. *usability assesment*). Na potrzeby analizy użyteczności, od 46. do 64. tygodnia badania chorzy w Bułgarii, Polsce i Rosji otrzymywali INF s.c. co dwa tygodnie. Wszyscy chorzy otrzymywali dodatkowo MTX (12,5–25 mg/tydzień lub 10–25 mg/tydzień w Republice Korei, drogą doustną lub pozajelitową) i kwas foliowy (5 mg/tydzień, drogą doustną) przez cały czas trwania badania.

Schemat badania CT-P13 3.5 (Westhovens 2021) przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 3.**  
**Schemat badania CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)**



Źródło: *Westhovens 2021*

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.7.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (INF s.c.)	Komparator (INF i.v.)
CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, z grupami równoległymi, faza I Klasyfikacja AOTMiT: IIA  Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> , założono 80% <i>non-inferiority</i> margin	Skala Jadad: 3/5 (badanie otwarte)	54 tyg. <sup>5</sup> ;	Chorzy dorośli z aktywną nieswoistą chorobą zapalną jelit: WZJG lub ChLC nieleczeni inhibitorami TNF i innymi lekami biologicznymi	Chorzy z ramienia INF s.c.: N=66  Chorzy z ramienia INF i.v.: N=65	W ramach fazy nasycenia (ang. <i>dose-loading</i> ), chorzy otrzymywali INF i.v. 5 mg/kg podawany w tygodniu 0. i tygodniu 2.	INF podawany we wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg przez 2 godziny (+/-15 min.) co 8 tygodni od tygodnia 6. do 22. W tygodniu 30. wszyscy chorzy otrzymujący INF i.v. przeszli na INF s.c. co 2 tygodnie do tygodnia 54.
						Chorzy <80 kg otrzymywali 120 mg INF s.c. co 2 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu <sup>6</sup> ; W przypadku chorych otrzymujących INF s.c. 120 mg co 2 tygodnie, od 30. tygodnia zezwolono na zwiększenie dawki do INF s.c. 240 mg co 2 tygodnie, jeśli utracono początkową	

<sup>5</sup> faza indukcji trwała do 6. tygodnia obserwacji. Obserwacja kliniczna po randomizowanym okresie leczenia trwała do 30. tygodnia (tj. 8 tygodni po ostatniej dawce INF i.v.). Od 30. tygodnia chorzy w ramieniu INF i.v., którzy przeszli na otrzymywanie INF s.c. byli obserwowani do 54. tygodnia

<sup>6</sup> chorzy o masie ciała  $\geq 80$  kg otrzymywali 240 mg INF s.c. co 2 tygodnie w 2 wstrzyknięciach.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (INF s.c.)	Komparator (INF i.v.)
						odpowieź na leczenie <sup>7</sup> .	
						<p><u>Leczenie uzupełniające:</u> 30 do 60 minut przed podaniem INF i.v. lub INF s.c. chorzy mogli otrzymać premedykację, w tym lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol.</p> <p>Leki immunomodulujące były dozwolone, jeśli przyjmowano stałe dawki przez ≥ 8 tygodni (tiopuryny) lub ≥ 6 tygodni (MTX) przed pierwszym podaniem badanego leku i utrzymywano je przez cały okres badania.</p>	

<sup>7</sup> dostosowanie dawki INF s.c. w zależności od masy ciała (<80 kg dawka 120 mg Q2W, ≥80 kg dawka 240 mg Q2W oraz zwiększenie dawki w wyniku utraty odpowiedzi na leczenie) stanowi ograniczenie badania *Schreiber 2021*. Dawkowanie 240 mg Q2W jest niezgodne z *ChPL Remsima®* (zarejestrowana dawka to 120 mg Q2W)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (INF s.c.)	Komparator (INF i.v.)
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza I/III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> , założono -0,6 <i>non-inferiority</i> margin	Skala Jadad: 5/5	54 tyg. <sup>8</sup>	Chorzy na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na MTX	Chorzy z ramienia INF s.c.: N=167 Chorzy z ramienia INF i.v.: N=176	W ramach fazy nasycenia (ang. <i>dose-loading</i> ), chorzy otrzymywali INF i.v. 3 mg/kg podawany podczas 2-godzinnej wlewu w tygodniu 0. i tygodniu 2.	
						W tygodniu 6. chorzy, którzy otrzymali dwie dawki INF i.v., zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego (od 6. do 54. tyg.) INF s.c. 120 mg co 2 tygodnie wraz z dożylnym PLC podawanym do 30. tygodnia	W tygodniu 6. chorzy, którzy otrzymali dwie dawki INF i.v., zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego (od 6. do 30. tyg.) INF i.v. (3 mg/kg INF i.v. co 8 tygodni wraz z podskórnym PLC). W tygodniu 30. wszyscy chorzy otrzymujący INF i.v. przeszli na INF s.c. co 2 tygodnie do tygodnia 54.
						<u>Leczenie uzupełniające:</u> Wszyscy chorzy otrzymywali MTX (12,5–25 mg/tydzień lub 10–25 mg/tydzień w Republice Korei, drogą doustną lub pozajelitową) i kwas foliowy (5 mg/tydzień, drogą doustną) przez cały czas trwania badania.	

<sup>8</sup> w tym 6. tygodni faza indukcji oraz od 6. do 54. tygodnia okres leczenia podtrzymującego

### 3.5.2.1. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych.

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- stężenie INF w surowicy ( $C_{\text{trough}}$ );
- odpowiedź kliniczna (DAS 28-CRP, DAS 28-OB, EULAR-CRP, EULAR-OB, ACR 20/50/70, łączony ACR (ang. *hybrid ACR*), skala Mayo, skala CDAI, skala SDAI);
- remisja kliniczna (skala Mayo, skala CDAI);
- wygojenie błony śluzowej,
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź endoskopowa;
- nawrót kliniczny;
- jakość życia (kwestionariusz SIBDQ, HAQ, SF-36);
- biomarkery stanu zapalnego (stężenia białka CRP, stężenie kalprotektyny w kale, RF);
- profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.7 oraz 7.1. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.6.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.



**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna															
<b>Skuteczność – RZS</b>																			
Odpowiedź kliniczna – DAS 28	CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	<p>Odpowiedź kliniczna ocenia za pomocą zmiany wartości wskaźnika DAS 28 CRP w 22. tygodniu względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CT-P13 3.5</p> <p>Zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP/OB względem wartości początkowych do 54 tygodnia badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu CT-P13 3.5</p> <p>Analizę ANCOVA porównującą redukcję względem wartości początkowych w 22. tygodniu między INF s.c. i INF i.v., przeprowadzono ze stratyfikacją chorych według kraju, stężenia CRP w 2. tyg. (<math>\leq 0,6</math> mg/dl vs <math>&gt; 0,6</math> mg/dl) i masy ciała w 6. tyg. (<math>\leq 100</math> kg vs <math>&gt; 100</math> kg).</p>	Im większa redukcja wartości wskaźnika DAS 28 względem wartości początkowych tym mniejsza aktywność RZS i większa skuteczność leczenia.	<p>Ocena aktywności choroby pozwala określić aktualny stan chorego oraz efektywność zastosowanej przez lekarza farmakoterapii.</p> <p>Wskaźnik DAS 28 stanowi uproszczoną wersję indeksu DAS.</p>															
Odpowiedź kliniczna – EULAR	CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	<p>Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR CRP oraz EULAR-OB stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu CT-P13 3.5 i została oceniona na podstawie odpowiednio wskaźnika DAS 28-CRP i DAS 28-OB.</p> <p>Oceniano częstość występowania dobrej i umiarkowanej odpowiedzi na leczenie oraz braku odpowiedzi.</p> <p>Odpowiedź na leczenie zdefiniowano w zależności od wartości oraz poprawy wskaźnika DAS 28 względem wartości początkowych.</p>	Im więcej chorych z dobrą i umiarkowaną odpowiedzią na leczenie, tym większa skuteczność leczenia.	<p>Wskaźnik DAS 28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby [Anderson 2012].</p> <p>MCID (minimalna klinicznie istotna różnica) dla wskaźnika DAS28 dla populacji chorych na RZS wynosi 1,02 [Ward 2015].</p>															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Obecna wartość DAS 28</th> <th colspan="3">Poprawa wg wskaźnika DAS 28</th> </tr> <tr> <th><math>&gt;1,2</math></th> <th><math>&gt;0,6</math> i <math>\leq 1,2</math></th> <th><math>\leq 0,6</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\leq 3,2</math></td> <td>Dobra odpowiedź</td> <td>Umiarkowana odpowiedź</td> <td>Brak odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>3,2 i <math>\leq 5,1</math></td> <td>Umiarkowana odpowiedź</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Obecna wartość DAS 28	Poprawa wg wskaźnika DAS 28			$>1,2$	$>0,6$ i $\leq 1,2$	$\leq 0,6$	$\leq 3,2$	Dobra odpowiedź	Umiarkowana odpowiedź	Brak odpowiedzi	3,2 i $\leq 5,1$	Umiarkowana odpowiedź				
Obecna wartość DAS 28	Poprawa wg wskaźnika DAS 28																		
	$>1,2$	$>0,6$ i $\leq 1,2$	$\leq 0,6$																
$\leq 3,2$	Dobra odpowiedź	Umiarkowana odpowiedź	Brak odpowiedzi																
3,2 i $\leq 5,1$	Umiarkowana odpowiedź																		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja				Kierunek zmian	Istotność kliniczna																													
		>5,1		Brak odpowiedzi																																
Odpowiedź kliniczna – ACR 20/50/70	CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	<p>Częstość występowania odpowiedzi ACR 20/50/70 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu CT-P13 3.5</p> <p>Odpowiedź definiowano odpowiednio, jako poprawę w kryteriach ACR o 20, 50 i 70%. Oceniano zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.: ogólna aktywność choroby w ocenie chorego, ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza, natężenie bólu w ocenie chorego, stopień niesprawności, poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB).</p> <p>W badaniu CT-P13 3.5 oceniano również łączony wynik ACR (ang. <i>hybrid ACR</i>).</p> <p>Łączony ACR (ang. <i>hybrid ACR</i>) zdefiniowano jako miarę, która łączy ACR20, ACR50 i ACR70 oraz ciągły wynik średniej poprawy w zakresie podstawowych mierników. Wynik określa się poprzez obliczenie średniej procentowej zmiany w pomiarach zestawu podstawowego i odczytanie wyniku z wykorzystaniem wyniku ACR chorego.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wartość ACR</th> <th colspan="4">Średnia zmiana podstawowych mierników</th> </tr> <tr> <th>&lt;20</th> <th>≥20, &lt;50</th> <th>≥50, &lt;70</th> <th>≥70</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brak ACR20</td> <td>-</td> <td>19,99</td> <td>19,99</td> <td>19,99</td> </tr> <tr> <td>ACR20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>49,99</td> <td>49,99</td> </tr> <tr> <td>ACR50</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>-</td> <td>69,99</td> </tr> <tr> <td>ACR70</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Wartość ACR	Średnia zmiana podstawowych mierników				<20	≥20, <50	≥50, <70	≥70	Brak ACR20	-	19,99	19,99	19,99	ACR20	20	-	49,99	49,99	ACR50	50	50	-	69,99	ACR70	70	70	70	-	Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia.</p> <p>Wykazano również korelację ACR względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS 28 [Dougados 2009].</p> <p>Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR 20 [CADTH 2018].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
Wartość ACR	Średnia zmiana podstawowych mierników																																			
	<20	≥20, <50	≥50, <70	≥70																																
Brak ACR20	-	19,99	19,99	19,99																																
ACR20	20	-	49,99	49,99																																
ACR50	50	50	-	69,99																																
ACR70	70	70	70	-																																
CDAI	CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	Ocena CDAI stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 drugorzędowy punkt końcowy.				Im niższy wynik według skali																														

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Aktywność choroby oceniano jako zmianę względem wartości początkowych za pomocą CDAI, które zdefiniowano jako sumę liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza.	CDAI/SDAI, tym skuteczniejsze leczenie.	Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt w SDAI [Fransen 2005].  Instrumentem służącym do oceny odpowiedzi na leczenie jest także uproszczony wskaźnik aktywności choroby (SDAI). Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobra odpowiedź (duża poprawa) – zmiana aktywności choroby o &gt;21 pkt.;</li> <li>• umiarkowana odpowiedź (umiarkowana poprawa) – zmiana o 10-21 pkt.;</li> <li>• brak poprawy – zmiana o ≤9 pkt. [Szczeklik 2022].</li> </ul> Kliniczny wskaźnik aktywności choroby (CDAI) obliczany jest jak SDAI tylko nie uwzględnia on CRP.
SDAI	CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	Ocena SDAI stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 drugorzędowy punkt końcowy.  Aktywność choroby oceniano jako zmianę względem wartości początkowych za pomocą SDAI, które zdefiniowano jako sumę liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza oraz stężenia CRP.		
Jakość życia – kwestionariusz HAQ	CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	Zmiana jakości życia względem wartości początkowych oceniana za pomocą kwestionariusza HAQ stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 drugorzędowy punkt końcowy.  Ogólny stan zdrowia chorego oceniono za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia (HAQ), w którym oceniano 8 kategorii: zdolność do ubierania i pielęgnacji (pytania 1, 2), zdolność do wstawania (pytania 3, 4), zdolność jedzenia (pytania 5, 6, 7), zdolność chodzenia (pytania 8, 9), możliwość dbania o higienę (pytania 10, 11, 12), zasięg (ang. reach) (pytania 13, 14), chwytanie	Wzrost wyniku kwestionariusza HAQ, świadczy o pogorszeniu się sprawności i mniejszej skuteczności leczenia.	Ogólny stan zdrowia chorego oceniany jest za pomocą kwestionariusza HAQ. Kwestionariusz ten służy do gromadzenia informacji na temat pięciu wymiarów istotnych z punktu widzenia chorego: uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie bólu i dolegliwości, uniknięcie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		(pytania 15, 16, 17) oraz aktywność chorego (pytania 18, 19, 20).		działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu [Azevedo 2015, Bruce 2003].
Jakość życia – kwestionariusz SF-36	CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	Zmiana jakości życia względem wartości początkowych oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 drugorzędowy punkt końcowy. SF-36 to krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia. Pytania zawarte w kwestionariuszu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia: funkcjonowanie fizyczne; ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego; dolegliwości bólowe; ogólne poczucie zdrowia; witalność; funkcjonowanie społeczne; ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych; poczucie zdrowia psychicznego. Powyższe wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną oraz psychiczną. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 ww. wskaźników. Wskaźnik ogólnej jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 wskaźników i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Punktacja została przedstawiona poniżej: wymiar fizyczny jakości życia – wskaźniki: I, II, IV, VIII; maksymalna liczba punktów: 103; wymiar psychiczny jakości życia – wskaźniki: III, V, VI, VII; maksymalna liczba punktów: 68; indeks ogólnej jakości życia (obejmuje wszystkie wskaźniki) – maksymalna liczba punktów: 171 [Tylka 2009]	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.	W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 zmianę wyniku o $\geq 10$ punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007]. Za MCID w podskalach PCS (podskale oceny fizycznej kwestionariusza SF-36) uznaje się wzrost o 2,5 pkt względem wartości początkowych [Emery 2015].
Stężenie białka CRP	CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	Stężenie białka CRP oceniano w badaniu CT-P13 3.5 w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych. W badaniu oceniano zmianę średniego stężenia CRP względem wartości początkowych.	Im niższe stężenie CRP tym większa skuteczność leczenia.	Wartość stężenia białka C- reaktywnego odpowiada zmianom aktywności RZS w krótkim czasie [Jura-Półtorak 2011]. W opinii EMA dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest remisja stanu zapalnego [EMA 2017].  Mediana wartości stężenia CRP u zdrowych ludzi wynosi 0,8 mg/l [Pepys 2003].
RF	<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Wethovens 2021</i> )	Stężenie RF oceniano w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych.	Im niższe stężenie RF tym większa skuteczność leczenia.	Wysokie stężenie RF jest związane z gorszym rokowaniem, bardziej agresywną chorobą stawów, zwiększoną aktywnością choroby, zmniejszonym odsetkiem remisji, większą częstością występowania objawów pozastawowych oraz zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością [Rocha 2019].  RF odgrywa kluczową rolę w diagnostyce różnicowej i określaniu rokowania u chorych na RZS. Wykazano, że RF jest przydatny w przewidywaniu rozwoju choroby [Rocha 2019].
<b>Skuteczność – WZJG i ChLC</b>				
Stężenie INF w surowicy (C <sub>trough</sub> )	<i>CT-P13 1.6</i> ( <i>Schreiber 2021</i> ) <i>Huguet 2022</i> <i>Iborra 2024</i>	Pierwszorzędownym PK w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> było stężenie INF w surowicy przed podaniem dawki leku w 22. tyg. (C <sub>trough</sub> ).  W badaniu <i>Huguet 2022</i> stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. Stężenie INF oceniono co 3 miesiące w czasie trwania badania. Stężenie INF w surowicy mierzono przy użyciu dwóch różnych zestawów. Jednym z nich był zestaw LISA-TRACKER. Jest to test immunoenzymatyczny (ELISA) do ilościowego oznaczania	Stężenie INF ≥ 5 µg/ml świadczy o terapeutycznym stężeniu leku w surowicy.	Nie odnaleziono informacji dotyczących istotności klinicznej wskazanego punktu końcowego.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>INF. Zakres testu obejmuje wszystkie klinicznie istotne stężenia INF 0,3-20 g/ml.</p> <p>W badaniu <i>Iborra 2024</i> stężenie INF w surowicy oceniono przed pierwszym wstrzyknięciem INF s.c., a następnie w tygodniach 12., 24. i 52. Stężenie INF mierzono w dniu podania leku przy użyciu zautomatyzowanego testu immunoenzymatycznego (ELISA) zgodnie z instrukcjami producenta. Rozcieńczenie próbek surowicy zmodyfikowano do 1:400 i 1:10 początkowych stężeń INF. Zakres wykrywanych stężeń INF wynosił od 0,035 do 14,4 µg/ml.</p>		
Odpowiedź kliniczna – skala Mayo	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	<p>Odpowiedź kliniczna oceniana za pomocą skali Mayo w populacji chorych na WZJG stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Odpowiedź kliniczną w całkowitej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję o <math>\geq 30\%</math> i o <math>\geq 3</math> punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o <math>\geq 1</math> punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej podskali.</p> <p>Odpowiedź kliniczną w częściowej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję o <math>\geq 2</math> punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o <math>\geq 1</math> punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej podskali.</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im większa częstość występowania utrzymania odpowiedzi klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym [EMA 2018]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Odpowiedź kliniczna – skala CDAI	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	<p>Odpowiedź kliniczna oceniana za pomocą CDAI w populacji chorych na ChLC stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Odpowiedź CDAI-70 zdefiniowano jako redukcję wyniku CDAI o <math>\geq 70</math> punktów w porównaniu z wartością początkową. Odpowiedź CDAI-100 zdefiniowano jako redukcję wyniku CDAI o <math>\geq 100</math> punktów w porównaniu z wartością początkową.</p>	<p>Im niższy wynik według skali CDAI, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa</p>	<p>Obniżenie wyniku według skali CDAI o <math>\geq 100</math> punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			skuteczność leczenia.	ocenę m.in. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym [EMA 2018]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.
Remisja kliniczna – skala Mayo	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	Remisja kliniczna oceniana za pomocą skali Mayo w populacji chorych na WZJG stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy. Remisję kliniczną zdefiniowano jako całkowity wynik w skali Mayo wynoszący $\leq 2$ punkty bez indywidualnego wyniku cząstkowego przekraczającego 1 punkt lub częściowy wynik w skali Mayo wynoszący $\leq 1$ punkt.	Im niższy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyniku wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie. Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia.	Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG, celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [EMA 2018]. Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub o co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008]. W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.
Remisja kliniczna – skala CDAI	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	Remisja kliniczna oceniana za pomocą CDAI w populacji chorych na ChLC stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy. Remisję kliniczną zdefiniowano jako bezwzględny wynik CDAI $< 150$ punktów.	Im niższy wynik według skali CDAI, tym skuteczniejsze leczenie.	Uzyskanie wyniku według skali CDAI $\leq 150$ punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wygojenie błony śluzowej	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	Wygojenie błony śluzowej ocenianej w populacji chorych na WZJG stanowiło w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy. Wygojenie błony śluzowej oceniano za pomocą 4-punktowej podskali endoskopowej Mayo. Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako bezwzględny wynik endoskopowy wynoszący 0 lub 1.	Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia. Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo, większy odsetek chorych z wygojeniem błony śluzowej świadczy o większej skuteczności leczenia.	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej wykorzystywane jest do oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które stanowią punkty końcowe istotne klinicznie. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że wygojenie błony śluzowej także jest punktem końcowym istotnym klinicznie. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej [EMA 2018]. Połączenie poprawy histologicznej i endoskopowej (zdefiniowanej jako ESS ≤1 i wynik Geboes ≤3,1) jako pojedynczy, złożony wskaźnik wyników zostało zaproponowane przez społeczność naukową i organy regulacyjne jako najpełniejsza miara wygojenia błony śluzowej [Turner 2021].
Remisja endoskopowa	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	Remisja endoskopowa oceniana w populacji chorych na ChLC stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższa punktacja w skali SES-CD tym	Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Remisję endoskopową zdefiniowano jako bezwzględny wynik SES-CD wynoszący <math>\leq 2</math> punkty.</p> <p>Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Crohna (SES-CD) podzielona jest na 5 segmentów (dotyczących odbytnicy, esicy i zstępnicy, poprzecznicy, wstępnicy oraz jelita krętego). W każdym segmencie można przyznać 0-3 pkt w zależności od wielkości i rozmiaru owrzodzeń, powierzchni objętej owrzodzeniem, zasięgu zmienionej zapalnie powierzchni, obecności i rodzaju zwężeń a także liczby zajętych segmentów [Kucharski 2012].</p>	<p>większe nasilenie choroby.</p> <p>Im niższy wynik w skali SES-CD w stosunku do wyniku wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>choroby Leśniowskiego-Crohna celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji [EMA 2018]. W związku z tym należy uznać, że remisja i odpowiedź endoskopowa są punktami istotnymi klinicznie.</p>
Odpowiedź endoskopowa	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	<p>Odpowiedź endoskopowa oceniana w populacji chorych na ChLC stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Odpowiedź endoskopową zdefiniowano jako redukcję o <math>\geq 50\%</math> w skali SES-CD w 22 i 54 tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi.</p>	<p>Im wyższa punktacja w skali SES-CD tym większe nasilenie choroby.</p> <p>Im niższy wynik w skali SES-CD w stosunku do wyniku wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p>	
Jakość życia – kwestionariusz SIBDQ	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	<p>Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SIBDQ stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Kwestionariusz SIBDQ składa się z 10 pytań oceniających stan fizyczny, społeczny i emocjonalny. Wyniki kwestionariusza SIBDQ zawierają się w przedziale od 1 (najgorsza jakość życia) do 7 (najlepsza jakość życia).</p>	<p>Im wyższa punktacja w kwestionariuszu SIBDQ tym wyższa jakość życia chorych.</p>	<p>Za istotną klinicznie względem wartości początkowej uznano zmianę o <math>\geq 9</math> punktów w skali SIBDQ [Naegeli 2021, Louis 2013].</p>
Stężenie kalprotektyny w kale	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021) REMSWITCH (Buisson 2023) Huguet 2022 Iborra 2024	<p>Stężenie kalprotektyny w kale oceniano w badaniu CT-P13 1.6 w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Kalprotektyna jest białkiem cytozolowym, występującym w różnych płynach ustrojowych w stężeniach proporcjonalnych do stopnia zapalenia, w tym w kale w stężeniach około sześciokrotnie wyższych niż we krwi [Ricciuto 2019].</p>	<p>Im wyższe stężenie kalprotektyny w kale, tym bardziej nasilony stan zapalny, a tym samym, cięższy przebieg choroby.</p>	<p>Kalprotektyna w kale jest wiarygodnym markerem zastępczym do wykrywania remisji endoskopowej i histologicznej [Mak 2018]. W związku z tym należy uznać, że zmiana stężenia</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>Huguet 2022</i> stężenie kalprotektyny w kale stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. Stężenie biomarkerów zapalnych oceniano co 3 miesiące w czasie trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>Iborra 2024</i> stężenie kalprotektyny w kale zostało prospektywnie ocenione przed pierwszym wstrzyknięciem s.c., a następnie w tygodniach 12., 24. i 52.</p>	<p>Im częściej stężenie kalprotektyny było zbliżone do prawidłowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Za normalizację stężenia kalprotektyny przyjęto wynik &lt;250 µg/g [Huguet 2022].</p>	<p>kalprotektyny jest istotnym klinicznie punktem końcowym.</p>
Stężenie białka CRP	<p><i>CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)</i> <i>Huguet 2022</i> <i>Iborra 2024</i></p>	<p>Stężenie białka CRP oceniano w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Białko CRP uznawane jest za jeden z głównych wskaźników obecności stanu zapalnego. Uważa się, że najważniejszą funkcją biologiczną białka CRP jest udział w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych oraz usuwanie martwych komórek lub ich fragmentów z ustroju [Stasik 2008].</p> <p>W badaniu <i>Huguet 2022</i> stężenie białka CRP stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. Stężenie biomarkerów zapalnych oceniano co 3 miesiące w czasie trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>Iborra 2024</i> stężenie CRP zostało prospektywnie ocenione przed pierwszym wstrzyknięciem s.c., a następnie w tygodniach 12., 24. i 52.</p>	<p>Im wyższe stężenie CRP, tym większa aktywność choroby.</p> <p>Im częściej stężenie CRP było zbliżone do prawidłowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Za normalizację stężenia białka CRP przyjęto wynik &lt;5 mg/l [Huguet 2022].</p>	<p>Nie odnaleziono MCID dla CRP.</p> <p>Białko CRP jest jednym z najczęściej stosowanych biomarkerów WZJG, a jego ocena stanowi użyteczne narzędzie do monitorowania aktywności tej choroby [Zilberman 2006].</p>
Nawrót kliniczny	<p><i>REMSWITCH (Buisson 2023)</i> <i>REMSWITCH-LT (Buisson 2024)</i></p>	<p>Nawrót kliniczny w badaniach <i>REMSWITCH</i> oraz <i>REMSWITCH-LT</i> zdefiniowano jako częściowy wynik w skali Mayo &gt;2 lub wskaźnik HB &gt; 4, prowadzący do eskalacji dawki lub wzrostu stężenia kalprotektyny w kale o &gt; 150 mg/g w porównaniu z wartościami początkowymi.</p>	<p>Im niższa częstość występowania nawrotów choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji dotyczących istotności klinicznej wskazanego punktu końcowego.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021) CT-P13 3.5 (Wethovens 2021)	<p>Profil bezpieczeństwa oceniano w badaniach CT-P13 1.6 oraz CT-P13 3.5</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p style="text-align: center;"><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>• prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul> <p>W badaniach CT-P13 1.6 oraz CT-P13 3.5 analiza bezpieczeństwa obejmowała: zgony, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI).</p>		

### 3.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Remsima] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.1;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10);
- jako nadrzędne źródło danych dla badania *CT-P13 1.6* traktowano dokument *EMA EPAR 2020* ze względu na przedstawioną w tym dokumencie ekstrapolację danych na pozostałe wskazania tj. ZZSK, ŁZS i łuszczycę. Dla badania *CT-P13 3.5* w celu zachowania spójności przyjęto, że nadrzędnym źródłem danych jest *EMA EPAR 2019*. Analizę uzupełniono o wyniki z publikacji *Schreiber 2021* (badanie *CT-P13 1.6*) oraz *Westhovens 2021* (badanie *CT-P13 3.5*);
- ekstrakcję danych przeprowadzono dla wyników dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Ekstrakcję wyników farmakokinetycznych przedstawiono wyłącznie w przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych<sup>9</sup>. Ekstrakcję wyników farmakodynamicznych ograniczono jedynie do istotnych klinicznie punktów końcowych w leczeniu WZJG, ChLC i RZS (CRP, FC, RF);
- zgodnie z planem analizy statystycznej dla badań *CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5*, autorzy testowali hipotezę *non-inferiority* jedynie dla pierwszorzędowych punktów końcowych. Dla pozostałych punktów końcowych skuteczności przedstawiono jedynie statystykę opisową i nie testowano IS. W ramach niniejszej analizy dla oceny skuteczności przyjęto podejście zgodne z założonym przez autorów badań i nie przedstawiano parametrów względnych/bezwzględnych ani nie wnioskowano o IS;
- w przypadku badań *CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5* odstąpiono od ekstrakcji przedziałów ufności dla zmiennych dychotomicznych podanych w dokumencie *EMA EPAR 2020* oraz *EMA EPAR 2019*;
- odstąpiono od przedstawiania wyników dla dawki INF s.c. 240 mg – ekstrahowano jedynie wyniki dla dawki INF s.c. 120 mg co 2 tygodnie, która jest zalecana jako dawka

---

<sup>9</sup> dotyczy pierwszorzędowego punktu końcowego z badania *CT-P13 1.6*

---

standardowa przez *ChPL Remsima*® (wyniki łącznie dla dawki INF s.c. 120/240 mg przedstawiano jedynie wtedy, gdy nie były dostępne dane dla INF s.c. 120 mg);

- w przypadku badania *CT-P13 3.5* odstąpiono od ekstrakcji wyników analizy użyteczności (ang. *usability assessment*);
- w przypadku wyników przedstawionych w publikacji zarówno dla średniej zmiany względem wartości początkowych jak i średniej w danym okresie obserwacji ekstrahowano jedynie średnią zmianę względem wartości początkowych;
- w przypadku badań *CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5* przedstawiono wyniki dla najistotniejszych okresów obserwacji tj. 22., 30. i 54. tygodnia (22. tyg. – ocena pierwszorzędowych PK, 30. tyg. – zmiana leczenia z INF i.v. na INF s.c., 54. tyg. – najdłuższy okres obserwacji w badaniach). Odstąpiono od przedstawienia danych dla 6. tyg. obserwacji, ponieważ do 6. tyg. badania chorzy w obu grupach stosowali INF i.v.;
- dane z wykresu odczytywano w przypadku przedstawienia na nich danych liczbowych przez autorów;
- w przypadku badań *CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5* odstąpiono od ekstrakcji danych wyodrębnionych w podgrupach chorych (w zależności od masy ciała chorych);
- w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 oraz ACR70 w dokumencie *EMA EPAR 2020* podano rozbieżne wyniki (przyczyna niezgodności między wynikami nie jest znana). W wymienionej sytuacji ekstrahowano wyniki zgodne z publikacją *Westhovens 2021*;
- w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu *CT-P13 1.6* ekstrahowano jedynie parametry na podstawie których wnioskowano o hipotezie *non-inferiority*, tj. średnia LSM oraz stosunek (%) geometrycznych LSMs;
- w przypadku rozbieżności w wynikach publikacji *Buisson 2023* oraz *Buisson 2024* w pierwszej kolejności ekstrahowano dane przedstawione w części opisowej publikacji względem danych liczbowych przestawionych na wykresach;
- w przypadku badań *REMSWITCH* i *REMSWITCH-LT* ekstrahowano jedynie wyniki dla dawek INF i.v. zgodnych z *ChPL Remsima*®. Odstąpiono od analizy punktów końcowych, dla których wyniki w publikacjach *Buisson 2023* oraz *Buisson 2024* zostały przedstawione łącznie dla różnych dawek INF i.v. oraz dla dawek niezgodnych z *ChPL Remsima*®;
- w przypadku wyników bezpieczeństwa dla 6.-30. tyg., OR, RD, NNT/NNH obliczano samodzielnie i samodzielnie interpretowano IS;
- w badaniu *CT-P13 3.5*, TEAE ogółem podano dla okresu obserwacji wynoszącego 0.-30. tyg., który obejmował zarówno okres leczenia indukcyjnego za pomocą INF i.v. (0.-6. tyg.) jak i okres leczenia podtrzymującego za pomocą INF s.c. (6.-30. tyg.). W związku

z powyższym, dla ww. zdarzeń odstąpiono od liczenia istotności statystycznej między grupami. Istotność statystyczną między grupami obliczano jedynie dla zdarzeń przedstawionych dla okresu obserwacji 6.-30. tyg.;

- wyniki bezpieczeństwa ekstrahowano jedynie dla zmiennych dychotomicznych;
- w przypadku danych dla najdłuższego okresu obserwacji (54. tyg.) odstąpiono od obliczania parametrów względnych/bezwzględnych i interpretacji IS (z uwagi na zmianę leczenia z INF i.v. na INF s.c. w 30. tyg. badania w jednej grupie oraz kontynuację leczenia INF s.c. w drugiej grupie);
- w przypadku badania *CT-P13 3.5* przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 64. tyg. w przypadku chorych z Polski, Rosji i Białorusi;
- w przypadku TEAE ekstrahowano jedynie zdarzenia występujące u  $\geq 3\%$  chorych w co najmniej jednej grupie badanej (badanie *CT-P13 3.5*), u  $\geq 2\%$  chorych w co najmniej jednej grupie badanej do 30. tyg. oraz u  $\geq 5\%$  chorych w co najmniej jednej grupie badanej do 54. tyg. (badanie *CT-P13 1.6*);
- ekstrahowano TEAE, które wystąpiły w fazie podtrzymującej (6. – 54. tyg.) oraz w 30. tyg. badań *CT-P13 1.6* i *CT-P13 3.5* (odstąpiono od ekstrakcji TEAE w całym okresie badania oraz  $\geq 30$  tyg.);
- w przypadku badania *CT-P13 3.5*, ekstrahowano wyniki bezpieczeństwa dla populacji z wykluczeniem 5 chorych (wykluczenie chorych nastąpiło z powodu znacznej niezgodności z zasadami GCP w jednym z ośrodków badawczych);
- z badań *Huguet 2022* i *Iborra 2024* nie ekstrahowano danych dla populacji chorych ogółem (stosujących standardową i zintensyfikowaną dawkę INF) oraz dla zintensyfikowanej dawki INF. Zintensyfikowaną dawkę INF definiowano jako dawkę inną niż 5 mg/kg co 8 tygodni, tj. zwiększenie dawki ( $>5$  mg/kg), jak również skrócenie odstępu między dawkami ( $<8$  tygodni);
- z badań *Huguet 2022* i *Iborra 2024* nie ekstrahowano danych dotyczących zmian dawkowania INF oraz danych na temat ciągłości leczenia;
- z badania *Huguet 2022* odstąpiono od ekstrakcji wykresów ze względu na dostępność szczegółowych wyników dostępnych w formie tabelarycznej.

### 3.7. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *CT-P13 1.6* i *CT-P13 3.5* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Risk of Bias Tool 2.0*

---

*The Cochrane Collaboration.* Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.9.

Dla większości domen dla badania *CT-P13 3.5*, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji – w badaniu odnotowano dużą różnicę wyjściowego stężenia RF między badanymi grupami co mogło wpływać na raportowane wyniki dla ww. punktu końcowego. Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu *CT-P13 3.5* określono jako umiarkowane.

W badaniu *CT-P13 1.6*, niskie ryzyko błędu określono w trzech domenach (związanej z efektem przypisania do interwencji, związanej z pomiarem wyników oraz związanej ze stroniczym raportowaniem wyników). W dwóch domenach ryzyko oceniono jako wysokie – w domenie dotyczącej randomizacji, z uwagi na otwarty projekt badania oraz w domenie związanej z brakiem wyników, z powodu brakujących danych dla wygojenia błony śluzowej. Ogólne ryzyko błędu systematycznego zgodnie z oceną RoB 2.0 dla badania *CT-P13 1.6* określono jako wysokie. Warto jednak zaznaczyć, że zgodnie z dokumentem *EMA EPAR 2020* brak zaślepienia w badaniu *CT-P13 1.6* nie wpływa na błąd systematyczny związany z pierwszorzędnym punktem końcowym, a otwarty model badania został omówiony i zaakceptowany przez CHMP.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---



Tabela 8.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań CT-P13 1.6, CT-P13 3.5 wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	CT-P13 1.6	CT-P13 3.5
<b>Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)</b>			
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i> ) był losowy?	T	T
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	N Zaślepienie nie zostało przeprowadzone ze względu na otwarty projekt badania <sup>10</sup>	T
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	N	PT W badaniu odnotowano dużą różnicę wyjściowego stężenia RF między badanymi grupami (odpowiednio 245 j.m./ml w grupie INF s.c. oraz 206 j.m./ml w grupie INF i.v.) co może wpływać na raportowane wyniki dla ww. punktu końcowego
<b>Ocena RoB</b>		Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko
<b>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji) (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)</b>			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	PT Zaślepienie nie zostało przeprowadzone ze względu na otwarty projekt badania	N
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	PT Zaślepienie nie zostało przeprowadzone ze względu na otwarty projekt badania	N
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI	N	n/d

<sup>10</sup> Zgodnie z dokumentem EMA EPAR 2020 brak zaślepienia w badaniu CT-P13 1.6 nie wpływa na błąd systematyczny związany z pierwszorzędnym punktem końcowym. Otwarty model badania został omówiony i zaakceptowany przez CHMP.

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	CT-P13 1.6	CT-P13 3.5
	Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?		
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T	T
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d
<b>Ocena RoB</b>		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
<b>Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)</b>			
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	N Wyniki dla wygojenia błony śluzowej dostępne były dla niewielkiej liczby chorych (dla 22. tyg. odpowiednio 11 chorych w grupie INF s.c. i 7 chorych w grupie INF i.v.)	T
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	PN Zgodnie z planem analizy statystycznej, możliwe było przeprowadzenie analiz wrażliwości z wykorzystaniem imputacji brakujących danych lub z wykluczeniem wartości odstających, jednak nie przedstawiono informacji, że brak danych nie wpływa na wyniki	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIETAK</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	b/d	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIETAK lub BRAK INFORMACJI</i>	b/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	CT-P13 1.6	CT-P13 3.5
	Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?		
Ocena RoB		Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i> )			
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	N	N
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	N	N
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub PRAWDOPODOBNIENIE NIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	PT Zaślepienie nie zostało przeprowadzone ze względu na otwarty projekt badania	PN Aby umożliwić ocenę danych w 30. tyg., badanie zostało częściowo otwarte dla wcześniej zdefiniowanego niezaślepionego zespołu badawczego.
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	PN <sup>11</sup>	n/d
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub PRAWDOPODOBNIENIE TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i> )			
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	T	T

<sup>11</sup> Zgodnie z dokumentem EMA EPAR 2020 brak zaślepienia w badaniu CT-P13 1.6 nie wpływa na błąd systematyczny związany z pierwszorzędnym punktem końcowym. Otwarty model badania został omówiony i zaakceptowany przez CHMP.

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d)	CT-P13 1.6	CT-P13 3.5
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	N	N
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N	N
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB <sup>^</sup>		Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko

### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W badaniach RCT (*CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5*) hipotezę *non-inferiority* (tzn. hipotezę mówiącą, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana) testowano jedynie dla pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniu *CT-P13 1.6* pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano poprzez analizę kowariancji u chorych, którzy otrzymali wszystkie pełne dawki badanego leku przed 22. tyg. w populacji farmakokinetycznej. Jeśli dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności dla stosunku geometrycznych LSM wynosiła >80%, kryterium *non-inferiority* zostało spełnione, a tym samym potwierdzono, że INF s.c. jest nie mniej skuteczny niż INF i.v. W badaniu *CT-P13 3.5* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22. tyg. badania. Zakładana hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdy dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od marginesu -0,6 wymaganego do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. W ramach niniejszej analizy, dla pierwszorzędowych PK zastosowano podejście statystyczne zgodne z przyjętym przez autorów badań.

W obydwu analizowanych badaniach RCT (*CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5*) drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności przedstawiono w sposób opisowy. Dla zmiennych dychotomicznych podano n (%), natomiast dla zmiennych ciągłych średnią (SD). Brak wartości granicznej wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w przypadku tych punktów końcowych uniemożliwia interpretację danych wskazanych przez autorów badania. Dla drugorzędowych punktów końcowych odstąpiono więc od wnioskowania o IS i nie przedstawiano parametrów względnych i bezwzględnych dla danych dychotomicznych czy różnic między średnimi dla danych ciągłych.

Dla badań *CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5* analizę skuteczności przeprowadzono dla następujących populacji chorych:

- skuteczności (ang. *efficacy population*) – obejmującej wszystkich randomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną dawkę leku w  $\geq 6$  tyg. i którzy uzyskali  $\geq 1$  wynik oceny skuteczności po 6 tyg. leczenia;
- zrandomizowanej (ang. *all-randomized population*) – obejmującej wszystkich randomizowanych do badania chorych;

- farmakodynamicznej (ang. *pharmacodynamic population*) – obejmującej wszystkich randomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną dawkę leku w  $\geq 6$  tyg. i którzy uzyskali  $\geq 1$  wynik oceny farmakodynamicznej po 6 tyg. leczenia;
- farmakokinetycznej (ang. *pharmacokinetic population*) – obejmującej wszystkich randomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną dawkę leku w  $\geq 6$  tyg. i którzy uzyskali  $\geq 1$  wynik oceny farmakokinetycznej po 6 tyg. leczenia w populacji chorych *all-randomized*;<sup>12</sup>
- bezpieczeństwa (ang. *safety population*) – obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną lub częściową dawkę leku w  $\geq 6$  tyg.

Bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wystąpienia bądź braku analizowanego zdarzenia obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

---

<sup>12</sup> Zgodnie z zasadami ekstrakcji opisanymi w rozdziale 3.6 dla populacji farmakokinetycznej ekstrahowano wyłącznie pierwszorzędowy punkt końcowy z badania *CT-P13 1.6*

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 54.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

---

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla

---



---

takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

### 3.9. Ocena skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na RZS

Ocena skuteczności infliksymabu podskórnego (INF s.c.) względem infliksymabu dożylnego (INF i.v.) w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania *CT-P13 3.5*.

Badanie *CT-P13 3.5* składało się z dwóch części – celem części 1. badania było ustalenie optymalnej dawki INF s.c., natomiast część 2. badania została zaprojektowana w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu skuteczności do INF s.c. i INF i.v. (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana).

Część 2. badania *CT-P13 3.5* obejmowała następujące fazy:

- indukcji leczenia za pomocą INF i.v. między 0. – 6. tyg.;
- leczenia podtrzymującego między 6. – 54. tyg., w tym:
  - okresu między 6. – 30. tyg. z randomizacją w 6. tyg. do grup INF s.c. oraz INF i.v.;
  - okresu między 30. – 54. tyg. ze zmianą leczenia z INF i.v. na INF s.c. w 30. tyg.

Zmiana leczenia w 30. tyg. z i.v. na s.c. umożliwiła porównanie skuteczności INF w postaci podskórnej u chorych, którzy rozpoczęli stosowanie INF s.c. w 6. tyg. badania oraz u chorych, którzy rozpoczęli stosowanie INF s.c. w 30. tyg. badania.

W badaniu *CT-P13 3.5*, w 6. tyg. badania chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy INF i.v. w dawce 3 mg/kg Q8W lub INF s.c. w dawce 120 mg Q2W.

W niniejszej analizie przedstawiono dane dla grup:

- grupy, która w 6 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego zmieniła leczenie z INF i.v. na INF s.c. (w analizie używano oznaczenia INF s.c. 120 mg);
- grupy stosującej INF i.v. w ramach leczenia podtrzymującego do 30 tyg. (w analizie używano oznaczenia INF i.v. 3 mg/kg), która w 30 tyg. zmieniła leczenie z INF i.v. na INF s.c. (w analizie używano oznaczenia INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg)

---

Analizę wyników części 2. badania *CT-P13 3.5* przeprowadzono na podstawie danych z *EMA EPAR 2019* (nadrzędne źródło danych) oraz publikacji *Westhovens 2021*.

W ramach oceny skuteczności INF s.c. w populacji chorych na RZS przedstawiono następujące punkty końcowe:

Pierwszorzędowe:

- średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22. tyg. względem wartości początkowych;

Drugorzędowe:

- średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP i DAS 28-OB względem wartości początkowych;
- odpowiedź na leczenie wg EULAR-CRP i EULAR-OB;
- odpowiedź na leczenie wg ACR20, ACR50 oraz ACR70;
- łączony wynik ACR (ang. *hybrid ACR*);
- ocena wg CDAI i SDAI;
- jakość życia (kwestionariusz HAQ i SF-36);
- średnia zmiana stężenia CRP i RF względem wartości początkowych.

Analizę skuteczności przedstawiono dla populacji skuteczności (ang. *efficacy population*), populacji *all-randomized* lub populacji farmakodynamicznej (ang. *pharmacodynamic population*).

Zgodnie z zasadami analizy statystycznej przyjętej przez autorów badania *CT-P13 3.5*, drugorzędowe punkty końcowe analizowano w sposób opisowy. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

### 3.9.1. Wskaźnik DAS 28-CRP i DAS 28-OB

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *CT-P13 3.5* stanowiła odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22. tygodniu badania względem wartości początkowych.

Średnia redukcja wyniku DAS 28-CRP względem wartości początkowych wyniosła 2,21 w grupie która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz 1,94 w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Różnica między grupami w wyniku DAS 28-CRP w 22. tygodniu wyniosła 0,27 (95% CI: 0,02; 0,52). Zakładana hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została zatem potwierdzona, gdyż dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od marginesu -0,6 wymaganego do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*, co oznacza, że INF s.c. ma nie mniejszą skuteczność względem INF i.v.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 5.**  
**Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22. tyg. u chorych na RZS w badaniu *CT-P13 3.5***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg		Różnica (95% CI)**	Non-inferiority
		Średnia LSM* (SE)	N	Średnia LSM* (SE)	N		
<b>DAS 28-CRP - populacja skuteczności</b>							
<i>CT-P13 3.5</i> (EMA EPAR 2019)	22	2,21 (0,22)	162	1,94 (0,21)	168	0,27 (0,02; 0,52)	TAK
<b>DAS 28-CRP - populacja <i>all randomized</i></b>							
<i>CT-P13 3.5</i> (EMA EPAR 2019)	22	2,13 (0,21)	162	1,85 (0,20)	170	0,27 (0,02; 0,53)	TAK

\*zmiana względem wartości początkowych

\*\*wartość pochodzi z publikacji *EMA EPAR 2019*

W badaniu *CT-P13 3.5* analizowano również średnią zmianę wartości wskaźnika DAS 28-CRP oraz DAS 28-OB względem wartości początkowych w ramach drugorzędowych punktów końcowych.

Zaobserwowano, że wartość wskaźnika DAS 28-CRP oraz DAS 28-OB ulegała redukcji w obydwu badanych grupach do 54. tygodnia badania.

Skuteczność INF utrzymywała się na podobnym poziomie w grupie otrzymującej INF s.c. oraz w grupie otrzymującej INF i.v. do 30. tygodnia badania, a także do 54. tyg. badania, po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.

W grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywała INF s.c. poprawę według wskaźnika DAS 28-CRP względem wartości początkowych osiągnięta w 22. tygodniu i utrzymującą się przez okres 54. tyg. badania oceniono jako istotną klinicznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach i na wykresach poniżej.

**Tabela 6.**

**Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP i DAS28-OB względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		Średnia* (SD)	N	Średnia* (SD)	N
<b>DAS 28-CRP</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	22	-2,66 (1,26)	165	-2,39 (1,27)	174
	30	-2,99 (1,31)	165	-2,34 (1,27)	174
<b>DAS 28-OB</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	22	-2,72 (1,28)	165	-2,49 (1,34)	174
	30	-3,05 (1,36)	165	-2,44 (1,39)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

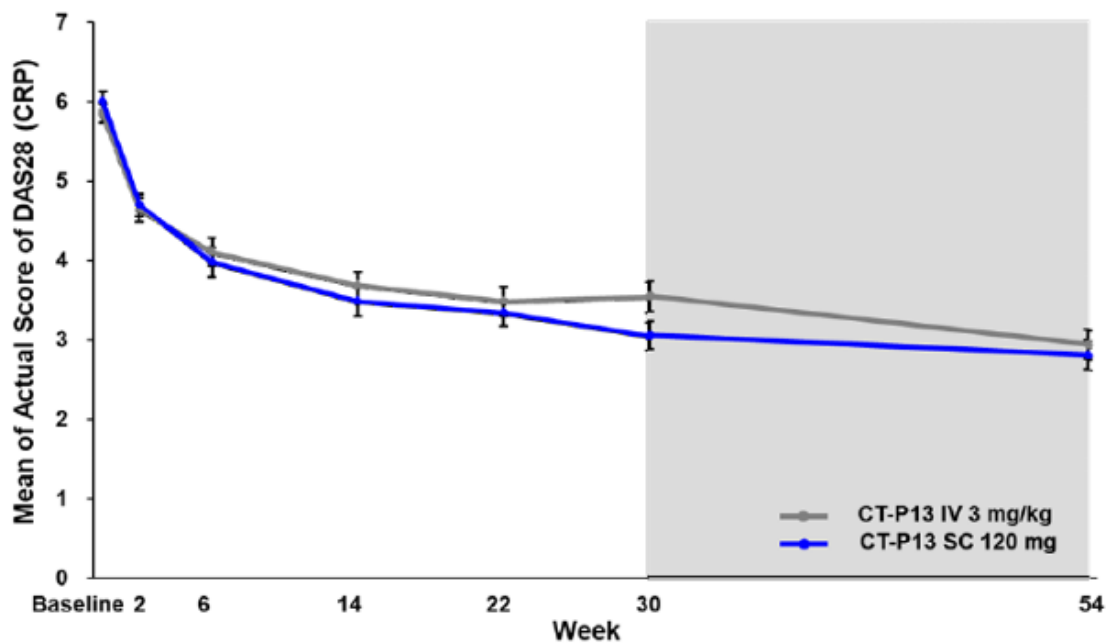
**Tabela 7.**

**Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP i DAS28-OB względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		Średnia* (SD)	N	Średnia* (SD)	N
<b>DAS 28-CRP</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	54	-3,24 (1,29)	165	-2,94 (1,27)	174
<b>DAS 28-OB</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	54	-3,39 (1,36)	165	-3,09 (1,40)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

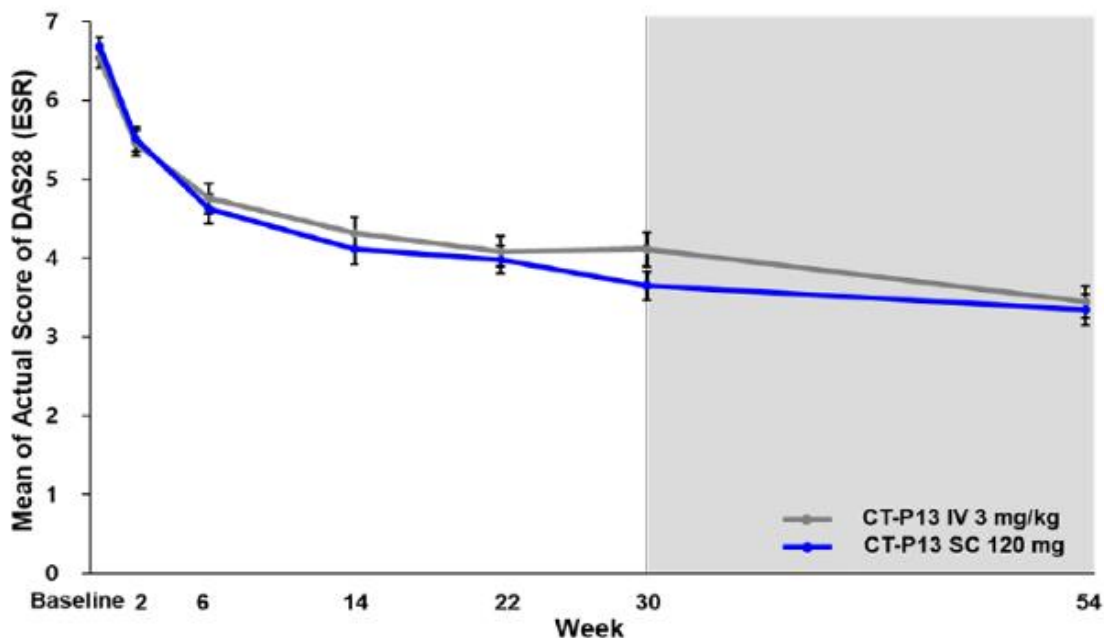
**Rysunek 4.**  
**Średni wynik DAS 28-CRP u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5**



Źródło: EMA EPAR 2019

Zacieniony obszar wskazuje okres leczenia podtrzymującego, w którym wszyscy chorzy przyjmowali INF w postaci podskórnej

**Rysunek 5.**  
**Średni wynik DAS 28-OB do 54. tyg. względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5**



Źródło: EMA EPAR 2019

Zacieniony obszar wskazuje okres leczenia podtrzymującego, w którym wszyscy chorzy przyjmowali INF w postaci podskórnej

### 3.9.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP i EULAR-OB

W badaniu CT-P13 3.5 analizowano również częstość występowania dobrej, umiarkowanej odpowiedzi oraz braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 drugorzędowy punkt końcowy.

W 30. tygodniu badania u 92,7% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 83,3% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. osiągnięto dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie kryteriów EULAR-CRP.

W 54. tygodniu badania dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR- CRP osiągnięto u podobnego odsetka chorych w obu grupach – odpowiednio u 84,2% chorych w grupie INF s.c. oraz u 81,7% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

Dobrą odpowiedź na leczenie w 54. tygodniu badania raportowano u 56,4% chorych w grupie INF s.c. oraz 48,9% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 8.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		n (%)	N	n (%)	N
<b>Dobra odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP</b>					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	22	76 (46,1)	165	65 (37,4)	174
	30	84 (50,9)	165	62 (35,6)	174
<b>Umiarkowana odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP</b>					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	22	80 (48,5)	165	91 (52,3)	174
	30	69 (41,8)	165	83 (47,7)	174
<b>Brak odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP</b>					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	22	6 (3,6)	165	12 (6,9)	174
	30	4 (2,4)	165	14 (8,0)	174

**Tabela 9.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		n (%)	N	n (%)	N
<b>Dobra odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP</b>					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54	93 (56,4)	165	85 (48,9)	174
<b>Umiarkowana odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP</b>					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54	46 (27,9)	165	57 (32,8)	174
<b>Brak odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP</b>					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54	6 (3,6)	165	3 (1,7)	174



Analizowano również częstość występowania dobrej oraz umiarkowanej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-OB. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB stanowiła w badaniu *CT-P13 3.5* drugorzędowy punkt końcowy.

Zarówno w 22., jak i 30. tygodniu badania dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB osiągnięto u zbliżonego odsetka chorych w obu badanych grupach. Dobrą odpowiedź w 30. tyg. osiągnięto u 33,3% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 23,6% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v., natomiast umiarkowaną odpowiedź odpowiednio u 59,4% i 55,2% chorych.

W 54. tyg. dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie kryteriów EULAR-OB osiągnięto również u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 10.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-OB u chorych na RZS w badaniu *CT-P13 3.5* – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		n (%)*	N	n (%)*	N
<b>Dobra odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	22	38 (23,0)	165	41 (23,6)	174
	30	55 (33,3)	165	41 (23,6)	174
<b>Umiarkowana odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	22	113 (68,5)	165	108 (62,1)	174
	30	98 (59,4)	165	96 (55,2)	174

\*n obliczono samodzielnie na podstawie odsetka chorych przedstawionych w publikacji

**Tabela 11.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-OB u chorych na RZS w badaniu *CT-P13 3.5* w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

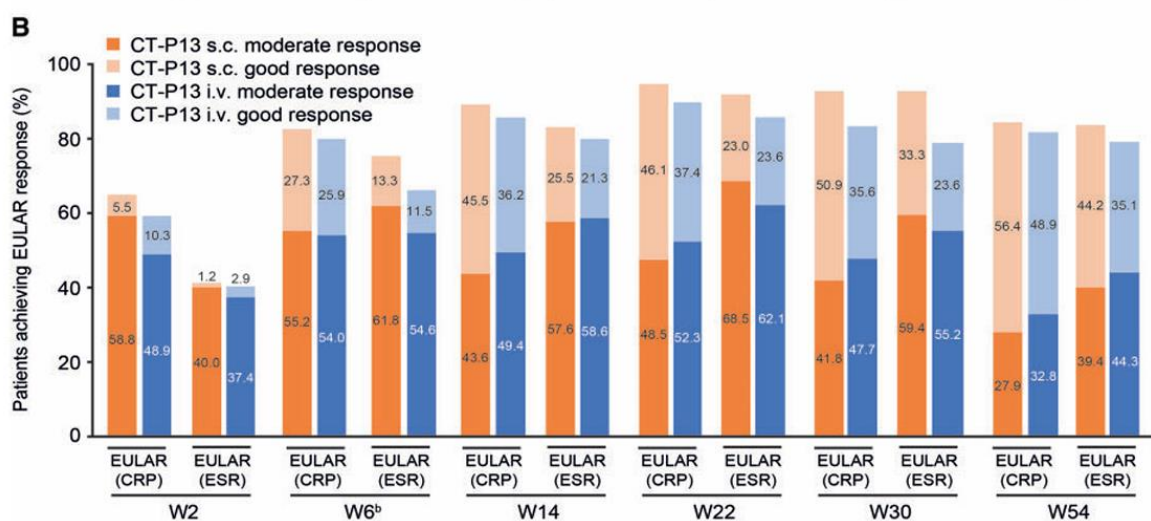
Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		n (%)*	N	n (%)*	N
<b>Dobra odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	54	73 (44,2)	165	61 (35,1)	174
<b>Umiarkowana odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB</b>					

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		n (%)*	N	n (%)*	N
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	54	65 (39,4)	165	77 (44,3)	174

\*n obliczono samodzielnie na podstawie odsetka chorych przedstawionych w publikacji

### Rysunek 6.

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP i EULAR-OB u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5**



Źródło: Westhovens 2021

### 3.9.3. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70

Odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 drugorzędowy punkt końcowy.

Odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 definiowana jest odpowiednio jako poprawa w kryteriach ACR o 20, 50 i 70%. Oceniane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:

- ogólna aktywność choroby w ocenie chorego wg VAS;
- ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza wg VAS;
- natężenie bólu w ocenie chorego wg VAS;
- stopień niesprawności wg HAQ;

- poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB).

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 była niewiele większa w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. w 22. i 30. tyg. badania, co świadczy o podobnej skuteczności INF w postaci podskórnej oraz INF w postaci dożylniej w ramach leczenia podtrzymującego.

Również częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70 była podobna w obu grupach w 22. i 30. tyg. badania, a uzyskane wyniki są zgodne z wynikami uzyskanymi dla kryteriów ACR20, co potwierdza podobną skuteczność INF s.c. oraz INF i.v. w ramach leczenia podtrzymującego.

W 54. tyg. badania, raportowano również zbliżone odsetki odpowiedzi wg ACR20, ACR50 i ACR70 między grupą INF s.c. a INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach oraz na wykresach poniżej.

**Tabela 12.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		n (%)*	N	n (%)*	N
<b>Odpowiedź na leczenie wg ACR20</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> (EMA EPAR 2019)	22	139 (84,2)	165	137 (78,7)	174
	30	142 (86,1)	165	133 (76,4)	174
<b>Odpowiedź na leczenie wg ACR50</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> (EMA EPAR 2019)	22	85 (51,5)	165	90 (51,7)	174
	30	106 (64,2)	165	87 (50,0)	174
<b>Odpowiedź na leczenie wg ACR70</b>					
<i>CT-P13 3.5</i> (EMA EPAR 2019)	22	46 (27,9)	165	49 (28,2)	174
	30	68 (41,2)	165	47 (27,0)	174

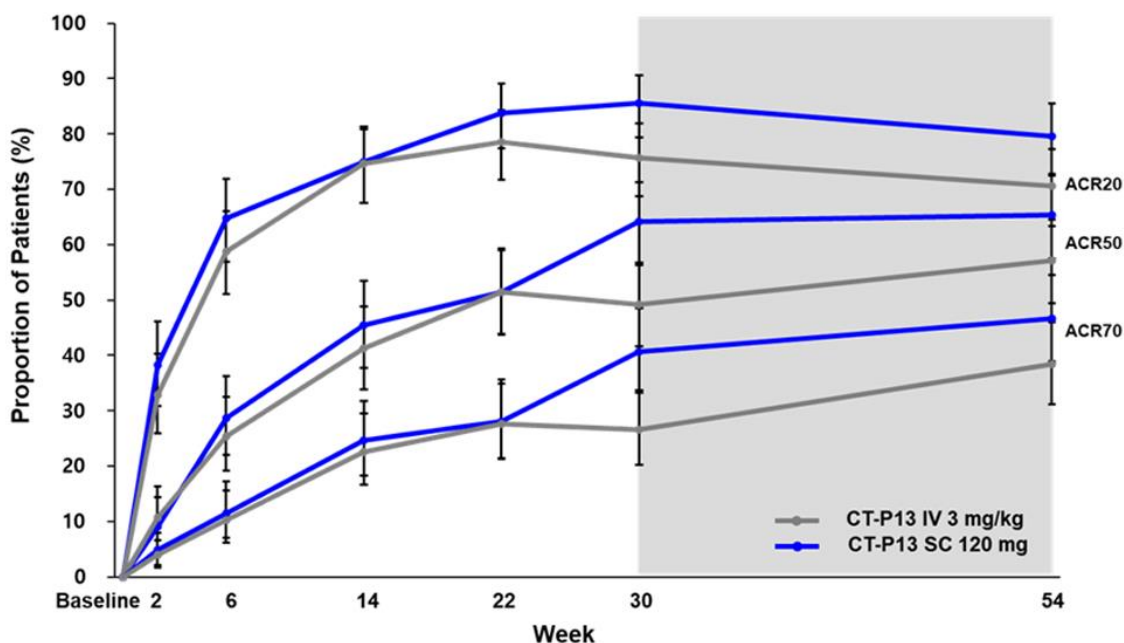
Tabela 13.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		n (%)*	N	n (%)*	N
Odpowiedź na leczenie wg ACR20					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54	132 (80,0)	165	125 (71,8)	174
Odpowiedź na leczenie wg ACR50					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54	108 (65,6)	165	101 (58,0)	174
Odpowiedź na leczenie wg ACR70					
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54	77 (46,7)	165	68 (39,1)	174

Rysunek 7.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5



Źródło: EMA EPAR 2019

Zacieniony obszar wskazuje okres leczenia podtrzymującego, w którym wszyscy chorzy przyjmowali INF w postaci podskórnej

### 3.9.3.1. Łączony wynik ACR (ang. *hybrid ACR*)

Łączony ACR (ang. *hybrid ACR*) stanowił w badaniu *CT-P13 3.5* drugorzędowy punkt końcowy.

Wynik łączony ACR (ang. *hybrid ACR*) został zaprojektowany w celu połączenia wyników ACR20/50/70 ze średnią zmianą względem wartości początkowych we wszystkich 7 domenach ACR, umożliwiając tym samym wykrycie mniejszych różnic między terapiami przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedzi ACR20/50/70 jako punktów odniesienia w celu ułatwienia raportowania.

Wynik wg łączonego ACR (ang. *hybrid ACR*) był podobny w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. zarówno w 22. jak i 30. tyg. badania, a także zbliżony między grupą INF s.c. a INF i.v. → INF s.c. również w 54 tyg. badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 14.**

**Łączony (ang. *hybrid ACR*) wynik ACR u chorych na RZS w badaniu *CT-P13 3.5* – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Odpowiedź na leczenie wg hybrydowego ACR					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	22	54,95 (23,67)	162	52,43 (26,20)	167
	30	61,77 (23,84)	161	53,37 (26,20)	158

**Tabela 15.**

**Łączony (ang. *hybrid ACR*) wynik ACR u chorych na RZS w badaniu *CT-P13 3.5* w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Odpowiedź na leczenie wg hybrydowego ACR					
<i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> )	54	66,25 (24,31)	146	62,53 (26,46)	144

### 3.9.4. Ocena CDAI

Ocena CDAI stanowiła w badaniu *CT-P13 3.5* drugorzędowy punkt końcowy.

Ocenę CDAI zdefiniowano jako redukcję sumy bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza względem wartości początkowych.

Średnia zmiana wyniku w skali CDAI względem wartości początkowych była podobna między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. w 22. i 30. tyg. badania. Zbieżne wyniki między grupami raportowano również dla 54. tyg. badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 16.**

**Średnia zmiana w wyniku CDAI względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
<b>Wskaźnik CDAI</b>					
<i>CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)</i>	22	-29,57 (12,41)	165	-26,33 (12,04)	174
	30	-31,92 (12,77)	165	-26,33 (12,27)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

**Tabela 17.**

**Średnia zmiana w wyniku CDAI względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
<b>Wskaźnik CDAI</b>					
<i>CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)</i>	54	-34,09 (12,22)	165	-30,36 (12,37)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

### 3.9.5. Ocena SDAI

Ocena SDAI stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 drugorzędowy punkt końcowy.

Ocenę SDAI zdefiniowano jako redukcję sumy bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza oraz

stężenia CRP względem wartości początkowych. Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt w SDAI [Fransen 2005].

Średnia zmiana wyniku w skali SDAI względem wartości początkowych była nieznacznie większa w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. w 22. i 30. tyg. obserwacji. Również w 54. tyg. badania, po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c., średnia zmiana wyniku SDAI między grupami była zbliżona.

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, chorzy którzy w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywali INF s.c. osiągnęli istotną klinicznie redukcję wyniku SDAI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 18.**

**Średnia zmiana wskaźnika SDAI względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
<b>Wskaźnik SDAI</b>					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	22	-30,62 (13,13)	165	-27,48 (13,16)	174
	30	-33,46 (13,44)	165	-27,38 (13,32)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

**Tabela 19.**

**Średnia zmiana wskaźnika SDAI względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
<b>Wskaźnik SDAI</b>					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	54	-35,39 (12,65)	165	-31,67 (13,36)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

---

### **3.9.6. Jakość życia**

Jakość życia w badaniu *CT-P13 3.5* oceniana była za pomocą kwestionariusza HAQ oraz SF-36.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

#### **3.9.6.1. Kwestionariusz HAQ**

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza HAQ stanowiła w badaniu *CT-P13 3.5* drugorzędowy punkt końcowy.

Kwestionariusz HAQ składa się z 8 kategorii oceniających ogólny stan chorego. Pytania dotyczą m. in. kwestii związanych z codziennym funkcjonowaniem chorego, niepełnosprawnością i dyskomfortem. Wzrost wyniku kwestionariusza HAQ, świadczy o pogorszeniu się sprawności i mniejszej skuteczności leczenia.

Redukcja wyniku w kwestionariuszu HAQ oznacza poprawę jakości życia chorego.

Średnia poprawa wyniku (rozumiana jako redukcja wyniku) w kwestionariuszu HAQ względem wartości początkowych była podobna między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla 22. i 30. tyg. obserwacji.

W najdłuższym okresie obserwacji (54. tyg.) średnia redukcja wyniku również była zbliżona między badanymi grupami i wyniosła -0,79 w grupie INF s.c. oraz -0,66 w grupie INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

---



**Tabela 20.**

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
Kwestionariusz HAQ					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	22	-0,61 (0,54)	165	-0,54 (0,59)	174
	30	-0,69 (0,55)	165	-0,57 (0,58)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

**Tabela 21.**

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
Kwestionariusz HAQ					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	54	-0,79 (0,60)	165	-0,66 (0,60)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

### 3.9.6.2. Kwestionariusz SF-36

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 stanowiła w badaniu CT-P13 3.5 drugorzędowy punkt końcowy.

Pytania zawarte w kwestionariuszu SF-36 pozwalają na ocenę ośmiu domen jakości życia: funkcjonowanie fizyczne; ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego; dolegliwości bólowe; zdrowie ogólne; witalność; funkcjonowanie społeczne; ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych; zdrowie psychiczne.

Powyższe domeny przedstawiono za pomocą dwóch skal – fizycznej (SF-36 PCS) oraz psychicznej (SF-36 MCS).

Im wyższy wynik w skali SF-36 PCS i SF-36 MCS, tym skuteczniejsze leczenie.

Średnia poprawa wyniku (rozumiana jako wzrost wyniku) w kwestionariuszu SF-36 PCS oraz SF-36 MCS względem wartości początkowych była podobna między grupą, która w ramach

leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla 22. i 30. tyg. badania.

W najdłuższym okresie obserwacji średni wzrost wyniku był zbliżony między badanymi grupami i wyniósł 10,38 i 8,06 w grupie INF s.c. oraz 9,14 i 6,30 w grupie INF i.v. → INF s.c., odpowiednio dla SF-36 PCS oraz SF-36 MCS.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach oraz na rysunku poniżej.

**Tabela 22.**

**Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
<b>Kwestionariusz SF-36 PCS</b>					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	22	7,84 (b/d)	165	7,36 (b/d)	174
	30	8,80 (b/d)	165	7,27 (b/d)	174
<b>Kwestionariusz SF-36 MCS</b>					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	22	7,06 (b/d)	165	5,79 (b/d)	174
	30	6,92 (b/d)	165	6,27 (b/d)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

**Tabela 23.**

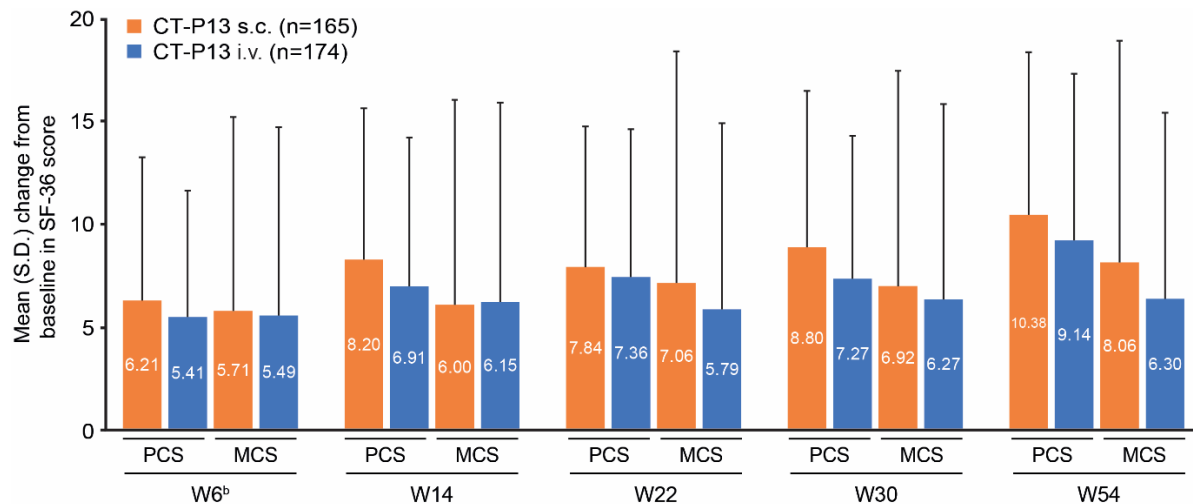
**Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
<b>Kwestionariusz SF-36 PCS</b>					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	54	10,38 (b/d)	165	9,14 (b/d)	174
<b>Kwestionariusz SF-36 MCS</b>					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	54	8,06 (b/d)	165	6,30 (b/d)	174

\*zmiana względem wartości początkowych

**Rysunek 8.**

**Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5**



Źródło: Westhovens 2021

### 3.9.7. Biomarkery stanu zapalnego u chorych na RZS

#### 3.9.7.1. CRP

W badaniu CT-P13 3.5 analizowano średnie stężenie białka CRP w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych.

Stężenie białka CRP oraz średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych utrzymywała się na podobnym poziomie do 30. tyg. w obu badanych grupach. Świadczy to o podobnej skuteczności INF w postaci podskórnej oraz INF w postaci dożylniej.

Również w 54. tyg. badania średnia zmiana stężenia CRP była zbliżona w grupach INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach oraz na wykresie poniżej.

Tabela 24.

Średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
wskaźnik CRP					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	22	-1,07 (2,69)	168	-1,07 (3,29)	175
	30	-1,19 (2,61)	168	-1,02 (3,32)	175

\*zmiana względem wartości początkowych

Tabela 25.

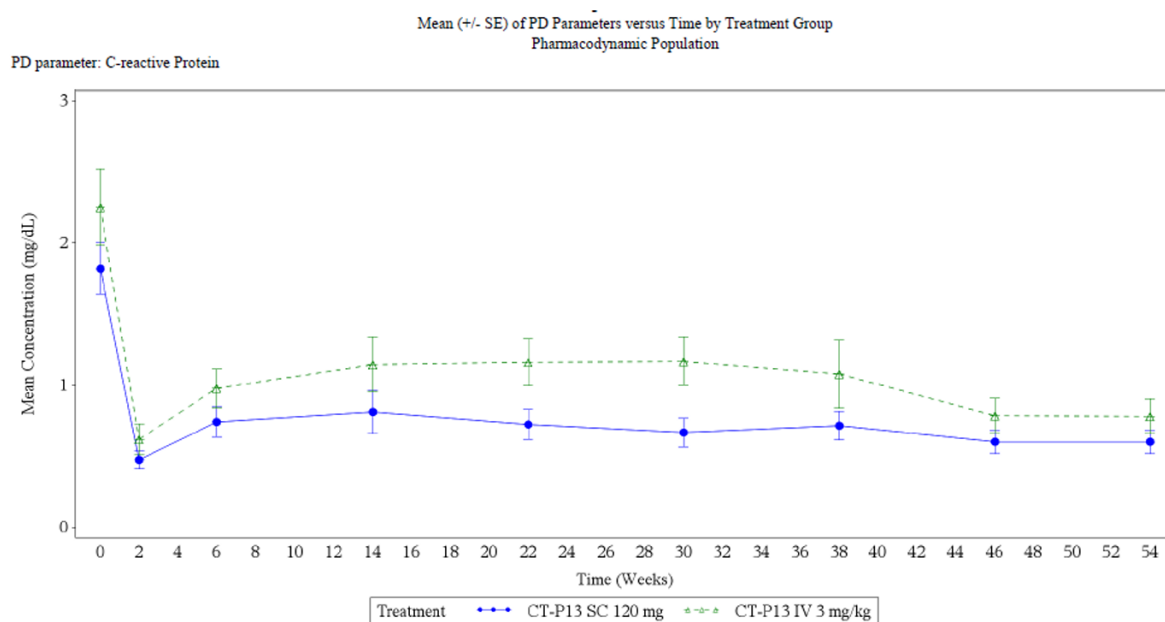
Średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
wskaźnik CRP					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	54	-1,24 (2,50)	168	-1,30 (3,45)	175

\*zmiana względem wartości początkowych

Rysunek 9.

Średnie stężenie CRP u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5



Źródło: EMA EPAR 2019

### 3.9.7.2. Czynniki reumatoidalny

W badaniu CT-P13 3.5 raportowano również zmianę stężenia RF względem wartości początkowych w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych.

Średni wynik RF uległ redukcji względem wartości początkowych w 22. i 30. tyg. badania i był podobny w obydwu analizowanych grupach.

Również w 54. tyg. badania średnia zmiana stężenia RF była zbliżona w grupach INF s.c. oraz INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 26.**

**Średnia zmiana stężenia RF względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
wskaźnik RF					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	22	-80,51 (286,44)	168	-82,30 (239,33)	175
	30	-76,57 (286,20)	168	-84,58 (241,39)	175

\*zmiana względem wartości początkowych

**Tabela 27.**

**Średnia zmiana stężenia RF względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N
wskaźnik RF					
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)	54	-94,92 (275,13)	168	-100,93 (262,74)	175

\*zmiana względem wartości początkowych

### 3.10. Ocena skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na ChLC i WZJG

Ocenę skuteczności INF s.c. względem INF i.v. w populacji chorych na WZJG i ChLC przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *CT-P13 1.6*

Badanie *CT-P13 1.6* składało się z dwóch części – celem części 1. badania było ustalenie optymalnej dawki INF s.c., natomiast część 2. badania została zaprojektowana w celu testowania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do INF s.c. i INF i.v. (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana).

Część 2. badania *CT-P13 1.6* obejmowała następujące fazy:

- indukcji leczenia za pomocą INF i.v. między 0. – 6. tyg.;
- leczenia podtrzymującego między 6. – 54. tyg., w tym:
  - okresu między 6. – 30. tyg. z randomizacją w 6. tyg. do grup INF s.c. oraz INF i.v.;
  - okresu między 30. – 54. tyg. ze zmianą leczenia z INF i.v. na INF s.c. w 30. tyg.

W badaniu *CT-P13 1.6*, w 6. tyg. badania chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy INF i.v. w dawce 5 mg/kg Q8W lub INF s.c. w dawce 120 mg (chorzy o masie ciała < 80 kg) lub 240 mg (chorzy o masie ciała ≥ 80 kg) Q2W.

W przypadku dostępnych danych, analizę przedstawiono wyłącznie dla dawki INF s.c. 120 mg (dawka zarejestrowana według *ChPL Remsima*®) oraz dla dawki INF i.v. 5 mg/kg<sup>13</sup> obejmujących odpowiednio populację 20 oraz 25 chorych na ChLC i 38 oraz 39 chorych na WZJG.

W przypadku braku danych wyłącznie dla dawki INF s.c. 120 mg, wyniki przedstawiano łącznie dla dawki zarejestrowanej INF s.c. 120 mg oraz dawki niezgodnej z *ChPL Remsima*® – 240 mg (w analizie używano oznaczenia INF s.c. 120/240 mg).

W niniejszej analizie przedstawiono dane dla grup:

<sup>13</sup> Obejmuje również chorych w grupie INF i.v., którzy w 30 tyg. badania zmienili leczenie na INF s.c.

- grupy, która w 6 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego zmieniła leczenie z INF i.v. na INF s.c. (w analizie używano oznaczenia INF s.c. 120 mg lub INF s.c. 120/240 mg);
- grupy stosującej INF i.v. w ramach leczenia podtrzymującego do 30 tyg. (w analizie używano oznaczenia INF i.v. 5 mg/kg), która w 30 tyg. zmieniła leczenie z INF i.v. na INF s.c. (w analizie używano oznaczenia INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120 mg INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120/240 mg)

Analizę wyników części 2. badania *CT-P13 1.6* przeprowadzono na podstawie danych z *EMA EPAR 2020* oraz publikacji *Schreiber 2021*.

W ramach oceny skuteczności INF s.c. w populacji chorych na ChLC i WZJG przedstawiono następujące punkty końcowe:

Pierwszorzędowe:

- stężenie INF w surowicy przed podaniem dawki leku w 22. tyg. ( $C_{trough}$ ) – populacja ChLC i WZJG;

Drugorzędowe:

- odpowiedź kliniczna według skali CDAI (CDAI-70, CDAI-100) – populacja ChLC;
- odpowiedź kliniczna według skali Mayo (częściowa i całkowita skala Mayo) – populacja WZJG;
- remisja kliniczna według skali CDAI (CDAI<150) – populacja ChLC;
- remisja kliniczna według skali Mayo (częściowa i całkowita skala Mayo) – populacja WZJG;
- wygojenie błony śluzowej według podskali endoskopowej Mayo – populacja WZJG;
- remisja endoskopowa według wyniku SES-CD – populacja ChLC;
- odpowiedź endoskopowa według wyniku SES-CD – populacja ChLC;
- jakość życia (kwestionariusz SIBDQ) – populacja ChLC i WZJG;
- biomarkery stanu zapalnego (stężenie CRP, kalprotektyna w kale) – populacja ChLC i WZJG.

Analizę skuteczności pierwszorzędowego PK przedstawiono dla populacji farmakokinetycznej (ang. *pharmacokinetic population*), natomiast analizę skuteczności dla drugorzędowych PK przedstawiono dla populacji skuteczności (ang. *efficacy population*) lub populacji farmakodynamicznej (ang. *pharmacodynamic population*).

Analizę skuteczności dla pierwszorzędowego PK przedstawiono łącznie dla populacji chorych na WZJG/ChLC, natomiast dla drugorzędowych PK oddzielnie dla populacji chorych na ChLC oraz WZJG.

Zgodnie z zasadami analizy statystycznej przyjętej przez autorów badania *CT-P13 1.6*, drugorzędowe punkty końcowe analizowano w sposób opisowy. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.10.1. Stężenie INF w surowicy ( $C_{\text{trough}}$ ) – populacja ChLC i WZJG

Pierwszorzędowym PK w badaniu *CT-P13 1.6* było stężenie INF w surowicy oceniane przed podaniem dawki leku w 22. tyg. ( $C_{\text{trough}}$ ).

Pierwszorzędowy PK w badaniu *CT-P13 1.6* oceniano w populacji farmakokinetycznej. Wyniki przedstawiono łącznie dla populacji chorych na WZJG i ChLC.

Wyższe  $C_{\text{trough}}$  INF w surowicy w 22. tyg. raportowano w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. (odpowiednio 20,98  $\mu\text{g/ml}$  vs 1,82  $\mu\text{g/ml}$ ). Według przeprowadzonej analizy kowariancji, dolna granica przedziału ufności dla stosunku geometrycznych LSMs wyniosła 786,37%, czyli przekroczyła 80% wymagane do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

Warto zaznaczyć, że  $C_{\text{trough}}$  w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. przekroczyło stężenie terapeutyczne określone dla infliksymabu (5  $\mu\text{g/ml}$ ).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**

**Średnie stężenie INF w surowicy ( $C_{\text{trough}}$ ) w 22. tyg. względem wartości początkowych u chorych na WZJG i ChLC – porównanie INF s.c. vs INF i.v.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg		stosunek (%) geometrycznych LSMs (90% CI)	Non-inferiority
		Średnia LSM [ $\mu\text{g/ml}$ ]	N	Średnia LSM [ $\mu\text{g/ml}$ ]	N		
<b>Stężenie <math>C_{\text{trough}}</math> INF w surowicy</b>							
<i>CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)</i>	22**	20,98	59	1,82	57	1154,17 (786,37; 1694,00)	TAK*

\*zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż zgodnie z przeprowadzoną analizą kowariancji, dolna granica przedziału ufności



dla stosunku geometrycznych LSMs wyniosła 786,37%, czyli przekroczyła 80% wymagane do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*

\*\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania ≤ 22. tyg. (6.-22. tyg.)

### 3.10.2. Odpowiedź i remisja kliniczna według skali CDAI – populacja ChLC

Odpowiedź i remisja kliniczna oceniana za pomocą CDAI w populacji chorych na ChLC stanowiła w badaniu *CT-P13* 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.

Odpowiedź CDAI-70 zdefiniowano jako redukcję wyniku CDAI o  $\geq 70$  punktów względem wartości początkowej. Odpowiedź CDAI-100 zdefiniowano jako redukcję wyniku CDAI o  $\geq 100$  punktów względem wartości początkowej. Remisję kliniczną zdefiniowano jako bezwzględny wynik CDAI  $< 150$  punktów. Uzyskanie remisji klinicznej, zdefiniowanej jako obniżenie wyniku w skali CDA o  $\leq 150$  punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].

Odsetek chorych na ChLC, którzy osiągnęli CDAI-70, CDAI-100 oraz CDAI  $< 150$  punktów w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. 120 mg był zbliżony lub nieznacznie wyższy zarówno dla 22. jak i 30. tyg. badania w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Odpowiedź kliniczną według CDAI-70 oraz CDAI-100 w 54. tyg. w grupie INF s.c. vs INF i.v. → INF s.c. raportowano odpowiednio u 75,0% vs 68,0% oraz 70,0% vs 64,0% chorych. Remisję kliniczną (CDAI  $< 150$ ) w 54. tyg. badania raportowano u 60,0% chorych w grupie INF s.c. oraz u 56,0% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c. (remisja istotna klinicznie).

Dodatkowo, średnia zmiana wyniku CDAI względem wartości początkowych była zbliżona między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. i grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. zarówno dla 22. jak i 30. tyg., a także po zmianie leczenia z postaci dożylniej INF na postać podskórną między grupą INF s.c. oraz INF i.v. → INF s.c. w 54. tyg. badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach oraz na rysunku poniżej.

**Tabela 29.**
**Odpowiedź i remisja kliniczna według wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu CT- P13 1.6 – porównanie INF s.c. vs INF i.v.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg	
			n (%)	N	n (%)	N
odpowieź kliniczna (CDAI-70)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	ChLC	18 (90,0)	20	21 (84,0)	25
	30		15 (75,0)		17 (68,0)	
odpowieź kliniczna (CDAI-100)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	ChLC	17 (85,0)	20	20 (80,0)	25
	30		15 (75,0)		16 (64,0)	
remisja kliniczna (CDAI <150)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	ChLC	13 (65,0)	20	15 (60,0)	25
	30		13 (65,0)		14 (56,0)	

**Tabela 30.**
**Odpowiedź i remisja kliniczna według wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu CT- P13 1.6 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
odpowieź kliniczna (CDAI-70)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	ChLC	15 (75,0)	20	17 (68,0)	25
odpowieź kliniczna (CDAI-100)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	ChLC	14 (70,0)	20	16 (64,0)	25
remisja kliniczna (CDAI <150)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	ChLC	12 (60,0)	20	14 (56,0)	25

Obniżenie wyniku według skali CDAI o  $\geq 100$  punktów stanowi zmianę istotną klinicznie. [Sandborn 2002].

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, chorzy kontynuujący leczenie INF s.c. osiągnęli istotną klinicznie redukcję wyniku CDAI.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 31.**
**Średnia zmiana wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu CT-P13 1.6 – porównanie INF s.c. vs INF i.v.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5mg/kg	
			średnia (SD)**	N	średnia (SD)**	N
<b>CDAI</b>						
CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	22	ChLC	-193,00 (89,09)	24	-194,43 (74,28)	21
	30		-195,74 (100,68)	24	-187,09 (93,87)	20

\*\*zmiana względem wartości początkowych

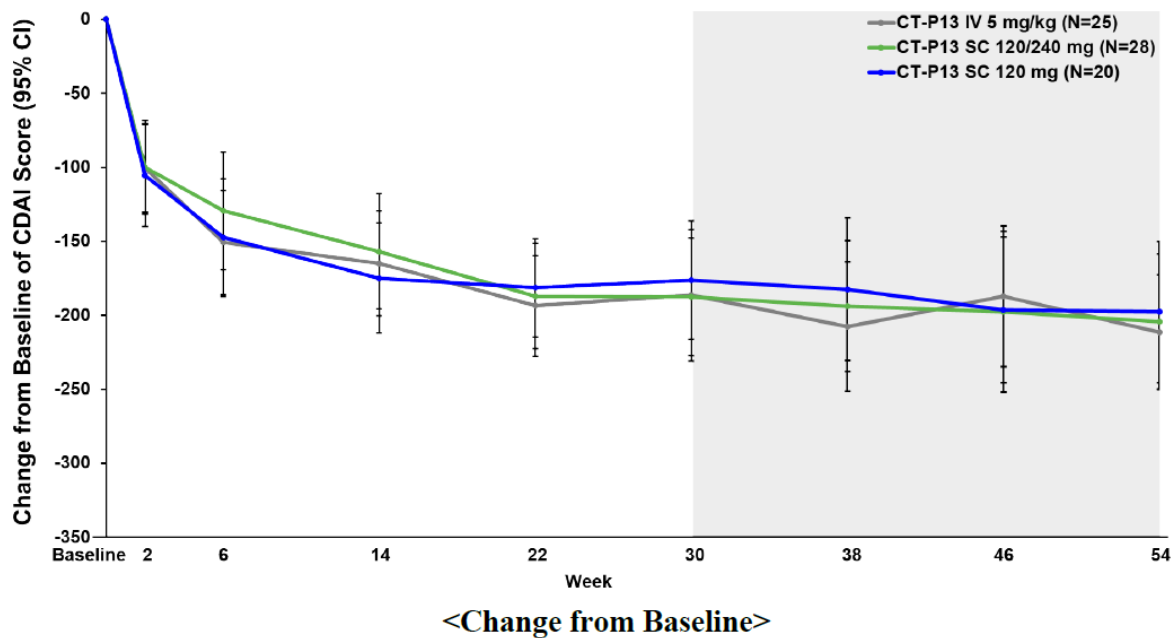
**Tabela 32.**
**Średnia zmiana wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu CT-P13 1.6 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120/240 mg	
			średnia (SD)**	N	średnia (SD)**	N
<b>CDAI</b>						
CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	54	ChLC	-210,00 (104,69)	22	-210,96 (78,39)	18

\*\*zmiana względem wartości początkowych

**Rysunek 10.**

**Średnia zmiana skorygowanego wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu CT-P13 1.6**



Źródło: EMA EPAR 2020

Zacieniony obszar wskazuje okres leczenia podtrzymującego, w którym wszyscy chorzy przyjmowali INF w postaci podskórnej

### 3.10.3. Odpowiedź i remisja kliniczna według skali Mayo – populacja WZJG

Odpowiedź i remisja kliniczna oceniana za pomocą skali Mayo w populacji chorych na WZJG stanowiła w badaniu *CT-P13 1.6* drugorzędowy punkt końcowy.

Odpowiedź kliniczną w całkowitej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję o  $\geq 30\%$  i o  $\geq 3$  punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o  $\geq 1$  punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0. lub 1. pkt w tej podskali.

Odpowiedź kliniczną w częściowej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję o  $\geq 2$  punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o  $\geq 1$  punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0. lub 1. pkt w tej podskali.

Remisję kliniczną zdefiniowano jako całkowity wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punkty bez indywidualnego wyniku częściowego przekraczającego 1 punkt lub częściowy wynik w skali Mayo wynoszący  $\leq 1$  punkt.

Zarówno dla wyniku w całkowitej jak i częściowej skali Mayo, raportowano nieznacznie wyższe odsetki chorych z odpowiedzią oraz remisją kliniczną w 22. i 30. tyg., w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Skuteczność INF s.c. utrzymywała się również w 54. tyg. badania w obu grupach (INF s.c. i INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.).

Warto również zaznaczyć, że średnia zmiana zarówno w całkowitym jak i częściowym wyniku w skali Mayo względem wartości początkowych była zbliżona między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. i grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla każdego z analizowanych okresów obserwacji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach oraz na rysunku poniżej.

**Tabela 33**
**Odpowiedź i remisja kliniczna według całkowitego i częściowego wyniku Mayo u chorych na WZJG w badaniu CT-P13 1.6 – porównanie INF s.c. vs INF i.v.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg	
			n (%)	N	n (%)	N
odpowieź kliniczna (całkowity wynik Mayo)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	WZJG	15 (53,6)	28	17 (43,6)	39
odpowieź kliniczna (częściowy wynik Mayo)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	WZJG	22 (78,6)	28	30 (76,9)	39
	30		23 (82,1)		29 (74,4)	
remisja kliniczna (całkowity wynik Mayo)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	WZJG	11 (39,3)	28	10 (25,6)	39
remisja kliniczna (częściowy wynik Mayo)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	WZJG	14 (50,0)	28	15 (38,5)	39
	30		18 (64,3)		21 (53,8)	

**Tabela 34**
**Odpowiedź i remisja kliniczna według całkowitego i częściowego wyniku Mayo u chorych na WZJG w badaniu CT-P13 1.6 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
odpowieź kliniczna (całkowity wynik Mayo)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	WZJG	18 (64,3)	28	24 (61,5)	39
odpowieź kliniczna (częściowy wynik Mayo)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	WZJG	22 (78,6)	28	28 (71,8)	39
remisja kliniczna (całkowity wynik Mayo)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	WZJG	15 (53,6)	28	19 (48,7)	39
remisja kliniczna (częściowy wynik Mayo)						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	WZJG	18 (64,3)	28	24 (61,5)	39

Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub o co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, chorzy kontynuujący leczenie INF s.c. osiągnęli istotną klinicznie redukcję wyniku w częściowej oraz całkowitej skali Mayo.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 35**

**Średnia zmiana całkowitego i częściowego wyniku w skali Mayo u chorych na WZJG w badaniu CT-P13 1.6 – porównanie INF s.c. vs INF i.v.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5mg/kg	
			średnia (SD)**	N	średnia (SD)**	N
<b>całkowity wynik Mayo</b>						
<i>CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)</i>	22	WZJG	-4,8 (2,35)	30	-3,9 (2,80)	25
<b>częściowy wynik Mayo</b>						
<i>CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)</i>	22	WZJG	-4,0 (1,55)	35	-3,5 (1,93)	36
	30		-4,1 (1,78)		-3,9 (2,06)	

\*\*zmiana względem wartości początkowych

**Tabela 36**

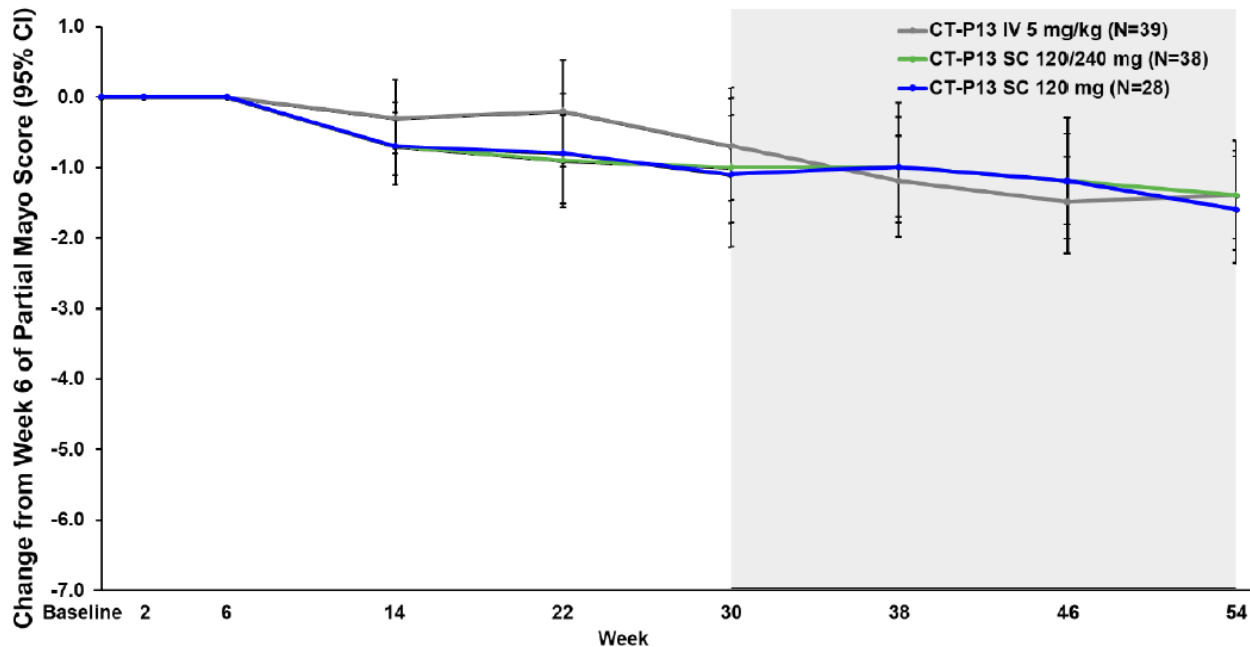
**Średnia zmiana całkowitego i częściowego wyniku w skali Mayo u chorych na WZJG w badaniu CT-P13 1.6 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120/240 mg	
			średnia (SD)**	N	średnia (SD)**	N
<b>całkowity wynik Mayo</b>						
<i>CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)</i>	54	WZJG	-5,5 (1,91)	27	-5,7 (2,83)	29
<b>częściowy wynik Mayo</b>						
<i>CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)</i>	54	WZJG	-4,5 (1,27)	32	-4,7 (2,22)	32

\*\*zmiana względem wartości początkowych

**Rysunek 11.**

**Średnia zmiana częściowego wyniku Mayo u chorych na WZJG do 54. tyg. względem 6. tyg. leczenia w badaniu CT-P13 1.6**



Źródło: EMA EPAR 2020

Zacieniony obszar wskazuje okres leczenia podtrzymującego, w którym wszyscy chorzy przyjmowali INF w postaci podskórnej



### 3.10.4. Wygojenie błony śluzowej – populacja WZJG

Wygojenie błony śluzowej ocenianej w populacji chorych na WZJG stanowiło w badaniu CT- P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.

Wygojenie błony śluzowej oceniano za pomocą 4-punktowej podskali endoskopowej Mayo. Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako bezwzględny wynik endoskopowy wynoszący 0. lub 1.

W 22. tyg. odsetek chorych z wygojeniem błony śluzowej był niewiele wyższy w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. W 54. tyg. badania odsetek chorych z wygojeniem błony śluzowej był porównywalny w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 37**

**Wygojenie błony śluzowej u chorych na WZJG w badaniu CT-P13 1.6 – porównanie INF s.c. vs INF i.v.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg	
			n (%)	N	n (%)	N
wygojenie błony śluzowej						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	WZJG	12 (42,9)	28	12 (30,8)	39

**Tabela 38**

**Wygojenie błony śluzowej u chorych na WZJG w badaniu CT-P13 1.6 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
wygojenie błony śluzowej						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	WZJG	16 (57,1)	28	22 (56,4)	39

### 3.10.5. Remisja endoskopowa – populacja ChLC

Remisja endoskopowa oceniana w populacji chorych na ChLC stanowiła w badaniu *CT-P13 1.6* drugorzędowy punkt końcowy.

Remisję endoskopową zdefiniowano jako bezwzględny wynik SES-CD wynoszący  $\leq 2$  punkty.

Odsetek chorych osiągających remisję endoskopową w 22 tyg. był większy w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. W 54. tyg. leczenia odsetek chorych z remisją endoskopową był taki sam – 50,0% chorych w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c. Warto jednak zaznaczyć, że dla omawianego punktu końcowego w 22. tyg. dostępne były wyniki dla niewielkiej liczby chorych w obu grupach (odpowiednio 11 chorych w grupie INF s.c. i 7 chorych w grupie INF i.v.), co może wpływać na otrzymane różnice między grupami. Dodatkowo dane dla 54. tyg. przedstawiono także dla małej liczby chorych, co może wpływać na niepewność uzyskanych wyników.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 39**

**Remisja endoskopowa u chorych na ChLC w badaniu *CT-P13 1.6* – porównanie INF s.c. vs INF i.v.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg	
			n (%)	N	n (%)	N
remisja endoskopowa						
<i>CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)</i>	22	ChLC	4 (36,4)	11	1 (14,3)	7

**Tabela 40**

**Remisja endoskopowa u chorych na ChLC w badaniu *CT-P13 1.6* w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
remisja endoskopowa						
<i>CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)</i>	54	ChLC	4 (50,0)	8	5 (50,0)	10

### 3.10.6. Odpowiedź endoskopowa – populacja ChLC

Odpowiedź endoskopowa oceniana w populacji chorych na ChLC stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.

Odpowiedź endoskopową zdefiniowano jako redukcję o  $\geq 50\%$  w skali SES-CD w 22. i 54. tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi.

Zarówno w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c., jak i w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. odnotowano redukcję wyniku w 22. tyg. względem wartości początkowych, która wyniosła odpowiednio -7,8 i -4,4. Również w 54. tyg. badania odnotowano redukcję wyniku w obydwu grupach, która wyniosła -9,8 w grupie INF s.c. i -6,4 w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 41**  
Odpowiedź endoskopowa u chorych na ChLC w badaniu CT-P13 1.6 – porównanie INF s.c. vs INF i.v.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg	
			średnia (SD)**	N	średnia (SD)**	N
odpowiedź endoskopowa						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	22	ChLC	-7,8 (6,37)	12	-4,4 (4,76)	7

\*\*zmiana względem wartości początkowych

**Tabela 42**  
Odpowiedź endoskopowa u chorych na ChLC w badaniu CT-P13 1.6 w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 5mg/kg $\rightarrow$ INF s.c. 120 mg	
			średnia (SD)**	N	średnia (SD)**	N
odpowiedź endoskopowa						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54	ChLC	-9,8 (7,78)	9	-6,4 (4,90)	10

\*\*zmiana względem wartości początkowych

### 3.10.7. Jakość życia (kwestionariusz SIBDQ) – populacja ChLC i WZJG

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SIBDQ w populacji chorych na WZJG oraz ChLC stanowiła w badaniu *CT-P13 1.6* drugorzędowy punkt końcowy.

Kwestionariusz SIBDQ składa się z 10 pytań oceniających stan fizyczny, społeczny i emocjonalny. Wyniki kwestionariusza SIBDQ zawierają się w przedziale od 1 (najgorsza jakość życia) do 7 (najlepsza jakość życia). Im większa średnia zmiana wyniku SIBDQ względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie chorych.

Za istotną klinicznie względem wartości początkowej uznano zmianę o  $\geq 9$  punktów w skali SIBDQ [Naegeli 2021, Louis 2013].

Średnia poprawa wyniku SIBDQ względem wartości początkowych była podobna między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji (w najdłuższym okresie obserwacji średnia zmiana wyniku wyniosła 15,5 w grupie INF s.c. oraz 16,3 w grupie INF i.v. → INF s.c.).

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, chorzy kontynuujący leczenie INF s.c. osiągnęli istotną klinicznie redukcję wyniku w kwestionariuszu SIBDQ.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 43**

**Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SIBDQ w populacji chorych na WZJG/ChLC w badaniu *CT-P13 1.6* – porównanie INF s.c. vs INF i.v.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5mg/kg	
			średnia (SD)**	N	średnia (SD**)	N
wynik w kwestionariuszu SIBDQ						
<i>CT-P13 1.6</i> (Schreiber 2021)	22	WZJG	15,9 (10,12)	35	15,4 (13,35)	36
	30		15,2 (11,87)	34	15,0 (13,68)	36
<i>CT-P13 1.6</i> (Schreiber 2021)	22	ChLC	13,5 (16,13)	24	16,3 (12,25)	21
	30		16,0 (13,80)	24	15,3 (13,16)	18

\*\*zmiana względem wartości początkowych

**Tabela 44**

**Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SIBDQ w populacji chorych na WZJG/ChLC**

w badaniu *CT-P13 1.6* w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120/240 mg	
			średnia (SD)**	N	średnia (SD)**	N
wynik w kwestionariuszu SIBDQ						
<i>CT-P13 1.6</i> (Schreiber 2021)	54	WZJG	18,3 (11,15)	32	22,3 (12,76)	32
<i>CT-P13 1.6</i> (Schreiber 2021)	54	ChLC	15,5 (15,35)	22	16,3 (11,84)	18

\*\*zmiana względem wartości początkowych

### 3.10.8. C Biomarkery stanu zapalnego – populacja ChLC i WZJG

#### 3.10.8.1. CRP

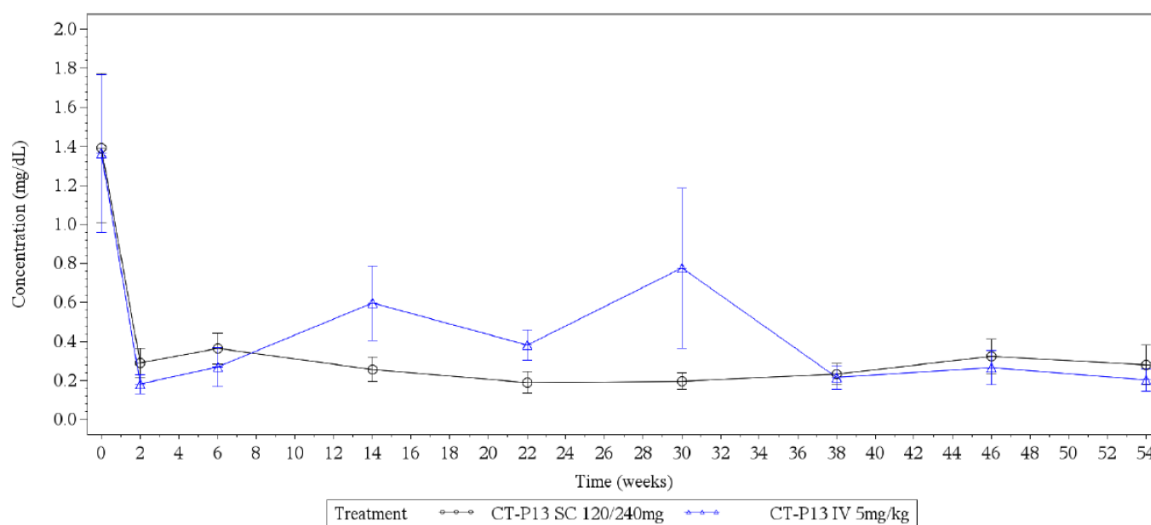
Stężenie białka CRP oceniano w badaniu *CT-P13 1.6* w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych.

W populacji chorych na ChLC, nieznacznie większą redukcję stężenia CRP w 30. tyg. badania raportowano dla grupy, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. 120/240 mg w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (54. tyg.) średnia zmiana stężenia CRP w stosunku do wartości początkowych między grupami była zbliżona.

W populacji chorych na WZJG średnia zmiana stężenia CRP w fazie podtrzymującej badania, utrzymywała się na względnie stałym poziomie i była zbliżona między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF 120/240 mg s.c. a grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v.

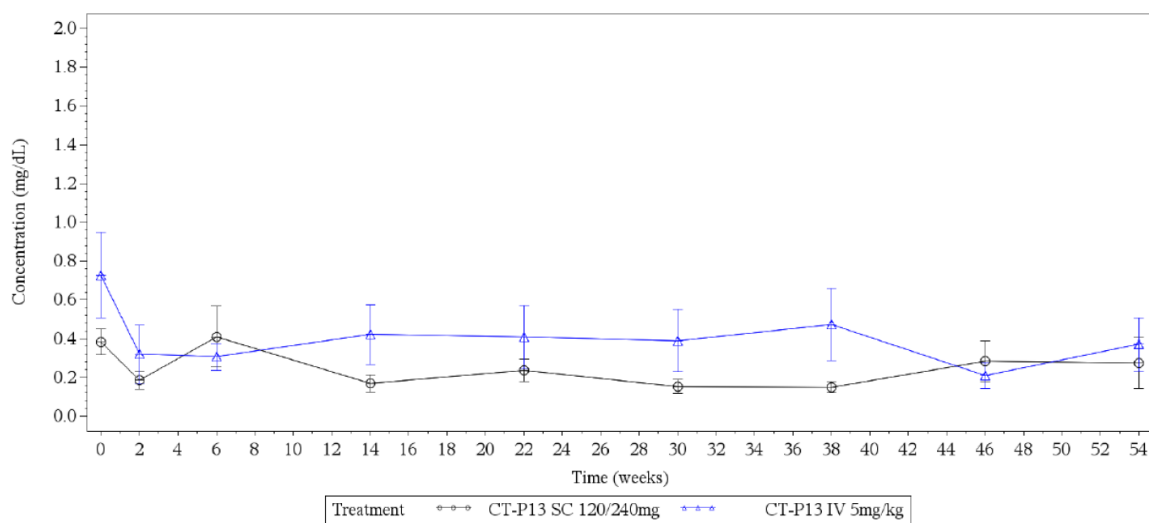
Średnie stężenie CRP u chorych na ChLC i WZJG w czasie 54. tyg. przedstawiono na rysunkach poniżej.

**Rysunek 12.**  
**Średnie stężenie CRP u chorych na ChLC w badaniu CT-P13 1.6**



Źródło: EMA EPAR 2020

**Rysunek 13.**  
**Średnie stężenie CRP u chorych na WZJG w badaniu CT-P13 1.6**



Źródło: EMA EPAR 2020

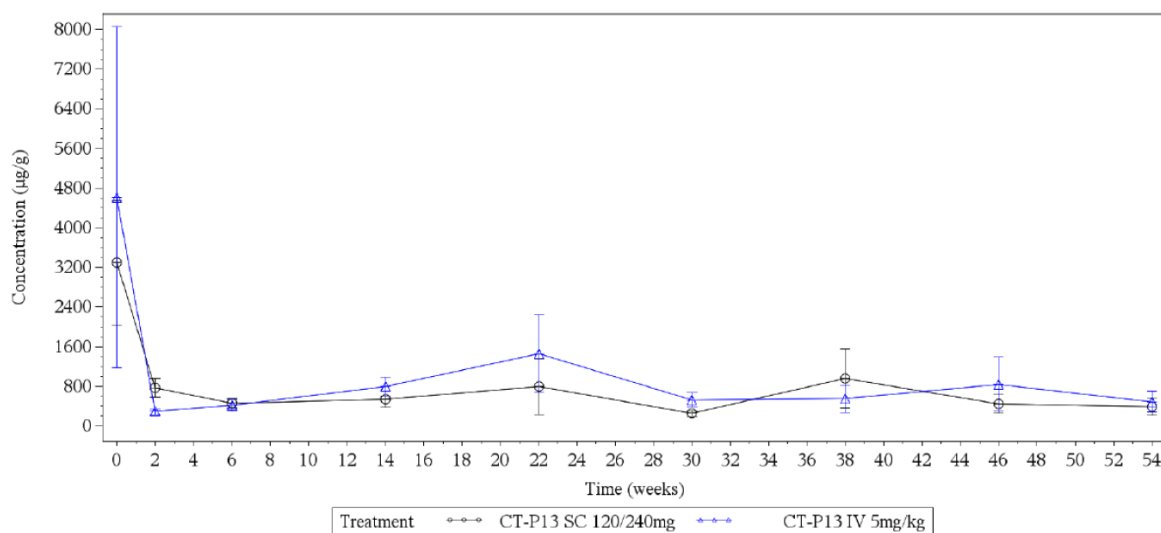
### 3.10.8.2. Kalprotektyna w kale

Stężenie kalprotektyny w kale oceniano w badaniu CT-P13 1.6 w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych.

Zarówno w populacji chorych na ChLC jak i WZJG średnia zmiana stężenia kalprotektyny w kale w fazie podtrzymującej badania, utrzymywała się na względnie stałym poziomie i była zbliżona między grupami.

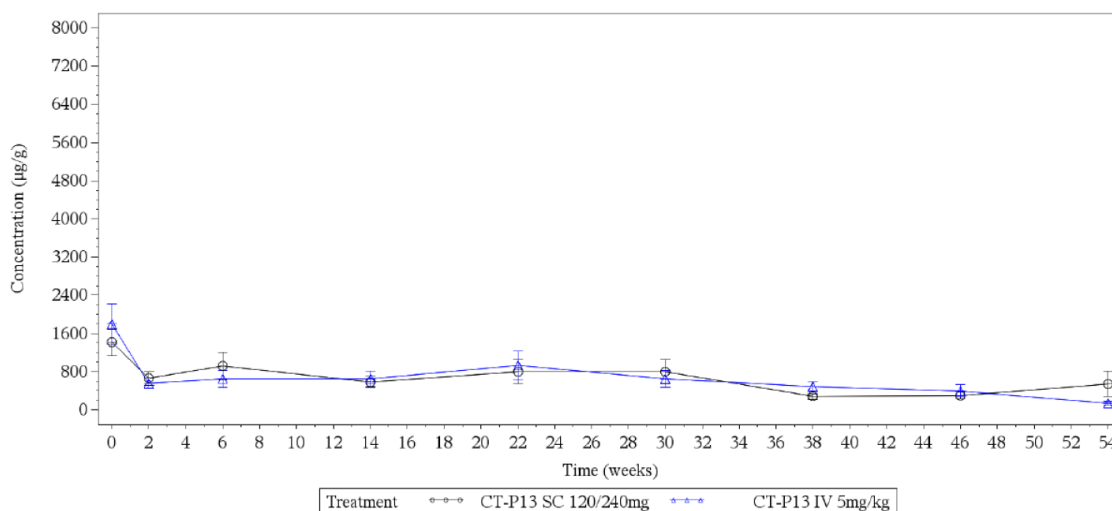
Średnie stężenie kalprotektyny w kale u chorych na ChLC i WZJG w czasie 54. tygodnia przedstawiono na rysunkach poniżej.

**Rysunek 14.**  
**Średnie stężenie kalprotektyny w kale u chorych na ChLC w badaniu CT-P13 1.6**



Źródło: EMA EPAR 2020

**Rysunek 15.**  
**Średnie stężenie kalprotektyny w kale u chorych na WZJG w badaniu CT-P13 1.6**



Źródło: EMA EPAR 2020

### 3.11. Ocena bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na RZS

Analiza bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów została przeprowadzona na podstawie wyników badania CT- P13 3.5 przedstawionych w dokumencie EMA EPAR 2019.

Ocenę profilu bezpieczeństwa INF s.c. i INF i.v. przeprowadzono w 30. tyg. leczenia<sup>14</sup>. Dodatkowo, w raporcie przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla najdłuższego okresu obserwacji (54. tyg. badania<sup>15</sup>).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI).

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*).

W niniejszej analizie przedstawiono dane dla grup:

- grupy, która w 6 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego zmieniła leczenie z INF i.v. na INF s.c. (w analizie używano oznaczenia INF s.c. 120 mg);
- grupy stosującej INF i.v. w ramach leczenia podtrzymującego do 30 tyg. (w analizie używano oznaczenia INF i.v. 3 mg/kg), która w 30 tyg. zmieniła leczenie z INF i.v. na INF s.c. (w analizie używano oznaczenia INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

<sup>14</sup> analizę bezpieczeństwa w badaniu CT- P13 3.5 przeprowadzono dla okresu obserwacji 0.-30 tyg., obejmującego zarówno fazę leczenia indukcyjnego i podtrzymującego

<sup>15</sup> dla 64. tygodni obserwacji w przypadku chorych z Polski, Bułgarii i Rosji



### 3.11.1. Zgony

W czasie 30. tyg. obserwacji raportowano jeden zgon w grupie chorych, którzy w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywali INF s.c. oraz 2 (1,1%) zgony w grupie chorych, którzy kontynuowali stosowanie INF i.v.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 45.**

**Częstość występowania zgonów ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgon</b>									
<i>CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)</i>	30	Zgony ogółem	1 (0,6)*	170	2 (1,1)**	178	0,52 (0,05; 5,80)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

\*zgon z powodu toksycznego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby, co było spowodowane dziedziczną hemochromatozą

\*\*nagły zgon oraz zgon z powodu zawału mięśnia sercowego w dniu podania INF i.v.

W czasie 54. tyg. leczenia w badaniu CT-P13 3.5 raportowano jeden zgon w grupie chorych przyjmujących INF s.c. oraz 4 (2,3%) zgony w grupie INF i.v. → INF s.c., w tym dwa (1,1%) zgony wystąpiły po zmianie leczenia na INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 46.**

**Częstość występowania zgonów ogółem w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zgon</b>						
<i>CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)</i>	54*	Zgony ogółem	1 (0,6)	168	4 (2,3)**	175

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6.-54. tyg.), a w przypadku chorych z Polski, Rosji i Bułgarii 6.-64. tyg.

\*\*2 (1,1%) zgony raportowano po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c.

### 3.11.2. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 30. tyg. fazy podtrzymującej badania *CT-P13 3.5* występowanie  $\geq 1$  TEAE raportowano u 36,5% oraz 42,7% chorych odpowiednio w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. TEAE związane z badanym lekiem odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (u 25,3% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 21,3% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v.). Natomiast TEAE niezwiązane z badanym lekiem odnotowano u mniejszego odsetka chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v.

Występowanie  $\geq 1$  TEAE prowadzącego do zgonu raportowano odpowiednio u 1 chorego w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 2 chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Wszystkie TEAE prowadzące do zgonu uznano za niezwiązane z badanym lekiem. Występowanie  $\geq 1$  ciężkiego TEAE raportowano odpowiednio u 1,8% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 3,9% w grupie INF i.v. Ciężkie TEAE uznane za związane z badanym lekiem w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. wystąpiły jedynie u 1 chorego.

Występowanie  $\geq 1$  TEAE prowadzącego do przerwania leczenia raportowano u 0,6% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 5,1% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v..

Większość zgłoszonych TEAE w czasie fazy podtrzymującej badania (do 30. tyg.) miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany według klasyfikacji CTCAE.

W badaniu *CT-P13 3.5*, TEAE ogółem podano dla okresu obserwacji wynoszącego 0.-30. tyg., który obejmował zarówno okres leczenia indukcyjnego za pomocą INF i.v. (0.-6. tyg.) jak i okres leczenia podtrzymującego za pomocą INF s.c. (6.-30. tyg.). W związku z powyższym, dla ww. zdarzeń odstąpiono od liczenia istotności statystycznej między grupami. Istotność statystyczną między grupami obliczano jedynie dla zdarzeń przedstawionych dla okresu obserwacji 6.-30. tyg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Częstość występowania TEAE ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	30	Ogółem	62 (36,5)	170	76 (42,7)	178	0,77 (0,50; 1,19)	-0,06 (-0,16; 0,04)
		TEAE związane z badanym lekiem	43 (25,3)		38 (21,3)		1,25 (0,76; 2,05)	0,04 (-0,05; 0,13)
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	27 (15,9)		52 (29,2)		0,46 (0,27; 0,77)	-0,13 (-0,22; -0,05)
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	30	Ogółem	1 (0,6)	170	2 (1,1)	178	0,52 (0,05; 5,80)	-0,01 (-0,02; 0,01)
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	1 (0,6)		2 (1,1)		0,52 (0,05; 5,80)	-0,01 (-0,02; 0,01)
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	30	Ogółem	3 (1,8)	170	7 (3,9)	178	0,44 (0,11; 1,73)	-0,02 (-0,06; 0,01)
		TEAE związane z badanym lekiem	1 (0,6)		4 (2,2)		0,26 (0,03; 2,33)	-0,02 (-0,04; 0,01)
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	2 (1,2)		5 (2,8)		0,41 (0,08; 2,15)	-0,02 (-0,05; 0,01)
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	30	Ogółem	1 (0,6)	170	9 (5,1)	178	0,11 (0,01; 0,89)	-0,04 (-0,08; -0,01)
		TEAE związane z badanym lekiem	0 (0,0)		8 (4,5)		0,14 (0,03; 0,55)	-0,04 (-0,08; -0,01)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	1 (0,6)		1 (0,6)		1,05 (0,06; 16,88)	0,00 (-0,02; 0,02)

W czasie 54. tyg. fazy podtrzymującej badania CT-P13 3.5 występowanie  $\geq 1$  TEAE raportowano u 54,8% oraz 66,9% chorych odpowiednio w grupie INF s.c. oraz INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. TEAE związane z badanym lekiem odnotowano u około 43,5% chorych w grupie INF s.c. oraz u 41,1% chorych w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

Występowanie  $\geq 1$  ciężkiego TEAE raportowano odpowiednio u 3,6% chorych w grupie INF s.c. oraz u 7,4% w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. TEAE uznane za związane z badanym lekiem w grupie chorych INF s.c. nie występowało częściej niż u 1,8% chorych.

Występowanie  $\geq 1$  TEAE prowadzącego do przerwania leczenia raportowano u 3,6% chorych w grupie INF s.c. oraz u 8,0% chorych w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**  
**Częstość występowania TEAE ogółem w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg $\rightarrow$ INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Chorzy, u których wystąpiło <math>\geq 1</math> TEAE</b>						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	92 (54,8)	168	117 (66,9)	175
		TEAE związane z badanym lekiem** ^	73 (43,5)		72 (41,1)	
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	46 (27,4)		77 (44,0)	
<b>Chorzy, u których wystąpiło <math>\geq 1</math> ciężkie TEAE</b>						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	6 (3,6)	168	13 (7,4)	175
		TEAE związane z badanym lekiem	3 (1,8)		4 (2,3)	
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	3 (1,8)		11 (6,3)	
<b>Chorzy, u których wystąpiło <math>\geq 1</math> TEAE prowadzące do przerwania leczenia</b>						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	6 (3,6)	168	14 (8,0)	175
		TEAE związane z badanym lekiem	5 (3,0)		10 (5,7)	
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	1 (0,6)		4 (2,3)	

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6-54 tyg.), a w przypadku chorych z Polski, Rosji i Bułgarii 6-64 tyg.

\*\*odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 1$  TEAE stopnia 3., uznany przez badacza za związany z badanym lekiem wyniósł odpowiednio 6,5% chorych w grupie INF s.c. oraz 4,0% chorych w grupie INF i.v.

^odsetek chorych, u których wystąpił TEAE stopnia 4., uznany przez badacza za związany z badanym lekiem wyniósł odpowiednio 1,2% chorych w grupie INF s.c. i 0,6% chorych w grupie INF i.v., wszystkie te zdarzenia dotyczyły neutropenii, natomiast TEAE stopnia 4. w grupie INF s.c. zostały uznane za ciężkie TEAE.

### 3.11.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

W badaniu CT-P13 3.5 dokonano oceny następujących AESI:

- TEAE zaklasyfikowane jako ARR;
- TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR;
- TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie;
- TEAE zaklasyfikowane jako nowotwór złośliwy.

Najczęstszymi AESI, które wystąpiły do 30. tyg. badania były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenia, które odnotowano u 20,0% chorych w grupie która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. i 18,0% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v, w tym TEAE związane z badanym lekiem raportowano u 10,6% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 7,3% chorych w grupie która kontynuowała stosowanie INF i.v.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 49.**

**Częstość występowania AESI ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako ARR</b>								
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	30	Ogółem	1 (0,6)	170	8 (4,5)	178	0,13 (0,02; 1,02)	-0,04 (-0,07; -0,01)
		TEAE związane z badanym lekiem	1 (0,6)		8 (4,5)		0,13 (0,02; 1,02)	-0,04 (-0,07; -0,01)
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR</b>								
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	30	Ogółem	11 (6,5)	170	4 (2,2)	178	3,01 (0,94; 9,64)	0,04 (-0,00; 0,09)
		TEAE związane z badanym lekiem	11 (6,5)		4 (2,2)		3,01 (0,94; 9,64)	0,04 (-0,00; 0,09)
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie</b>								
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	30	Ogółem	34 (20,0)	170	32 (18,0)	178	1,14 (0,67; 1,95)	0,02 (-0,06; 0,10)
		TEAE związane z badanym lekiem	18 (10,6)		13 (7,3)		1,50 (0,71; 3,17)	0,03 (-0,03; 0,09)
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	18 (10,6)		20 (11,2)		0,94 (0,48; 1,84)	-0,01 (-0,07; 0,06)

Najczęstszymi AESI w 54. tyg. były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie i wystąpiły one u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach – 29,2% chorych w grupie INF s.c. oraz u 34,3% w grupie INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 50.**

**Częstość występowania AESI ogółem w czasie 54 tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako IRR						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	0 (0,0)	168	7 (4,0)	175
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako SIR						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	2 (1,2)	168	3 (1,7)	175
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako DEL						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	4 (2,4)	168	0 (0,0)	175
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	30 (17,9)	168	22 (12,6)	175
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	49 (29,2)	168	60 (34,3)	175
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako nowotwór złośliwy						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	1 (0,6)	168	0 (0,0)	175

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6.-54. tyg.), a w przypadku chorych z Polski, Rosji i Bułgarii 6.-64. tyg.

### 3.11.4. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

Najczęstsze TEAE (występujące u ≥ 3% chorych w grupie) w 54. tyg. raportowano dla zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń ogólnych i stanów



w miejscu podania, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Jako najczęściej występujące TEAE w obu grupach w 54. tyg. raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania najczęstszych TEAE w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	30 (17,9)	168	40 (22,9)	175
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	10 (6,0)		14 (8,0)	
		Zakażenia dolnych dróg oddechowych	8 (4,8)		13 (7,4)	
		Gruźlica utajona	8 (4,8)		10 (5,7)	
		Zakażenia dróg moczowych	9 (5,4)		7 (4,0)	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	6 (3,6)	168	3 (1,7)	175
		Neutropenia	6 (3,6)		3 (1,7)	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	6 (3,6)	168	7 (4,0)	175
		Ból głowy	6 (3,6)		7 (4,0)	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
CT-P13 3. (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	7 (4,2)	168	6 (3,4)	175
		Pogorszenie nasilenia RZS	7 (4,2)		6 (3,4)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	30 (17,9)	168	22 (12,6)	175
		Zlokalizowane ISR**	30 (17,9)		22 (12,6)	
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>						
	54*	Ogółem	7 (4,2)	168	9 (5,1)	175

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120 mg		INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	7 (4,2)		9 (5,1)	
		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	2 (1,2)		6 (3,4)	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
CT-P13 3.5 (EMA EPAR 2019)	54*	Ogółem	5 (3,0)	168	10 (5,7)	175
		Reakcje związane z infuzją***	0 (0,0)		7 (4,0)	

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6.-54. tyg.), a w przypadku chorych z Polski, Rosji i Bułgarii 6.-64. tyg.

\*\* preferowany termin określany jako „reakcja w miejscu iniekcji”

\*\*\*preferowany termin określany jako „reakcja związana z drogą podania” i występujący od rozpoczęcia podawania do 24 godzin po zakończeniu infuzji

### 3.12. Ocena bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na ChLC i WZJG

Analiza bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna została przeprowadzona na podstawie wyników badania przedstawionych w dokumencie *EMA EPAR 2020* (nadrzędne źródło) oraz wyników z publikacji *Schreiber 2021*. Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania INF s.c. przedstawiono dla fazy leczenia podtrzymującego od 6. do 30. tyg. (moment zmiany leczenia z INF i.v. na INF s.c.) oraz dla najdłuższego okresu obserwacji (do 54. tyg.).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE);
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI).

Warto zaznaczyć, że ocenę bezpieczeństwa w grupie INF s.c. przedstawiono łącznie dla dawki 120 mg (chorzy o masie ciała < 80 kg) oraz 240 mg (chorzy o masie ciała ≥ 80 kg). Wyniki wyłącznie dla dawki INF s.c. 120 mg nie były dostępne.

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*) obejmującej 28 oraz 25 chorych na ChLC odpowiednio w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. 120/240 mg oraz w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. 5 mg/kg<sup>16</sup> a także 38 oraz 40 chorych na WZJG odpowiednio w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. 120/240 mg oraz w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. 5 mg/kg<sup>16</sup>. Analizę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla populacji chorych na ChLC oraz WZJG.

W niniejszej analizie przedstawiono dane dla grup:

<sup>16</sup> Obejmuje również chorych w grupie INF i.v., którzy w 30. tyg. badania zmienili leczenie na INF s.c.

- grupy, która w 6 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego zmieniła leczenie z INF i.v. na INF s.c. (w analizie używano oznaczenia INF s.c. 120 mg lub INF s.c. 120/240 mg);
- grupy stosującej INF i.v. w ramach leczenia podtrzymującego do 30 tyg. (w analizie używano oznaczenia INF i.v. 5 mg/kg), która w 30 tyg. zmieniła leczenie z INF i.v. na INF s.c. (w analizie używano oznaczenia INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120 mg lub INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120/240 mg).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.12.1. Zgony

W czasie 54. tyg. leczenia w badaniu *CT-P13 1.6* nie raportowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących INF s.c. jak i INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 52.**  
**Częstość występowania zgonów w badaniu *CT-P13 1.6***

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg → INF s.c. 120/240 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zgon</b>						
<i>CT-P13 1.6</i> (EMA EPAR 2020)	54	Zgony ogółem	0 (0,0)	66	0 (0,0)	65

### 3.12.2. Profil bezpieczeństwa ogółem

Do 30. tyg. badania *CT-P13 1.6*, wystąpienie  $\geq 1$  TEAE raportowano u zbliżonej liczby chorych w obu grupach (57,6% oraz 49,2% odpowiednio w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v.), w tym TEAE związane z badanym lekiem odnotowano u około 33% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u około 23% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v.

Występowanie  $\geq 1$  ciężkiego TEAE do 30. tyg. raportowano odpowiednio u 3,0% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 6,2% w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. W grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. wszystkie ciężkie TEAE uznano za niezwiązane z badanym lekiem.

---

Występowanie  $\geq 1$  TEAE prowadzącego do przerwania leczenia raportowano u 3 (4,6%) chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v., natomiast w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. do 30. tyg. badania zdarzenia te nie wystąpiły.

Dla żadnych z omawianych TEAE nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 53.**

**Częstość występowania TEAE ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na ChLC/WZJG w badaniu CT-P13 1.6 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	38 (57,6)	66	32 (49,2)	65	1,40 (0,70; 2,79)	0,08 (-0,09; 0,25)	n/d	NIE
		TEAE związane z badanym lekiem	22 (33,3)		15 (23,1)		1,67 (0,77; 3,60)	0,10 (-0,05; 0,26)	n/d	NIE
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	26 (39,4)		27 (41,5)		0,91 (0,46; 1,84)	-0,02 (-0,19; 0,15)	n/d	NIE
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie TEAE</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	2 (3,0)	66	4 (6,2)	65	0,48 (0,08; 2,70)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		TEAE związane z badanym lekiem	0 (0,0)		1 (1,5)**		0,13 (0,003; 6,72)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	2 (3,0)		3 (4,6)		0,65 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE prowadzące do przerwania leczenia</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	0 (0,0)	66	3 (4,6)	65	0,13 (0,01; 1,26)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
		TEAE związane z badanym lekiem	0 (0,0)		3 (4,6)		0,13 (0,01; 1,26)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania < 30. tyg. (6.-30. tyg.)

\*\*u jednego chorego z WZJG raportowano ciężkie TEAE 3. stopnia, związane z rozsianą gruźlicą po 14 tyg. badania. Zdarzenie ustąpiło po leczeniu, jednak chory został wycofany z badania.

Profil bezpieczeństwa analizowany w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (do 54. tyg.) był porównywalny z danymi raportowanymi do 30. tyg. badania. Ogółem, w fazie podtrzymującej badania wystąpienie  $\geq 1$  TEAE raportowano u 74,2% chorych w grupie INF s.c. oraz 58,5% chorych w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. Wystąpienie  $\geq 1$  ciężkiego TEAE oraz  $\geq 1$  TEAE prowadzącego do przerwania leczenia raportowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach.

Większość zgłoszonych TEAE w czasie fazy podtrzymującej badania miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany według klasyfikacji CTCAE.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54.**

**Częstość występowania TEAE ogółem w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych z ChLC/WZJG w badaniu CT-P13 1.6**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg $\rightarrow$ INF s.c. 120/240 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Chorzy, u których wystąpiło <math>\geq 1</math> TEAE</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	49 (74,2)	66	38 (58,5)	65
		TEAE związane z badanym lekiem**	28 (42,4)		20 (30,8)	
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem***	41 (62,1)		32 (49,2)	
<b>Chorzy, u których wystąpiło <math>\geq 1</math> ciężkie TEAE</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	5 (7,6)	66	7 (10,8) <sup>^</sup>	65
		TEAE związane z badanym lekiem	1 (1,5)		2 (3,1)	
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	4 (6,1)		5 (7,7)	
<b>Chorzy, u których wystąpiło <math>\geq 1</math> TEAE prowadzące do przerwania leczenia</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	1 (1,5)	66	3 (4,6)	65
		TEAE związane z badanym lekiem	1 (1,5)		3 (4,6)	

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6-54 tyg.)

\*\*odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 1$  TEAE stopnia 3., uznany przez badacza za związany z badanym lekiem wyniósł odpowiednio 3,0% chorych w grupie INF s.c. oraz 9,2% chorych w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

\*\*\*raportowano wystąpienie trzech TEAE stopnia 4., które zostały uznane przez badacza za niezwiązane z badanym lekiem – odpowiednio u 2 (3,0%) chorych w grupie INF s.c. oraz u 1 (1,5%) chorego w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. Tylko jedno TEAE stopnia 4. zostało uznane za ciężkie TEAE (zapalenie wyrostka robaczkowego)

<sup>^</sup>w EMA EPAR 2020 podano również wartość 5, przyczyna niezgodności jest nieznaną

### **3.12.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)**

W badaniu *CT-P13 1.6* dokonano oceny następujących AESI:

- TEAE zaklasyfikowane jako IRR;
- TEAE zaklasyfikowane jako SIR;
- TEAE zaklasyfikowane jako DEL;
- TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR;
- TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie;
- TEAE zaklasyfikowane jako nowotwór złośliwy.

Najczęstszymi AESI do 30. tyg. badania były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie i wystąpiły one u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach – odpowiednio 16,7% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 16,9% w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v.

Do 30. tyg. badania, istotnie statystycznie częściej w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. raportowano TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR. Zdarzenia te wystąpiły u 16,7% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 1,5% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Większość TEAE zaklasyfikowanych jako zlokalizowane ISR uznano za związane z badanym lekiem.

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla wystąpienia  $\geq 1$  TEAE zaklasyfikowanego jako IRR /SIR/DEL. Zdarzenia te raportowano jedynie u 1 chorego w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 2 chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. i wszystkie zaklasyfikowano jako związane z badanym lekiem.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 55.**

**Częstość występowania AESI ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na ChLC/WZJG w badaniu CT-P13 1.6 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako IRR/SIR/DEL</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	1 (1,5)	66	2 (3,1)	65	0,48 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
		TEAE związane z badanym lekiem	1 (1,5)		2 (3,1)		0,48 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	11 (16,7)	66	1 (1,5)	65	12,80 (1,60; 102,31)	0,15 (0,06; 0,25)	NNH: 6 (4; 16)	TAK
		TEAE związane z badanym lekiem	10 (15,2)		1 (1,5)		11,43 (1,42; 92,09)	0,14 (0,04; 0,23)	NNH: 7 (4; 25)	TAK
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	1 (1,5)		0 (0,0)		7,28 (0,14; 366,83)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<b>Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	11 (16,7)	66	11 (16,9)	65	0,98 (0,39; 2,45)	-0,003 (-0,13; 0,13)	n/d	NIE
		TEAE związane z badanym lekiem	6 (9,1)		4 (6,2)		1,52 (0,41; 5,68)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		TEAE niezwiązane z badanym lekiem	7 (10,6)		7 (10,8)		0,98 (0,32; 2,98)	-0,002 (-0,11; 0,10)	n/d	NIE

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania < 30. tyg. (6.-30. tyg.)

Do 54. tyg. badania najczęstszymi AESI były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie oraz TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR. Profil bezpieczeństwa po zmianie leczenia z INF i.v na INF s.c. był porównywalny z danymi dla 30. tyg. badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 56.**

**Częstość występowania AESI ogółem w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych z ChLC/WZJG w badaniu CT-P13 1.6**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg → INF s.c. 120/240 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako IRR						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	0 (0,0)	66	2 (3,1)	65
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako SIR						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	1 (1,5)	66	0 (0,0)	65
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako DEL						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	2 (3,0)	66	0 (0,0)	65
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	15 (22,7)	66	3 (4,6)	65
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	21 (31,8)	66	19 (29,2)	65
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE zaklasyfikowane jako nowotwór złośliwy						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	1 (1,5)	66	0 (0,0)	65

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6.-54. tyg.)

### 3.12.4. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

Najczęstsze TEAE (występujące u ≥ 2% chorych w co najmniej jednej grupie) do 30. tyg. raportowano dla zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń naczyńniowych, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

---

Jako najczęściej występujące TEAE do 30. tyg. badania raportowano zlokalizowane ISR – zdarzenie to odnotowano u 16,7% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 1,5% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść interwencji badanej.

Różnice istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej raportowano dla zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Dla pozostałych TEAE różnice między badanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 57.

Częstość występowania najczęstszych (występujących u  $\geq 2\%$  chorych w co najmniej jednej grupie) TEAE w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na ChLC/WZJG w badaniu CT-P13 1.6 – porównanie INF i.v. vs INF s.c.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	11 (16,7)	66	11 (16,9)	65	0,98 (0,39; 2,45)	-0,003 (-0,13; 0,13)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	4 (6,1)		2 (3,1)		2,03 (0,36; 11,50)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Opryszczka jamy ustnej	2 (3,0)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,44)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	5 (7,6)	66	2 (3,1)	65	2,58 (0,48; 13,81)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
		Neutropenia	2 (3,0)		1 (1,5)		2,00 (0,18; 22,61)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Leukopenia	3 (4,5)		0 (0,0)		7,51 (0,77; 73,46)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	3 (4,5)	66	5 (7,7)	65	0,57 (0,13; 2,50)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
		Ból głowy	2 (3,0)		3 (4,6)		0,65 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	1 (1,5)		2 (3,1)		0,48 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	2 (3,0)	66	1 (1,5)	65	2,00 (0,18; 22,61)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Nadciśnienie	2 (3,0)		1 (1,5)		2,00 (0,18; 22,61)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	15 (22,7)	66	10 (15,4)	65	1,62 (0,67; 3,92)	0,07 (-0,06; 0,21)	n/d	NIE
		Zaostrzenie WZJG	2 (3,0)		5 (7,7)		0,38 (0,07; 2,01)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Ból brzucha	2 (3,0)		1 (1,5)		2,00 (0,18; 22,61)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Nudności	3 (4,5)		1 (1,5)		3,05 (0,31; 30,09)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
		Biegunka	3 (4,5)		1 (1,5)		3,05 (0,31; 30,09)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
		Wymioty	2 (3,0)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 119,44)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	8 (12,1)	66	11 (16,9)	65	0,68 (0,25; 1,81)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
		Wysypka	2 (3,0)		3 (4,6)		0,65 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
		Suchość skóry	2 (3,0)		1 (1,5)		2,00 (0,18; 22,61)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Świąd	2 (3,0)		1 (1,5)		2,00 (0,18; 22,61)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	1 (1,5)	66	7 (10,8)	65	0,13 (0,02; 1,07)	-0,09 (-0,17; -0,01)	NNT: 12 (6; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie stawów	0 (0,0)		2 (3,1)		0,13 (0,01; 2,12)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
		Ból stawów	1 (1,5)		2 (3,1)		0,48 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	13 (19,7)	66	5 (7,7)	65	2,94 (0,98; 8,80)	0,12 (0,004; 0,24)	NNH: 8 (4; 250)	TAK
		Zlokalizowane ISR	11 (16,7)		1 (1,5)		12,80 (1,60; 102,31)	0,15 (0,06; 0,25)	NNH: 6 (4; 16)	TAK
		Astenia	0 (0,0)		3 (4,6)		0,13 (0,01; 1,26)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	30*	Ogółem	1 (1,5)	66	3 (4,6)	65	0,32 (0,03; 3,14)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
		IRR/ISR/DEL	1 (1,5)		2 (3,1)		0,48 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania <30. tyg. (6.-30. tyg.)

W ramach oceny najczęstszych TEAE, które wystąpiły w całym okresie fazy podtrzymującej badania, przedstawiono zdarzenia, które raportowano u  $\geq 5\%$  chorych w co najmniej jednej grupie. Najczęściej występującymi TEAE były zlokalizowane ISR, które raportowano u 22,7% chorych w grupie INF s.c. oraz u 4,6% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58.**

**Częstość występowania najczęstszych (występujących u  $\geq 5\%$  chorych w co najmniej jednej grupie) TEAE w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych na ChLC/WZJG w badaniu CT-P13 1.6**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	INF s.c. 120/240 mg		INF i.v. 5 mg/kg → INF s.c. 120/240 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	4 (6,1)	66	2 (3,1)	65
		Zapalenie nosogardzieli	4 (6,1)		2 (3,1)	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	7 (10,6)	66	3 (4,6)	65
		Neutropenia	5 (7,6)		3 (4,6)	
		Leukopenia	4 (6,1)		1 (1,5)	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	4 (6,1)	66	3 (4,6)	65
		Ból głowy	4 (6,1)		3 (4,6)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	14 (21,2)	66	11 (16,9)	65
		WZJG	3 (4,5)		8 (12,3)	
		Ból brzucha	5 (7,6)		1 (1,5)	
		Nudności	5 (7,6)		1 (1,5)	
		Biegunka	4 (6,1)		1 (1,5)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	4 (6,1)	66	4 (6,2)	65
		Wysypka	4 (6,1)		4 (6,2)	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	2 (3,0)	66	4 (6,2)	65
		Ból stawów	2 (3,0)		4 (6,2)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	54*	Ogółem	15 (22,7)	66	3 (4,6)	65
		Zlokalizowane ISR	15 (22,7)		3 (4,6)	

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6.-54. tyg.)

### **3.13. Ekstrapolacja wyników skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w populacji chorych na RZS, ChLC i WZJG na populację chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą**

Ekstrapolacja skuteczności i bezpieczeństwa INF w postaci podskórnej na pozostałe zarejestrowane wskazania: ZZSK, ŁZS i łuszczycę została przeprowadzona na podstawie danych z dokumentu *EMA EPAR 2020*.

Zgodnie z opinią EMA wykazanie porównywalnej farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa INF s.c. względem INF i.v. u chorych na RZS oraz ChLC/WZJG umożliwia wykonanie ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. na pozostałe wskazania – ZZSK, ŁZS i łuszczycę.

Zgodnie z opinią komitetu CHMP nie jest konieczne wykazanie skuteczności INF s.c. na podstawie badań klinicznych w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą, (aby potwierdzić zasadność rozszerzenia wskazania dla INF s.c. o wymienione trzy jednostki chorobowe) w przypadku, gdy wykazana zostanie korelacja efektów zdrowotnych oraz skuteczności i bezpieczeństwa między populacją chorych na RZS, ChLC i WZJG, a ekstrapolowanymi wskazaniami.

#### **3.13.1. Ocena skuteczności**

Uzasadnienie ekstrapolacji skuteczności oraz proponowanego dawkowania INF s.c. w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą oparte jest na następujących dowodach klinicznych:

- u chorych na ChLC i WZJG minimalne stężenie ( $C_{\text{trough}}$ ) INF w surowicy równe 5 µg/ml wiąże się z poprawą kliniczną;
- u chorych na łuszczycę  $C_{\text{trough}}$  INF w surowicy wiąże się z odpowiedzią kliniczną;
- u chorych na ZZSK obserwowana docelowa wartość  $C_{\text{trough}}$  INF wynosi 3-7 µg/ml;
- u chorych na ChLC i WZJG niewystarczająca ekspozycja na INF (<3 µg/ml) zwiększa czterokrotnie ryzyko powstania przeciwciał przeciwko INF;
- mechanizm działania INF w RZS oraz ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest zbliżony i polega na powinowactwie do rozpuszczalnej formy TNF- $\alpha$ .



## Korelacja C<sub>trough</sub> INF z odpowiedzią na leczenie w zarejestrowanych wskazaniach

Warto zaznaczyć, że INF w postaci dożylniej w dawce 5 mg/kg jest skuteczny w leczeniu ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS i łuszczycy. Ponadto wartość C<sub>trough</sub> INF w surowicy >3-5 µg/ml również koreluje ze skutecznością terapii w analizowanych wskazaniach. Wartości C<sub>trough</sub> INF u chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą zostały powiązane z odpowiedzią kliniczną, chociaż odnotowano zmienność poziomu C<sub>trough</sub> związanego z odpowiedzią.

W tabeli poniżej przedstawiono zależność pomiędzy C<sub>trough</sub> INF i odpowiedzią kliniczną w poszczególnych populacjach chorych.

**Tabela 59.**  
Zależność pomiędzy wartością C<sub>trough</sub> INF i odpowiedzią kliniczną w ZZSK, ŁZS i łuszczycy

Publikacja	Populacja	N	Punkt końcowy	Stężenie INF C <sub>trough</sub> [µg/ml], (n/N)	
				Odpowiedź	Brak odpowiedzi
<i>De Vries 2007</i>	ZZSK	38	ASAS 20 (54 tyg.)	8,2 (21/38)*	6,3 (17/38)
<i>Torii 2012</i>	ŁZS, łuszczycyca	114	PASI 90	≥2**	<1** w 30 tyg. <0,1** od 46 tyg.
			PASI 90 (50 lub 70 tyg.)	2,64** (IQR: 1,12; 3,82)	<0,1* (IQR: 0,1; 1,40)
<i>Reich 2005</i>	Łuszczycyca	378	PASI 75 (50 tyg.)	>1** (56/75)	<1** (19/75)
<i>Takahashi 2013</i>	Łuszczycyca	20	PASI 75	0,92*	b/d

Zródło: EMA EPAR 2020

\*średnia wartość C<sub>trough</sub> INF

\*\*mediana wartości C<sub>trough</sub> INF

Zgodnie z opinią komitetu CHMP stężenie C<sub>trough</sub> INF w surowicy jest związane z odpowiedzią kliniczną w ZZSK, ŁZS i łuszczycy. Dodatkowo u chorych z odpowiedzią na leczenie zaobserwowano zmienność w średniej/medianie C<sub>trough</sub>. Zmienność w C<sub>trough</sub> może wynikać z różnic między populacjami chorych (w tym wyjściowego stopnia nasilenia choroby) oraz różnic w ocenianych punktach końcowych (np. PASI 90 vs PASI 75). Warto również podkreślić, że starsze metody bioanalityczne mogą nie zapewniać tożsamyh wyników w porównaniu z najnowszymi metodami. Zgodnie z opinią CHMP dokładne oszacowanie docelowych C<sub>trough</sub> INF w analizowanych wskazaniach nie jest możliwe. Należy jednak przyjąć, że średnie C<sub>trough</sub> INF u chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą wynosi ok. 5 µg/ml i jest prawdopodobnie związane ze skutecznością kliniczną INF.

Przy proponowanej dawce INF s.c. (120 mg Q2W), średnie C<sub>trough</sub> obserwowane zarówno u chorych na RZS w badaniu CT-P13 3.5, jak i u chorych na NChZJ w badaniu CT-P13 1.6 są

znacznie powyżej stężeń docelowych INF niezależnie od masy ciała chorego. W związku z powyższym, podobne dawkowanie leku w ZZSK i ŁZS, jak i w ChLC i WZJG powinno prowadzić do zbliżonej lub nieco większej ekspozycji na lek. Warto jednak zaznaczyć, że zwiększona ekspozycja na lek u chorych na RZS, po podaniu INF s.c. 120 mg Q2W (w porównaniu do INF i.v. 3 mg/kg Q8W), nie przekładała się na wyższe ryzyko zakażeń lub innych zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem wzmożonych reakcji w miejscu wstrzyknięcia).

Dodatkowo, zgodnie z danymi z badań klinicznych INF i.v. w dawce 5 mg/kg jest skuteczny w populacji chorych na ZZSK, ŁZS oraz łuszczycą, a  $C_{\text{trough}}$  INF podanego w postaci podskórnej w dawce 120 mg Q2W jest wyraźnie wyższe w porównaniu z postacią dożylną. Zgodnie z opinią CHMP, INF s.c. w dawce 120 mg Q2W powinien być podobnie skuteczny jak INF i.v. w dawce 5mg/kg.

Warto również zaznaczyć, że nie gorsza od INF i.v. skuteczność INF s.c. w populacji chorych na RZS, ChLC i WZJG została już wykazana w badaniach RCT (*CT-P13 3.5* oraz *CT-P13 1.6*), uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej. Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności z badań *CT-P13 3.5* oraz *CT-P13 1.6* przedstawiono w rozdziałach 3.9. oraz 3.10.

### **Zbliżony mechanizm działania INF w zarejestrowanych wskazaniach**

Skuteczność INF w RZS, ZZSK, ŁZS i łuszczycy opiera się na podobnym mechanizmie działania leku i polega na zdolności do ogólnego modulowania układu odpornościowego poprzez powinowactwo do rozpuszczalnej formy TNF- $\alpha$ . Dodatkowo, według opinii CHMP mechanizm działania INF w leczeniu WZJG/ChLC oraz ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest wystarczająco podobny (pomimo możliwych innych mechanizmów działania INF w WZJG/ChLC uznanych jako drugorzędne).

Podsumowując, zgodnie z opinią EMA, biorąc pod uwagę, że mechanizm działania INF w RZS, ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest zbliżony, a dawka INF i.v. koreluje z dawką w WZJG/ChLC uzasadnione jest, że dawka INF s.c. wynosząca 120 mg co 2 tygodnie zapewni podobny efekt terapeutyczny jak w przypadku INF i.v. w ekstrapolowanych wskazaniach. Ponadto zgodnie z *EMA EPAR 2020* dostępne dane dotyczące skuteczności INF s.c. są wystarczające aby ekstrapolować wyniki na pozostałe wskazania.

### 3.13.2. Ocena bezpieczeństwa

W badaniach *CT-P13 3.5* oraz *CT-P13 1.6* u chorych na RZS oraz ChLC/WZJG ogólny profil bezpieczeństwa INF s.c. jest porównywalny względem INF i.v. Warto również podkreślić, że profil bezpieczeństwa INF s.c. przedstawiony w badaniach *CT-P13 3.5* oraz *CT-P13 1.6* jest spójny z dostępnymi obszernymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa INF i.v.

Ocena bezpieczeństwa u chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą opiera się głównie na badaniu *CT-P13 3.5*, które stanowi nadrzędne źródło danych dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa podskórnej postaci INF. Badanie *CT-P13 3.5* jest wysokiej jakości, podwójnie zaślepionym badaniem RCT przeprowadzonym wśród dużej populacji chorych, w związku z czym stanowi najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących bezpieczeństwa INF s.c. Warto zauważyć, że chorzy z ZZSK, ŁZS i łuszczycą są na ogół młodszy, mają mniej chorób współistniejących i przyjmują jednocześnie mniej leków w porównaniu z chorymi z RZS. W opinii EMA dostępne dane są wystarczające aby ekstrapolować bezpieczeństwo terapii INF s.c. z populacji RZS (badanie *CT-P13 3.5*), a także z populacji chorych na WZJG i ChLC (badanie *CT-P13 1.6*) na chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę.

Zgodnie z opinią EMA, biorąc pod uwagę siłę danych dotyczących profilu bezpieczeństwa INF, ogólną jakość danych, a także podobieństwo i spójność ustaleń dotyczących bezpieczeństwa INF w odniesieniu do wskazań oraz dwóch postaci leku – podskórnej i dożylniej, zgromadzone dane dotyczące bezpieczeństwa INF w postaci podskórnej są wystarczające, aby ekstrapolować bezpieczeństwo INF s.c. na ZZSK, ŁZS i łuszczycę.

### 3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Remsima® przedstawiono na podstawie danych pochodzących z dokumentów *EMA EPAR 2019* i *EMA EPAR 2020*.

Ponadto, przedstawiono plan zarządzania ryzykiem, który opisano w dokumencie *EMA RMP 2021*.

Opisy przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 3.14.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA

Obecnie na rynku dostępnych jest kilka produktów leczniczych zawierających INF przeznaczony do podania dożylnego, natomiast dostępność INF w postaci podskórnej zwiększyłaby opcje terapeutyczne dostępne dla chorych, ułatwiłaby podawanie leku i zwiększyłaby komfort chorych. Potencjalne korzyści z podania podskórnego obejmują także optymalizację zasobów medycznych.

Postać podskórna INF ma znaczną przewagę praktyczną nad obecnie stosowaną postacią dożylną. Podawanie INF dożylne odbywa się w szpitalach i przychodniach, co powoduje zarówno obciążenie administracyjne dla szpitali, jak i niedogodności dla chorych. Natomiast INF w postaci podskórnej może być stosowany samodzielnie przez chorych, zwiększając ich wygodę i umożliwiając podawanie INF w warunkach domowych, co zazwyczaj korzystnie wpływa na jakość życia chorych. Podejście oparte na ustalonej dawce jest proste i praktyczne i przyczynia się do minimalizacji ryzyka błędów związanych z podawaniem leku. Ponadto podawanie leku podskórnie, nie wymaga dostępu żylnego, co jest szczególnie ważne w przypadku chorych z utrudnionym dostępem żylnym lub gdy podanie leku w formie dożylnej jest niemożliwe. Podawanie leku w postaci podskórnej jest zdecydowanie szybsze i mniej bolesne.

#### Populacja chorych na RZS oraz WZJG i ChLC

W dokumentach *EMA EPAR 2019* i *EMA EPAR 2020* ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Remsima® w populacji chorych na RZS oraz WZJG i ChLC dokonano na podstawie randomizowanych badań *CT-P13 3.5* i *CT-P13 1.6*.

W populacji chorych na RZS (badanie *CT-P13 3.5*) wykazano nie gorszą skuteczność INF w postaci podskórnej w dawce 120 mg/kg w porównaniu z postacią dożylną INF w dawce 3 mg/kg. Ponadto u chorych stosujących INF s.c. poprawę według wskaźnika DAS 28-CRP względem wartości początkowych osiągniętą w 22. tygodniu i utrzymującą się przez okres 54. tyg. badania oceniono jako istotną klinicznie, natomiast różnica między postacią podskórną i dożylną INF nie była istotna ani klinicznie, ani statystycznie. W badaniu *CT-P13 3.5* ekspozycja na INF była nieco wyższa u chorych stosujących postać podskórną, jednakże zwiększona ekspozycja nie przekładała się na wyższe ryzyko zakażeń lub innych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem wzmożonych reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Niemniej jednak liczba chorych stosujących długoterminowo INF w postaci podskórnej w badaniu *CT-P13 3.5* była ograniczona i wykazano niepewność w zakresie wpływu wyższych dawek INF na

potencjalne ryzyko niektórych rzadkich zdarzeń niepożądanych, takich jak zakażenia, nowotwory i zdarzenia sercowo-naczyniowe. Jednakże wytwórca zobowiązał się do monitorowania INF s.c. po dopuszczeniu do obrotu, w tym do przeprowadzenia badania nieinterwencyjnego u chorych na RZS.

Również u chorych na WZJG i ChLC (badanie *CT-P13 1.6*) wykazano nie mniejszą skuteczność INF s.c. względem INF i.v. Ponadto zmniejszone zapotrzebowanie na kortykosteroidy i inne leki przeciwzapalne w grupie stosującej INF s.c. w fazie podtrzymującej badania potwierdza nie gorszą skuteczność postaci podskórnej INF.

Profil bezpieczeństwa u chorych na RZS, ChLC i WZJG leczonych INF s.c. nie był gorszy względem INF i.v. Jedynym istotnym zdarzeniem zidentyfikowanym po podskórnym podaniu leku były zlokalizowane ISR, z których wszystkie były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

**Stosunek korzyści do ryzyka dla infliksymabu w postaci podskórnej w populacji chorych na RZS, WZJG oraz ChLC określono jako pozytywny.**

#### Populacja chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę

Wykazanie porównywalnej farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa postaci podskórnej oraz dożylniej INF u chorych na RZS, ChLC i WZJG umożliwiło wykonanie ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. na pozostałe wnioskowane wskazania – ZZSK, ŁZS i łuszczycę.

Główne wątpliwości w odniesieniu do stosowania INF s.c. w WZJG, ChLC, ZZSK, ŁZS i łuszczycy dotyczyły schematu dawkowania i ryzyka zwiększonej immunogenności z powodu mniejszej częstości stosowania MTX lub innych leków immunosupresyjnych w tych populacjach. Wpływ jednocześnie stosowanych leków immunosupresyjnych na immunogenność był porównywalny między ramionami leczenia, a INF s.c. nie był gorszy od INF i.v. zarówno u osób stosujących, jak i niestosujących leki immunosupresyjne, zarówno pod względem tworzenia przeciwciał przeciw lekowi (ADA), jak i bezpieczeństwa, w tym reakcji nadwrażliwości. Powstawanie ADA, również w odniesieniu do liczby zdarzeń niepożądanych, było podobne do obserwowanego w poprzednich badaniach INF. Dane nie potwierdziły obaw dotyczących wpływu MTX lub innych leków immunosupresyjnych na bezpieczeństwo podskórnego INF. Jednak liczba chorych leczonych bez równoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych jest ograniczona, a bezpieczeństwo w tej subpopulacji musi być

monitorowane. Ekstrapolacja wyników na pozostałe wskazania jest uznawana za dopuszczalną, ponieważ wszystkie inne wątpliwości zostały rozwiązane.

**Uznano, że podobieństwo NChZJ oraz ZZSK, ŁZS i łuszczycy wraz z całością dostępnych danych z badań dotyczących RZS stanowi wystarczające uzasadnienie dla zastosowania ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa w populacji chorych z NChZJ na populację chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą.**

**Stosunek korzyści do ryzyka dla infliksymabu w postaci podskórnej w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą określono jako pozytywny.**

### **3.14.1. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu *EMA RMP 2021***

Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Remsima® – *EMA RMP 2021*.

W dokumencie tym przedstawiono istotne zagrożenia związane ze stosowaniem infliksymabu w postaci podskórnej oraz dożylniej oraz informacje w jaki sposób możliwe jest ich zminimalizowanie. Należy podkreślić, że nie jest wskazane, że wszystkie wymienione w dokumencie zagrożenia dotyczą podskórnej drogi podania. Dodatkowo zaproponowano sposób w jaki można uzyskać dodatkowe brakujące informacje dotyczące ryzyka i niepewności związanych ze stosowaniem INF [EMA RMP 2021].

Za istotne zidentyfikowane zagrożenia uznano poważne zakażenia, w tym sepsę, zakażenie pomimo zaszczepienia niemowlęcia szczepionką BCG i agranulocytozę u niemowląt narażonych na INF w życiu płodowym, zaburzenia demielinizacyjne i nowotwory złośliwe.

Najważniejsze istotne zagrożenia w kontekście danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Remsima® przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**

**Zestawienie istotnych zagrożeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Remsima®**

Istotne zagrożenie	Dowody	Czynniki i grupa ryzyka	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
<p><b>Ciężkie zakażenia, w tym sepsa</b></p>	<p>Badanie kohortowe zachorowalności w USA wykazało, że chorzy z RZS są narażeni na większe ryzyko rozwoju zakażenia w porównaniu z chorymi bez RZS. Współczynniki ryzyka dla obiektywnie potwierdzonych zakażeń, zakażeń wymagających hospitalizacji i wszelkich udokumentowanych zakażeń u chorych na RZS wynosi 1,70 (95% przedział ufności [CI] 1,42-2,03), 1,83 (95% CI 1,52-2,21) i 1,45 (95% CI 1,29- 1,64), odpowiednio po dostosowaniu wieku, płci, statusu palenia, stosowania kortykosteroidów, oraz obecności w wywiadzie leukopenii czy cukrzycy.</p> <p>Chorzy z RZS są leczeni lekami immunosupresyjnymi, więc nie jest jasne, czy jest to związane z chorobą podstawową czy leczeniem. Przed erą MTX i inhibitorów TNF badania wykazały ogólny wzrost śmiertelności związanej z zakażeniami u chorych na RZS.</p> <p>RZS prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, oportunistycznych i wirusowych, przy czym wszystkie zakażenia są częstsze w aktywnym i ciężkim RZS.</p> <p>TNF działa w celu regulacji i wzmocnienia odpowiednich reakcji zapalnych, nabytej i wrodzonej odporności na patogeny i dlatego też inhibicja TNF przez INF może tłumić korzystne działania TNF i zwiększać potencjał wystąpienia poważnych zakażeń.</p> <p>Sepsa stanowi ogólnoustrojową odpowiedź na zakażenie, która charakteryzuje się zarówno odpowiedzią prozapalną, w której pośredniczą cytokiny, takie jak TNF i interleukiny (IL)-1, jak i przeciwzapalną indukowaną przez ekspresję IL-10 i transformującego czynnika wzrostu-β.</p>	<p>Czynniki ryzyka poważnych zakażeń, w tym sepsy, obejmują leki immunosupresyjne (np. u biorców przeszczepień), w tym sterydy, chemioterapię lub radioterapię, splenektomię, długotrwałą cukrzycę, AIDS, marskość wątroby, rozległe oparzenia lub ciężki uraz oraz zakażenie, takie jak zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowych, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych. Bardzo młode i starsze osoby są bardziej narażone na te zakażenia.</p>	<p>Dodano do rozdziałów ChPL w UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Przeciwwskazania;</li> <li>○ Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania;</li> <li>○ Działania niepożądane.</li> </ul> <p>Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko: karta przypominająca dla chorego.</p>

Istotne zagrożenie	Dowody	Czynniki i grupa ryzyka	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
<p>Zakażenie pomimo zaszczepienia na BCG i agranulocytoza u niemowląt narażonych na INF w życiu płodowym</p>	<p>U niemowląt narażonych na INF w życiu płodowym zgłaszano przypadki śmiertelne związane z rozsiałym zakażeniem BCG po podaniu szczepionki BCG po urodzeniu.</p>	<p>Czynniki ryzyka zakażenia BCG pomimo zaszczepienia na BCG i agranulocytozy obejmują podawanie żywych szczepionek niemowlętom <i>in utero</i>, które w życiu płodowym były narażone na zakażenie BCG i agranulocytozę.</p>	<p>Omówiono w rozdziałach ChPL w UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania;</li> <li>○ Działania niepożądane.</li> </ul> <p>Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko: karta przypominająca dla chorego.</p>
<p>Zaburzenia demielinizacyjne</p>	<p>Zaburzenia demielinizacyjne zostały zidentyfikowane na podstawie danych porejestacyjnych dla wszystkich inhibitorów TNF. Po zidentyfikowaniu zaburzeń demielinizacyjnych jako ryzyka, osoby z zaburzeniami demielinizacyjnymi w wywiadzie zostały wykluczone z badań klinicznych.</p> <p>Rola TNF jako immunomodulatora sugeruje, że inhibicja TNF może sprzyjać rozwojowi neuropatii indukowanej lekami poprzez zwiększenie liczby aktywowanych limfocytów T obwodowych i tym samym wzmocnienie odpowiedzi autoimmunologicznej poprzez zmianę funkcji komórek prezentujących antygen, wzmocnienie sygnalizacji receptora T-komórkowego i/lub zmniejszenie apoptozy autoreaktywnych limfocytów T. Autoreaktywne limfocyty T mogą również przyspieszać dojrzewanie limfocytów B w komórki wydzielające autoprzeciwciała przeciwko antygenom specyficznym dla neuronów.</p> <p>Badania na eksperymentalnym modelu mysim, dotyczące autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia sugerują, że błonowy TNF jest neuroprotektoryjny. Ponieważ inhibitory TNF mogą neutralizować zarówno rozpuszczalny, jak i błonowy TNF, mogą one zmniejszać neuroprotekcję zapewnianą przez TNF błonowe.</p>	<p>Chorzy z zaburzeniami demielinizacyjnymi w wywiadzie lub w rodzinie.</p>	<p>Omówiono w rozdziałach ChPL w UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania;</li> <li>○ Działania niepożądane.</li> </ul>
<p>Nowotwory złośliwe</p>	<p>Zgodnie z ChPL, raportowano nowotwory złośliwe, niektóre ze skutkiem śmiertelnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 22 lat leczonych inhibitorami TNF, w przypadku rozpoczęcia leczenia w wieku ≤18 lat, w tym INF po wprowadzeniu do obrotu. Ryzyka rozwoju nowotworów</p>	<p>Nowotwory złośliwe w wywiadzie, leczenie immunosupresyjne, zakażenie wirusem HIV.</p>	<p>Omówiono w rozdziałach ChPL w UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.</li> </ul>



Istotne zagrożenie	Dowody	Czynniki i grupa ryzyka	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
	<p>złośliwych u chorych leczonych inhibitorami TNF nie można wykluczyć.</p> <p>W badaniach klinicznych, w których udział brało 5 780 chorych, co stanowiło 5 494 pacjentolat, wykryto 26 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami w porównaniu z jednym przypadkiem nowotworu złośliwego niebędącego chłoniakiem u 1600 chorych otrzymujących PLC, co stanowiło 941 pacjentolat. W długoterminowym badaniu bezpieczeństwa INF trwającym do 5 lat i obejmującym 6 234 pacjentolat (3 210 chorych), zgłoszono 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami.</p> <p>Wykazano, że TNF wywiera działanie cytotoksyczne i/lub cytostatyczne na wiele linii komórkowych nowotworów ludzkich i mysich. Niskie dawki TNF mogą zwiększać przepuszczalność naczyń krwionośnych guza, zwiększając w ten sposób stężenie środków chemioterapeutycznych w tkankach, a także wzmacniać cytotoksyczne działanie komórek NK i limfocytów T CD8+. Dlatego neutralizacja TNF przez INF może umożliwić niektórym typom komórek nowotworowym przeżycie.</p>	<p>Dodatkowo, fototerapia łuszczyca zwiększa ryzyko raka skóry. WZJG wiąże się z wyższym ryzykiem raka jelita grubego.</p>	

Za najważniejsze brakujące informacje uznano brak danych dotyczących długoterminowego stosowania podskórnego INF.

**Tabela 61.**  
**Zestawienie brakujących danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Remsima® w postaci podskórnej**

Brakująca informacja	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
<p>Długoterminowe stosowanie INF w postaci podskórnej</p>	<p><i>Badanie CT-P13 3.7.</i> Randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3 mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. u chorych na WZJG</p> <p><i>Badanie CT-P13 3.8.</i> Randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3 mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. u chorych na ChLC</p> <p><i>Badanie CT-P13 4.8.</i> Obserwacyjne, prospektywne badanie kohortowe mające na celu ocenę bezpieczeństwa INF s.c. u chorych na RZS</p> <p><i>Badanie CT-P13 4.9.</i> Obserwacyjne, prospektywne badanie kohortowe mające na celu ocenę bezpieczeństwa INF s.c. u chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą</p>

### 3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Remsima®;
- FDA 2023<sup>17</sup>;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

#### 3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

##### 3.15.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

<sup>17</sup> Uwzględniono charakterystykę produktu leczniczego Zymfentra® (infliksymab) w postaci podskórnej, który dostępny jest do stosowania w USA

## **Reakcja układowa na wstrzyknięcie/lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia/nadwrażliwość**

Stosowanie INF było związane z wystąpieniem ostrych reakcji układowych na wstrzyknięcie, wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego.

Ostre reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie (w czasie kilku sekund) lub w czasie kilku godzin po podaniu INF. Jeśli wystąpią ostre reakcje, należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Z tego powodu dożylnie podawany lek powinien być początkowo podawany w miejscach, gdzie natychmiastowo dostępny jest zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom, chory może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol.

Lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia o charakterze na ogół łagodnym do umiarkowanego obejmowały następujące reakcje ograniczone do miejsca wstrzyknięcia: rumień, ból, świąd, opuchnięcie, stwardnienie, zasinienie, krwihak, obrzęk, chłód, parestezję, krwotok, podrażnienie, wysypkę, owrzodzenie, pokrzywkę, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia i utworzenie się strupa. Odnotowywano je jako związane z podskórnym podawaniem INF. Większość tych reakcji może wystąpić natychmiast lub w czasie 24 godzin po wstrzyknięciu podskórnym. Większość tych reakcji ustępowała samorzutnie bez stosowania jakiegokolwiek leczenia.

Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko INF są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją, gdy INF jest podawany drogą infuzji dożylniej. Reakcje związane z infuzją zaklasyfikowano jako poważne reakcje alergiczne, jednak występowały one z niską częstością. W przypadku dożylnego podawania INF obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec INF i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec INF, a w przypadku INF podawanego dożylnie ze zmniejszeniem się częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych chorych niż u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące. Chorzy, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia INF, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec INF nie zawsze są

możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać INF.

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami INF. Należy zalecić choremu, aby w przypadku wystąpienia jakiejkolwiek opóźnionej reakcji niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Chorzy leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

### **Zakażenia**

Chorzy muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia INF. Eliminacja INF może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja chorych w tym okresie. Leczenie INF należy przerwać, jeśli u chorego wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

U chorych z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie INF. Chorym należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Czynnik martwicy nowotworu alfa pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF- $\alpha$  jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych chorych leczonych INF.

Należy zauważyć, że zahamowanie TNF- $\alpha$  może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę.

Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.

Chorzy przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.

U chorych leczonych INF obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności >5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

Chorych leczonych INF, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie INF i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

### **Gruźlica**

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u chorych przyjmujących INF. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia INF każdy chory musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich chorych (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (na przykład próba tuberkulinowa, rentgen klatki piersiowej i (lub) test wydzielania interferonu gamma). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w karcie przypominającej dla chorego. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych lub chorych z obniżoną odpornością.

W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia INF.

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia INF.

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia INF należy podjąć leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

U chorych z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia INF.

Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia INF należy także rozważyć u chorych z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.

U chorych przyjmujących produkt leczniczy Remsima® obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu.

Wszystkich chorych należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy: uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe podczas leczenia INF.

### **Inwazyjne zakażenia grzybicze**

U chorych leczonych INF należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej.

Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych chorych.

Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować raczej w postaci choroby rozsianej, niż umiejscowionej, a u niektórych chorych z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

U chorych, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania INF przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

### **Choroba Leśniowskiego-Crohna z przetokami**

U chorych na ChLC z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia INF do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.

### **Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)**

U chorych otrzymujących inhibitor TNF, w tym INF, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa WZW B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia i INF należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu WZW B. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima®, należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia INF oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia chorych, którzy są nosicielami HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U chorych, u których doszło do wznowy WZW B, należy przerwać leczenie INF i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

### **Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych**

Po wprowadzeniu INF do obrotu obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Chorych z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i/lub aktywność AIAT jest  $\geq 5 \times \text{GGN}$ , należy zaniechać stosowania INF i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

### **Równoczesne podanie inhibitorów TNF i anakinry**

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

### **Równoczesne podanie inhibitorów TNF i abataceptu**

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i ABA było związane ze zwiększonym występowaniem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi

antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania INF w skojarzeniu z ABA.

### **Równoczesne podawanie innych leków biologicznych**

Dane dotyczące podawania INF równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych chorób, jakie leczy się INF, są niewystarczające. Nie zaleca się podawania INF równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

### **Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy LMPCh na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy LMPCh**

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

### **Szczepienia**

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima® chorzy otrzymali w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinni przyjąć zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Chorzy stosujący INF mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

W podgrupie 90 dorosłych chorych na RZS uczestniczących w badaniu *ASPIRE* u podobnego odsetka chorych w każdej grupie leczenia (MTX plus: PLC [n = 17], INF w dawce 3 mg/kg mc. [n = 27] lub 6 mg/kg mc. [n = 46]) uzyskano skuteczne dwukrotne zwiększenie miana przeciwciał po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, co świadczy o tym, że INF nie zakłóca humoralnej odpowiedzi immunologicznej niezależnej od limfocytów T. Jednak wyniki badań przedstawione w opublikowanych artykułach dotyczące stosowania produktu leczniczego w różnych wskazaniach (np. w RZS, łuszczycy, ChLC) wskazują na to, że szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów podawane w trakcie leczenia inhibitorem TNF, w tym INF, mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u chorych nieleczonych inhibitorem TNF.



## Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u chorych otrzymujących leczenie inhibitorem TNF są ograniczone. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z INF.

### Ekspozycja niemowlęcia w okresie życia płodowego

U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na INF, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie dwunastomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na INF. Jeżeli stężenia INF w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub INF podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia.

### Ekspozycja niemowlęcia karmionego piersią

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje INF, chyba że stężenia INF w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne.

### Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana doęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z INF.

### Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF- $\alpha$  wywołany leczeniem inhibitorem TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego INF wystąpią objawy

wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie INF.

### **Przypadki neurologiczne**

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak INF, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i/lub radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania inhibitora TNF chorym z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia INF. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia INF.

### **Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne**

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u chorych otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u chorych grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych INF dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u chorych leczonych INF była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u chorych leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U chorych na RZS, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie INF u chorych ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u chorych leczonych INF niż u chorych grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. U chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie.

Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u chorych leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u chorych, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność

u chorych na łuszczycę, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

Chociaż podawanie podskórne nie jest wskazane w przypadku dzieci w wieku poniżej 18 lat, należy odnotować, że u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku  $\leq 18$  lat), w tym INF w okresie prerejestracyjnym, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u chorych leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Remsima® do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (HSTCL, ang. *hepatosplenic T-cell lymphoma*) u chorych leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym INF. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się zgonem. Prawie wszyscy chorzy otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia INF wystąpiła u chorych na ChLC lub WZJG w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z INF. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju HSTCL u chorych leczonych INF.

U chorych przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym INF, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u chorych, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z RZS leczonych INF w porównaniu do chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych INF, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat.

Wszystkich chorych na WZJG, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład chorzy z długotrwałym WZJG lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz chorych, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje

zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Obecnie dostępne dane nie wykazują, że leczenie INF wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u chorych z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych INF, ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia dla każdego chorego powinny być dokładnie rozważone przez lekarza.

### **Niewydolność serca**

INF należy ostrożnie podawać chorym z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Chorych należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia INF.

### **Reakcje hematologiczne**

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

### **Inne**

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania INF u chorych po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania INF. Chorzy wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego podczas leczenia INF muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

W przypadku ChLC brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że INF pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.

## **Chorzy w podeszłym wieku**

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

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia INF.

Umiarkowana liczba prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu w czasie których zastosowano INF, w tym około 1 100 ciąż w czasie których stosowano INF w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Z uwagi na hamowanie TNF, INF podawany w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków.

Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone, INF należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne. INF przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 12 miesięcy po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na INF mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia, w tym ciężkiego rozlanego zakażenia, które może zagrażać życiu.

Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. szczepionki BCG) niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na INF przez 12 miesięcy po porodzie. Jeżeli stężenia INF w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub INF podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy.

Ograniczone dane z opublikowanej literatury wskazują, że INF był wykrywany w niewielkich ilościach w mleku ludzkim w stężeniach do 5% stężenia w surowicy u matki. INF był także wykrywany w surowicy u niemowlęcia po ekspozycji na INF podczas karmienia piersią.

Chociaż przewiduje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowlęcia karmionego piersią będzie niska, ponieważ INF jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje INF, chyba że stężenia INF w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne. Można rozważyć stosowanie INF podczas karmienia piersią.

### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Remsima® może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu INF mogą wystąpić zawroty głowy.

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Remsima® zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tj. jest uznawany za "wolny od sodu" i 45 mg sorbitolu na 1 ml (w każdej 120 mg dawce).

#### 3.15.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Remsima®.

Warto zaznaczyć, że w charakterystyce produktu leczniczego Remsima® przedstawiono jedynie częstość występowania zdarzeń niepożądanych dożylniej postaci leku. Szczegółowe informacje o w/w zdarzeniach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 62.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych INF i.v.**

	Infliksymab i.v.	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem <i>herpes</i> )	Bardzo często
	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień)	Często
	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci)	Niezbyt często

Infliksymab i.v.		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze: pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza; zakażenia bakteryjne: zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii)), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.	Rzadko
	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na INF)*.	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	Rzadko
	HSCTL (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z ChLC i WZJG), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Często
	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	Niezbyt często
	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na INF), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	Często
	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczną	Niezbyt często
	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Dyslipidemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność	Często
	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość	Niezbyt często
	Apatia	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	Często
	Napad padaczkowy, neuropatia	Niezbyt często

Infliksymab i.v.		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa)	Rzadko
	Incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją	Częstość nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	Często
	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień	Niezbyt często
	Wewnętrzne zapalenie oka	Rzadko
	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w czasie 2 godzin po infuzji	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatania serca	Często
	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	Niezbyt często
	Sinica, wysięk osierdziowy	Rzadko
	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	Często
	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	Niezbyt często
	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	Rzadko
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	Bardzo często
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	Często
	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	Niezbyt często
	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności	Bardzo często
	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie	Często



		Infliksymab i.v.	
		Działania niepożądane	Częstość występowania
		Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
		Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego	Niezbyt często
		Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką	Rzadko
		Niewydolność wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	Często
		Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	Niezbyt często
		Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, reakcje liszajowate	Rzadko
		Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zakażenie układu moczowego	Często
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zapalenie pochwy	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcje związane z infuzją, ból	Bardzo często
		Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	Często
		Zaburzenia procesów gojenia	Niezbyt często
		Zmiany ziarniniakowe	Rzadko
Badania diagnostyczne		Dodatnie autoprzeciwciała	Niezbyt często
		Nieprawidłowy układ dopełniacza	Rzadko

\*w tym gruźlica bydlęca (rozsiane zakażenie BCG)

### 3.15.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych dla produktu leczniczego Remsima®. Warto zaznaczyć, że w *ChPL Remsima®* opis działań niepożądanych

przedstawiono w podziale na INF s.c. i INF i.v. – w takiej sytuacji opis ograniczono tylko do podskórnej postaci INF. W przypadku gdy w dokumencie nie doprecyzowano drogi podania INF, w ramach niniejszej analizy przedstawiano działania niepożądane ogółem.

### **Reakcja układowa na wstrzyknięcie i lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia u dorosłych chorych, którym podawano podskórną postać produktu leczniczego Remsima®**

Profil bezpieczeństwa podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima® stosowanego w skojarzeniu z MTX określono w prowadzonym w grupach równoległych badaniu fazy I/III z udziałem chorych z czynnym RZS. Populacja badana pod kątem bezpieczeństwa składała się ze 168 chorych w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima® podskórną i 175 chorych w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima® dożylną.

Wskaźnik częstości występowania reakcji układowych na wstrzyknięcie (np. wysypki, świądu, zaczerwienienia twarzy i obrzęku) wynosiła 1,2 chorego na 100 pacjentolat w grupie chorych przyjmujących produkt leczniczy Remsima® podskórną (od tygodnia 6) i 2,1 chorego na 100 pacjentolat w grupie chorych przyjmujących produkt leczniczy Remsima® dożylną, którzy przeszli na przyjmowanie produktu leczniczego Remsima® podskórną (od tygodnia 30). Wszystkie reakcje układowe na wstrzyknięcie miały charakter łagodny do umiarkowanego.

Wskaźnik częstości występowania lokalnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (np. rumienia, bólu, świądu i opuchnięcia w miejscu wstrzyknięcia) wynosiła 17,6 chorego na 100 pacjentolat w grupie chorych przyjmujących produkt leczniczy Remsima® podskórną (od tygodnia 6) i 21,4 chorego na 100 pacjentolat u chorych, którzy przeszli na przyjmowanie produktu leczniczego Remsima® podskórną (od tygodnia 30). Większość tych reakcji miała charakter łagodny do umiarkowanego i ustępowała samorzutnie w czasie jednego dnia bez stosowania jakiegokolwiek leczenia.

W ramach badania fazy I z udziałem chorych z czynną postacią ChLC i czynną postacią WZJG, populacja objęta analizą bezpieczeństwa była złożona z 97 chorych należących do grupy przyjmującej produkt leczniczy Remsima® podskórną (59 chorych z czynną postacią ChLC i 38 chorych z czynną postacią WZJG) oraz 78 chorych należących do grupy przyjmującej produkt leczniczy Remsima® dożylną (38 chorych z czynną postacią ChLC i 40 chorych z czynną postacią WZJG) uczestniczących w części 1. i części 2. badania.

Częstość występowania reakcji ogólnoustrojowych na wstrzyknięcie (np. nudności i zawrotów głowy) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima® podskórną wynosiła 2,3 chorego na 100 pacjentolat (począwszy od tygodnia 6.), a w grupie przyjmującej produkt leczniczy

Remsima® dożylnie, która przeszła na produkt leczniczy Remsima® podawany podskórnie (począwszy od tygodnia 30.), nie zgłaszano żadnych reakcji ogólnoustrojowych na wstrzyknięcie.

Częstość występowania reakcji zlokalizowanych w miejscu wstrzyknięcia (np. rumienia, bólu, świądu, zasinienia w miejscu wstrzyknięcia) wynosiła 23,3 chorego na 100 pacjentolat w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima® podskórnie (począwszy od tygodnia 6.) i 7,5 chorego na 100 pacjentolat w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima® dożylnie, która przeszła na produkt leczniczy Remsima® podawany podskórnie (począwszy od tygodnia 30.). Wszystkie te reakcje miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i najczęściej ustępowały samoistnie, bez żadnego leczenia w czasie kilku dni.

Z doświadczenia po wprowadzeniu INF do obrotu, z jego podawaniem drogą dożylną związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek. Obserwowano przypadki przemijającej utraty wzroku występujące w czasie infuzji lub w czasie 2 godzin po infuzji INF. Obserwowano przypadki (niektóre ze skutkiem śmiertelnym) niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. Niektóre z nich występowały w ścisłym związku czasowym z infuzją INF. Obserwowano również incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją INF.

### **Nadwrażliwość typu późnego**

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

## **Immunogenność**

### Podskórna postać produktu leczniczego Remsima®

U chorych na RZS otrzymujących leczenie podtrzymujące częstość występowania przeciwciał przeciwko INF po podawaniu go podskórnie okazała się nie większa niż w przypadku podawania INF dożylnie i przeciwciała przeciwko INF nie miały istotnego wpływu na skuteczność (ustalona na podstawie wskaźnika DAS28 i kryteriów ACR20) i na profil bezpieczeństwa. Wśród chorych na ChLC i WZJG poddawanych leczeniu podtrzymującemu częstość występowania przeciwciał przeciwko INF nie była wyższa wśród chorych, którzy przyjmowali INF podskórnie, w porównaniu z chorymi przyjmującymi INF dożylnie, a przeciwciała przeciwko INF nie miały istotnego wpływu na skuteczność (określaną na podstawie odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej według wskaźnika CDAI u chorych na ChLC albo wyniku częściowej oceny w skali Mayo u chorych na WZJG), ani na profil bezpieczeństwa.

## **Zakażenia**

U chorych leczonych INF obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności >5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

## **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

W badaniach klinicznych INF, w których leczono 5 780 chorych, obejmujących 5 494 pacjentolat, stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 26 przypadków nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami, w porównaniu z brakiem chłoniaków i 1 przypadkiem nowotworu złośliwego, który nie był chłoniakiem, u 1 600 chorych w grupie placebo, obejmującej 941 pacjentolat. W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u chorych biorących udział w badaniach klinicznych INF i obejmującej 6 234 pacjentolat (3 210 chorych) stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami.

Informowano o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek. W eksploracyjnym badaniu klinicznym obejmującym chorych ze średnio nasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych chorych leczono INF w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu RZS i ChLC. U dziewięciu z nich ujawniły się nowotwory, w tym 1 przypadek chłoniaka. Mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 5,7% [95% CI

2,65%-10,6%]). Stwierdzono jeden przypadek nowotworu wśród 77 chorych grupy kontrolnej (mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%])). Większość nowotworów rozwinęła się w obrębie płuc lub głowy i szyi. Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z RZS leczonych INF w porównaniu do chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Ponadto, w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono, przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych INF, Zdecydowana większość tych przypadków dotyczyła chorych na ChLC i WZJG. Większość z nich dotyczyła młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn.

### **Niewydolność serca**

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

### **Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych**

W badaniach klinicznych u chorych przyjmujących INF obserwowano łagodne lub średnio nasilone zwiększenie aktywności AIAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności AIAT  $\geq 5xGGN$ . Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej AIAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby chorych otrzymujących INF niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania INF w monoterapii, jak i w czasie stosowania w skojarzeniu z innymi związkami immunosupresyjnymi. W większości przypadków zaburzenia aktywności aminotransferaz były przemijające. Jednakże, u niewielkiej grupy chorych stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że chorzy, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AIAT i AspAT, nie mieli

objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania INF albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego.

Po wprowadzeniu do obrotu, u chorych otrzymujących INF, obserwowano przypadki żółtaczk i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

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

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

### **Inne populacje szczególne**

#### Chorzy w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących RZS częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u chorych w wieku 65 lat i starszych, leczonych INF w skojarzeniu z MTX (11,3%), niż u chorych w wieku poniżej 65 lat (4,6%). W przypadku chorych leczonych samym MTX częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 5,2% u chorych w wieku 65 lat i starszych, zaś 2,7% wśród chorych w wieku poniżej 65 lat.

### **3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2023**

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem infliksymabu w postaci podskórnej są zgodne z opisanymi szczegółowo w *ChPL* i obejmują:

- ciężkie zakażenia, w tym zakażenia grzybicze;
- nowotwory;
- wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B
- hepatotoksyczność;
- zastoinową niewydolność serca;
- reakcje hematologiczne;

- nadwrażliwość oraz inne reakcje związane z drogą podania;
- reakcje neurologiczne;
- ryzyko zakażenia przy jednoczesnym stosowaniu innych leków biologicznych;
- ryzyko addytywnego działania immunosupresyjnego z innymi lekami biologicznymi;
- autoimmunogenność;
- szczepienia i stosowanie żywych szczepionek lub terapeutycznych czynników zakaźnych (ang. *Therapeutic Infectious Agents*)

W dokumencie *FDA 2023* wskazano, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ( $\geq 3\%$ ) należą: zachorowania na COVID-19, niedokrwistość, bóle stawów, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i ból brzucha u chorych z WZJG oraz zachorowania na COVID-19, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, biegunka, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, bóle stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych, neutropenia, zawroty głowy i leukopenia u chorych z ChLC.

### 3.15.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

**W ww. bazach przedstawione są dane dla INF ogółem, bez podziału na drogę podania leku.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (56 626 zdarzeń), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (52 027 zdarzeń), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (41 677 zdarzeń), zaburzeń żołądka i jelit (36 713 zdarzeń) oraz badań diagnostycznych (31 854 zdarzeń).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (61 728 zdarzeń), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (48 476 zdarzeń), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (43 076 zdarzeń), zaburzeń żołądka i jelit (42 199 zdarzeń) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (28 220 zdarzeń).

**Tabela 63.**

**Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych infliksymabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
<b>Baza ADRReport (dane na dzień: 05.01.2025 r., data zbierania danych: 08.01.2025 r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	41 677
Zaburzenia żołądka i jelit	36 713
Badania diagnostyczne	31 854
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>56 626</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	52 027
<b>Baza WHO (dane na dzień: 05.01.2025 r., data zbierania danych: 08.01.2025 r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	48 476
Zaburzenia żołądka i jelit	42 199
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	28 220
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>61 728</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	43 076



## 4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań randomizowanych, bezpośrednio porównujących efekty leczenia INF s.c. i INF i.v. w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą. Zgodnie z EMA możliwe jest jednak wykonanie ekstrapolacji wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa na ZZSK, ŁZS i łuszczycę na podstawie dostępnych wyników w RZS, WZJG i ChLC. Zgodnie z opinią EMA, biorąc pod uwagę, że mechanizm działania INF w RZS, ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest zbliżony, a dawka INF i.v. koreluje z dawką w WZJG/ChLC uzasadnione jest, że dawka INF s.c. wynosząca 120 mg co 2 tygodnie zapewni podobny efekt terapeutyczny jak w przypadku INF i.v. w ekstrapolowanych wskazaniach. Ponadto zgodnie z *EMA EPAR 2020* dostępne dane dotyczące skuteczności INF s.c. są wystarczające aby ekstrapolować wyniki na pozostałe wskazania;
- dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami z badań *CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5* przedstawionymi w dokumentach *EMA EPAR 2019* i *EMA EPAR 2020*, a głównymi publikacjami do badań (*Schreiber 2021* i *Westhovens 2021*). Przyczyna rozbieżności jest nieznana. W takiej sytuacji jako nadrzędne źródło traktowano dokumenty EMA;
- w badaniach *CT-P13 3.5* i *CT-P13 1.6* dla drugorzędowych punktów końcowych nie przeprowadzono wnioskowania statystycznego, a skuteczność INF s.c. względem INF i.v. określono na podstawie statystyki opisowej. Według autorów badania *CT-P13 1.6* wielkość próby była niewystarczająca do analizy statystycznej drugorzędowych punktów końcowych;
- autorzy badania *CT-P13 1.6* wskazali, że otwarty projekt badania może mieć wpływ na interpretację wyników dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego. Warto jednak zaznaczyć, że zgodnie z dokumentem *EMA EPAR 2020* brak zaślepienia w badaniu *CT-P13 1.6* nie wpływa na błąd systematyczny związany z pierwszorzędowym punktem końcowym. Otwarty model badania został omówiony i zaakceptowany przez CHMP;
- autorzy badania *CT-P13 3.5* wskazali, że z udziału w badaniu zostali wykluczeni chorzy z BMI  $\geq 35$ , a okres obserwacji był ograniczony do 56.-66. tyg. (w zależności od kraju).

Zgodnie z opinią autorów, potrzebne są dalsze badania oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo INF s.c. u chorych z wysoką masą ciała/BMI;

- w badaniu *CT-P13 1.6* chorzy o masie ciała  $\geq 80$  kg otrzymywali dawkę 240 mg INF s.c. Zgodna z ChPL Remsima® oraz EMA dawka INF s.c. to 120 mg niezależnie od masy ciała. Należy podkreślić, że chorzy o masie ciała  $\geq 80$  kg stanowili 29% chorych w badaniu i tam, gdzie było to możliwe wyniki przedstawiono jedynie dla populacji chorych stosujących INF s.c. w dawce 120 mg;
- w badaniu *CT-P13 3.5* z analizy bezpieczeństwa wykluczono 5 chorych ze względu na zgłoszenie poważnych niewłaściwych postępowań w czasie trwania badania w jednym z ośrodków, w związku z czym w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki bezpieczeństwa z wykluczeniem ww. chorych;
- w badaniu *CT-P13 1.6* uzyskano znacznie niższy odsetek chorych w grupie INF i.v. względem INF s.c., którzy osiągnęli wygojenie błony śluzowej w 22. tygodniu. Jest to spowodowane większym odsetkiem brakujących wyników w grupie chorych stosujących INF i.v. Liczba chorych, którzy przegrali udział w badaniu przed 22. tyg. lub nie uzyskali wyniku endoskopii w 22. tyg. w grupie INF s.c. i INF i.v. wynosiła odpowiednio 4 (10,5%) i 11 (28,2%) chorych;
- w badaniu *CT-P13 1.6* uzyskano znacznie niższy odsetek chorych w grupie INF i.v. względem INF s.c., którzy osiągnęli remisję endoskopową w 22. tygodniu. Należy jednak wziąć pod uwagę małą liczbę chorych w grupach, u których oceniano ww. punkt końcowy (odpowiednio 11 chorych w grupie INF s.c. oraz 7 chorych w grupie INF i.v.);
- w badaniu *CT-P13 3.5* odnotowano dużą różnicę wyjściowego stężenia RF między badanymi grupami (odpowiednio 245 j.m./ml w grupie INF s.c. oraz 206 j.m./ml w grupie INF i.v.) co może wpływać na raportowane wyniki dla ww. punktu końcowego;
- w badaniach obserwacyjnych *REMSWITCH* i *REMSWITCH-LT* u chorych z nawrotem choroby możliwe było zwiększenie dawki INF s.c. do 240 mg Q2W. Dawka ta jest niezgodna z ChPL Remsima® dla postaci podskórnej
- w badaniach *REMSWITCH* i *REMSWITCH-LT*, a także *Huguet 2022* i *Iborra 2024* większość danych dotyczących skuteczności przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych, którzy przed zmianą leczenia na INF s.c. stosowali różne dawki INF i.v. (10 mg/kg Q4W, 10 mg/kg Q6W, 5 mg/kg Q8W, 10 mg/kg Q8W). W związku z powyższym ekstrakcję wyników ograniczono jedynie do wyników przedstawionych oddzielnie dla dawki 5 mg/kg Q8W oraz 10 mg/kg Q8W (dawkowanie zgodne z *ChPL Remsima®*).

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym (INF s.c.) względem infliksymabu podawanego w infuzji dożylniej (INF i.v.) w leczeniu RZS, WZJG, ChLC, ZZSK, ŁZS i łuszczycy.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane oceniające skuteczność INF s.c. w populacji chorych na RZS (*CT-P13 3.5*) oraz jedno badanie randomizowane oceniające skuteczność INF s.c. w populacji chorych na ChLC i WZJG (*CT-P13 1.6*).

Podczas przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących INF s.c. oraz INF i.v. w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w wymienionych wskazaniach oparto na dokumencie *EMA EPAR 2020*. Zgodnie z opinią EMA za właściwe uznano wykonanie ekstrapolacji wyników w populacji chorych na RZS, ChLC i WZJG na populację chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę.

Dodatkowo w raporcie przedstawiono rzeczywiste dane kliniczne pochodzące z badań obserwacyjnych *REMSWITCH* oraz *REMSWITCH-LT*, dane kliniczne z jednoramiennego badania obserwacyjnego *Iborra 2024* oraz z prospektywnego badania *Huguet 2022*. Wszystkie badania oceniały skuteczność INF s.c. w populacji chorych na ChLC i WZJG (załącznik 7.2). W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano cztery badania wtórne (*Caporali 2021*, *Chetwood 2024*, *Elford 2024* oraz *Peyrin-Biroulet 2024*), spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (załącznik 7.5).

### Ocena skuteczności INF s.c. vs INF i.v. – populacja chorych na RZS

Ocenę skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na RZS przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *CT-P13 3.5*. W ww. badaniu postać podskórną INF s.c. podawano chorym w czasie leczenia podtrzymującego (6.-54. tyg. badania) w grupie INF s.c. W 30. tyg. badania chorzy w grupie INF i.v. zmienili leczenie na INF s.c.

Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP względem wartości początkowych stanowiła w badaniu *CT-P13 3.5* **pierwszorzędowy punkt końcowy**. Średnia redukcja wyniku DAS 28- CRP względem wartości początkowych wyniosła 2,21 pkt w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz 1,94 pkt w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. **Zakładana hipoteza *non-inferiority* (nie gorsza skuteczność INF s.c. w porównaniu z INF i.v.) dla tego punktu końcowego została potwierdzona.**

Zgodnie z założeniem autorów badania *CT-P13 3.5* ocena **drugorzędowych punktów końcowych** została przedstawiona w sposób opisowy (nie wnioskowano o istotności statystycznej różnic między badanymi grupami). W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano między innymi odpowiedź na leczenie (według EULAR, ACR), jakość życia (HAQ, SF-36) oraz biomarkery stanu zapalnego (CRP, RF).

Dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie według kryteriów EULAR-CRP w 30. tyg. badania raportowano u 92,7% w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 83,3% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Dobra lub umiarkowana odpowiedź na leczenie była również podobna między grupami w najdłuższym okresie obserwacji (54. tyg.) – osiągnęło ją ok. 84% chorych w grupie INF s.c. oraz ok. 82% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

Również częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 była podobna między grupami zarówno w 22. i 30. tyg., jak i w 54. tyg. badania.

W najdłuższym okresie obserwacji (54. tyg.) średnia redukcja wyniku w kwestionariuszu HAQ była zbliżona między badanymi grupami i wyniosła -0,79 pkt w grupie INF s.c. oraz -0,66 pkt w grupie INF i.v. → INF s.c. Również średni wzrost wyniku w kwestionariuszu SF-36 był porównywalny między badanymi grupami i w 54. tyg. wyniósł 10,38 pkt i 8,06 pkt w grupie INF s.c. oraz 9,14 pkt i 6,30 pkt w grupie INF i.v. → INF s.c. odpowiednio dla SF-36 PCS oraz SF-36 MCS.

W fazie podtrzymującej badania, średnie stężenie biomarkerów stanu zapalnego (CRP oraz RF) utrzymywało się na podobnym poziomie w obu badanych grupach.

### **Ocena skuteczności INF s.c. vs INF i.v. – populacja chorych na ChLC i WZJG**

Ocenę skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na ChLC i WZJG przeprowadzono na podstawie badania *CT-P13 1.6*. W ww. badaniu postacią podskórną INF s.c. podawano chorym w czasie leczenia podtrzymującego (6.-54. tyg. badania) w grupie INF s.c.. W 30. tyg. badania również chorzy w grupie INF i.v. zmienili leczenie na INF s.c.

Stężenie INF w surowicy oceniane przed podaniem dawki leku w 22. tyg. ( $C_{\text{trough}}$ ) stanowiło w badaniu *CT-P13 1.6* **pierwszorzędowy punkt końcowy**.  $C_{\text{trough}}$  INF w surowicy w 22. tyg. wyniosło odpowiednio 20,98  $\mu\text{g/ml}$  w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz 1,82  $\mu\text{g/ml}$  w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. **Zakładana hipoteza *non-inferiority* (nie gorsza skuteczność INF s.c. w porównaniu z INF i.v.) dla tego punktu końcowego została potwierdzona.**

Zgodnie z założeniem autorów badania *CT-P13 1.6* ocena **drugorzędowych punktów końcowych** została przedstawiona w sposób opisowy (nie wnioskowano o istotności statystycznej różnic między badanymi grupami). W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano między innymi odpowiedź i remisję kliniczną (skala CDAI, skala Mayo), jakość życia (SIBDQ) oraz biomarkery stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna w kale).

Odsetek chorych na ChLC, którzy osiągnęli CDAI-70, CDAI-100 oraz CDAI <150 punktów w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. 120 mg był zbliżony lub nieznacznie wyższy zarówno dla 22. jak i 30. tyg. badania w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Odpowiedź kliniczną według CDAI-70 oraz CDAI-100 w 54. tyg. w grupie INF s.c. vs INF i.v. → INF s.c. raportowano odpowiednio u 75,0% vs 68,0% oraz 70,0% vs 64,0% chorych. Remisję kliniczną (CDAI <150) w 54. tyg. badania raportowano u 60,0% chorych w grupie INF s.c. oraz u 56,0% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

W populacji chorych na WZJG, zarówno dla wyniku w całkowitej, jak i częściowej skali Mayo, raportowano nieznacznie wyższe odsetki chorych z odpowiedzią oraz remisją kliniczną w grupie INF s.c. 120 mg w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. w 22. i 30. tyg. badania. Skuteczność INF s.c. utrzymywała się również w 54. tyg. badania w obu grupach (INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.).

Średnia poprawa wyniku w kwestionariuszu SIBDQ względem wartości początkowych była podobna w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji (w najdłuższym okresie obserwacji (54. tyg.), średnia zmiana wyniku wyniosła 15,5 pkt w grupie INF s.c. oraz 16,3 pkt w grupie INF i.v. → INF s.c.).

W fazie podtrzymującej badania, średnie stężenie biomarkerów stanu zapalnego (CRP oraz kalprotektyna w kale) utrzymywało się na podobnym poziomie w obu badanych grupach.

### **Uzupełniająca analiza skuteczności w populacji chorych na ChLC i WZJG – badania obserwacyjne**

Ocenę skuteczności INF s.c. w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji chorych na ChLC i WZJG przeprowadzono na podstawie 4 badań obserwacyjnych: *REMSWITCH* oraz *REMSWITCH-LT* (przedłużenie badania *REMSWITCH*), a także *Huguet 2022* i *Iborra 2024*.

W ramach oceny skuteczności INF s.c. w badaniach analizowano częstość występowania nawrotów klinicznych, stężeń biomarkerów stanu zapalnego oraz stężenia INF w surowicy.

Wśród chorych przyjmujących standardową dawkę INF i.v. (5mg/kg Q8W), którzy zmienili leczenie na INF s.c., nawrót choroby nastąpił maksymalnie u 10,2% chorych do 6. miesiąca leczenia INF s.c. W badaniu *REMSWITCH-LT*, które stanowiło przedłużenie badania *REMSWITCH*, odsetek chorych z nawrotem choroby utrzymywał się na względnie niezmiennym poziomie aż do 18. ( $\pm 3$ ) miesiąca badania i wyniósł maksymalnie 13,8%.

W badaniu *REMSWITCH* stężenie kalprotektyny w kale utrzymywało się na względnie stałym poziomie zarówno między 4.-8. tyg., jak i 8.-16. tyg. po zmianie leczenia na INF s.c. w porównaniu z wartościami początkowymi. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie. Istotną statystycznie różnicę na korzyść INF s.c. raportowano jedynie dla najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 16.-24. tyg.– stężenie kalprotektyny w kale wyniosło 18  $\mu\text{g/ml}$ .

W badaniach *Huguet 2022* i *Iborra 2024* stężenie biomarkerów stanu zapalnego (kalprotektyny w kale oraz białka CRP) utrzymywało się na zbliżonym poziomie zarówno po 3 miesiącach od zmiany leczenia z i.v. na s.c., jak i w dłuższym okresie obserwacji, tj. po 6 i 12 miesiącach. Uzyskane mediany nie przekraczały norm świadczących o wystąpieniu stanu zapalnego u chorych.

Dodatkowo w badaniach *Huguet 2022* i *Iborra 2024* przez cały okres obserwacji (odpowiednio 6 i 12 miesięcy) raportowano utrzymanie terapeutycznego stężenia INF w surowicy ( $>5 \mu\text{g/ml}$ ).

### Ocena bezpieczeństwa INF s.c. vs INF i.v. – populacja chorych na RZS

W czasie 54. tyg. badania *CT-P13 3.5* raportowano jeden zgon (0,6%) w grupie chorych przyjmujących INF s.c. oraz 4 (2,3%) zgony w grupie chorych przyjmujących INF i.v. → INF s.c., w tym dwa (1,1%) zgony wystąpiły po zmianie leczenia na INF s.c.

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych do 54. tyg. badania odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.:

- $\geq 1$  TEAE: 54,8% vs 66,9%;
- $\geq 1$  ciężkie TEAE: 3,6% vs 7,4%;
- $\geq 1$  TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 3,6% vs 8,0%.

W badaniu *CT-P13 3.5* analizowano również częstość występowania **zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI)**. Najczęstszymi AESI, które wystąpiły do 30. tyg. badania były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenia, które odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach – u 20,0% chorych w grupie INF s.c. i 18,0% chorych w grupie INF i.v. Do 54. tyg.

badania TEAE zaklasyfikowane jako zakażenia wystąpiły u 29,2% chorych w grupie INF s.c. oraz u 34,3% w grupie INF i.v. → INF s.c.

Jako **najczęściej występujące TEAE** w obu grupach w 54. tyg. raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które wystąpiły u 17,9% chorych w grupie INF s.c. oraz 22,9% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

### **Ocena bezpieczeństwa INF s.c. vs INF i.v. – populacja chorych na ChLC i WZJG**

W czasie 54. tyg. leczenia w badaniu *CT-P13 1.6* nie raportowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących INF s.c. jak i INF i.v. → INF s.c.

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych do 54. tyg. badania odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v. . → INF s.c.:

- ≥ 1 TEAE: 74,2% vs 58,5%;
- ≥ 1 ciężkie TEAE: 7,6% vs 10,8%;
- ≥ 1 TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 1,5% vs 4,6%.

Dla wyszczególnionych powyżej kategorii zdarzeń niepożądanych nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami w 30. tyg. badania.

W badaniu *CT-P13 1.6* analizowano również częstość występowania **zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI)**. Najczęstszymi AESI do 30. tyg. badania były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie i wystąpiły one u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach – odpowiednio 16,7% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 16,9% w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Do 30. tyg. badania, istotnie statystycznie częściej w grupie która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która, kontynuowała stosowanie INF i.v. raportowano TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR. Do 54. tyg. badania najczęstszymi AESI były TEAE zaklasyfikowane jako zakażenie oraz TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR. Profil bezpieczeństwa po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c. był porównywalny z danymi dla 30. tyg. badania.

**Najczęściej występującymi TEAE** do 54. tyg. badania były zlokalizowane ISR, które raportowano u 22,7% chorych w grupie INF s.c. oraz u 4,6% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

## **Ekstrapolacja skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w populacji chorych na RZS, ChLC i WZJG na populację chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę**

Zgodnie z opinią EMA wykazanie porównywalnej farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa INF s.c. względem INF i.v. u chorych na RZS oraz ChLC/WZJG umożliwia wykonanie **ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. na pozostałe wskazania – ZZSK, ŁZS i łuszczycę.**

Uzasadnienie ekstrapolacji skuteczności oraz proponowanego dawkowania INF s.c. w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę oparte jest na następujących dowodach klinicznych:

- u chorych na ChLC i WZJG minimalne stężenie ( $C_{\text{trough}}$ ) INF w surowicy równe 5 µg/ml wiąże się z poprawą kliniczną;
- u chorych na łuszczycę  $C_{\text{trough}}$  INF w surowicy wiąże się z odpowiedzią kliniczną;
- u chorych na ZZSK obserwowana docelowa wartość  $C_{\text{trough}}$  INF wynosi 3-7 µg/ml;
- u chorych na ChLC i WZJG niewystarczająca ekspozycja na INF (< 3 µg/ml) zwiększa czterokrotnie ryzyko powstania przeciwciał przeciwko INF;
- mechanizm działania INF w RZS oraz ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest zbliżony i polega na powinowactwie do rozpuszczalnej formy TNF- $\alpha$ .

Zgodnie z opinią EMA, biorąc pod uwagę, że podobnie jak w RZS, mechanizm działania INF w ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest zbliżony, a dawka INF i.v. koreluje z dawką w WZJG/ChLC uzasadnione jest, że dawka INF s.c. wynosząca 120 mg zapewni podobny efekt terapeutyczny jak w przypadku INF i.v. w ekstrapolowanych wskazaniach. Ponadto zgodnie z *EMA EPAR 2020* dostępne dane dotyczące skuteczności INF s.c. są wystarczające aby ekstrapolować wyniki na pozostałe wskazania.

Ocena bezpieczeństwa u chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycę opiera się głównie na badaniu *CT-P13 3.5*, które stanowi nadrzędne źródło danych dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa podskórnej postaci INF. W opinii EMA dostępne dane są wystarczające aby ekstrapolować bezpieczeństwo w populacji RZS (badanie *CT-P13 3.5*), a także w populacji chorych na WZJG i ChLC (badanie *CT-P13 1.6*) na ZZSK, ŁZS i łuszczycę.

### **Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje



dotyczą zastosowania produktu leczniczego Remsima® ogółem, bez podziału na droge podania leku, dlatego mogą nie odzwierciedlać profilu bezpieczeństwa INF stosowanego wyłącznie w postaci podskórnej.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia INF związana jest z możliwością wystąpienia zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz badań diagnostycznych.

**Zgodnie z ChPL wśród potencjalnych zagrożeń wymieniono m.in.:**

- reakcje układowe na wstrzyknięcie/lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia/reakcje nadwrażliwości;
- zakażenia;
- gruźlicę;
- nowotwory złośliwe.

**Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Remsima® w postaci podskórnej oceniono jako pozytywny.**

### **Wnioski**

Obecnie na rynku dostępnych jest kilka produktów leczniczych zawierających INF przeznaczony do podania dożylnego. Dostępność INF w postaci podskórnej niewątpliwie zwiększyłaby opcje terapeutyczne dostępne dla chorych oraz zwiększyłaby ich komfort, dzięki łatwiejszemu podawaniu leku. Potencjalne korzyści z podania podskórnego obejmują także optymalizację zasobów medycznych. Postać podskórna INF ma znaczną przewagę praktyczną nad obecnie stosowaną postacią dożylną. Podawanie INF dożylne odbywa się w szpitalach i przychodniach, co powoduje zarówno obciążenie administracyjne dla szpitali, jak i niedogodności dla chorych. Natomiast INF w postaci podskórnej może być stosowany samodzielnie przez chorych, zwiększając ich wygodę i umożliwiając podawanie INF w warunkach domowych, co zazwyczaj korzystnie wpływa na jakość życia chorych.

Analiza skuteczności wykazała **porównywalną skuteczność** infliksymabu stosowanego podskórnie (s.c., postać roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu z infliksymabem w postaci roztworu do infuzji (i.v.) w zakresie kluczowych punktów końcowych m.in. odpowiedzi i remisji

---

klinicznej, jakości życia oraz biomarkerów stanów zapalnych. Hipotezę *non-inferiority* INF s.c. względem INF i.v. wykazano dla pierwszorzędowych punktów końcowych.

Analiza profilu bezpieczeństwa INF s.c. wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania infliksymabu w postaci podskórnej i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa interwencji jest akceptowalny.

**W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® w postaci podskórnej w populacji chorych dorosłych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.**

---

## 6. Dyskusja

Analiza przeprowadzona w ramach niniejszego raportu wskazuje na porównywalną skuteczność infliksymabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z infliksymabem podawanym w infuzji dożylniej w zakresie kluczowych punktów końcowych w RZS, ChLC oraz WZJG, tj. m.in. odpowiedzi DAS 28-CRP, ACR 20, odpowiedzi i remisji klinicznej według skali Mayo/CDAI, wygojenia błony śluzowej czy jakości życia. Na podstawie randomizowanych badań klinicznych można ocenić, że profil bezpieczeństwa infliksymabu s.c. jest zbliżony z profilem bezpieczeństwa infliksymabu i.v.

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzona została ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w populacji chorych na RZS, WZJG, ChLC, ZZSK, ŁZS i łuszczycą. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT z liczbą włączonych chorych mniejszą niż 50. Natomiast we wszystkich badaniach włączonych do niniejszej analizy udział brało >100 chorych. Analiza została wykonana w oparciu o jedno randomizowane badanie oceniające skuteczność INF s.c. w populacji chorych na RZS oraz jedno randomizowane badanie oceniające skuteczność INF s.c. w populacji chorych na ChLC i WZJG. W ramach niniejszej analizy wykazano, że skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w postaci podskórnej jest nie gorsze niż infliksymabu w postaci dożylniej u chorych na RZS, ChLC i WZJG. Hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona dla pierwszorzędowych punktów końcowych, zarówno w populacji chorych na RZS, jak i z ChLC/WZJG.

Warto zaznaczyć, że w badaniach *CT-P13 1.6* oraz *CT-P13 3.5* hipoteza *non-inferiority* testowana była jedynie dla pierwszorzędowych punktów końcowych. Zgodnie z założeniem analizy statystycznej autorów ww. badań, dla drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono statystykę opisową i nie wnioskowano o istotności statystycznej różnic między grupami. Dodatkowo autorzy badania *CT-P13 1.6* przedstawili eksploracyjną analizę post-hoc mającą na celu porównanie farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa INF s.c. względem INF i.v. Warto podkreślić, że wyniki analizy post-hoc nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie większości analizowanych PK, co jest zgodne z ogólnymi wnioskami z badania, dotyczącymi nie gorszej skuteczności INF w postaci podskórnej w porównaniu z postacią dożylną.

W analizie nie przedstawiono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w postaci podskórnej w populacjach chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą ze względu na brak

dostępności takich badań. Zgodnie z decyzją EMA wykazanie porównywalnej farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa infliksymabu w postaci podskórnej względem infliksymabu w postaci dożylniej u chorych na RZS oraz ChLC/WZJG umożliwia wykonanie ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. na pozostałe wskazania – ZZSK, ŁZS i łuszczycę. Zgodnie z opinią komitetu CHMP nie jest konieczne wykazanie skuteczności INF s.c. na podstawie badań klinicznych w ww. wskazaniach, w przypadku, gdy wykazana zostanie korelacja efektów zdrowotnych oraz skuteczności i bezpieczeństwa między populacją chorych na RZS, ChLC i WZJG, a ekstrapolowanymi wskazaniami. Zgodnie z *EMA EPAR 2020* dostępne dane dotyczące skuteczności INF s.c. są wystarczające aby ekstrapolować wyniki na pozostałe wskazania. Ponadto Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych (PBAC), stanowiący niezależny organ powołany przez rząd australijski, w dokumencie wydanym w 2021 roku dotyczącym oceny produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej uznał wykonanie ekstrapolacji wyników bezpieczeństwa z INF i.v. na INF s.c. w ZZSK, ŁZS i łuszczycy za dopuszczalne [PBAC 2021].

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych ze zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka. Uznano więc, iż badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności.

W ramach analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (*Caporali 2021, Chetwood 2024, Elford 2024, Peyrin-Biroulet 2024*), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w postaci podskórnej. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że przeglądy *Caporali 2021* oraz *Elford 2024* są przeglądami o niskiej jakości, natomiast przeglądy *Chetwood 2024* oraz *Peyrin-Biroulet 2024* są przeglądami o bardzo niskiej jakości. Autorzy przeglądu *Caporali 2021* wskazali, że infliksymab w postaci podskórnej jest technologią o porównywalnej lub lepszej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w zakresie

wszystkich ocenianych punktów końcowych w odniesieniu do infliksymabu w postaci dożyłnej oraz pozostałych analizowanych w przeglądzie terapii. Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są zbieżne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również publikacje – *Constantin 2023* oraz *Combe 2021*, w których wykazano istotną statystycznie przewagę postaci podskórnej infliksymabu nad postacią dożylną dla niektórych ocenianych punktów końcowych u chorych na RZS.

W analizie post-hoc do badania *CT-P13 3.5 (Constantin 2023)* przeprowadzono analizę LOCF oraz NRI i wykazano istotne statycznie różnice między infliksymabem w postaci podskórnej oraz infliksymabem w postaci dożyłnej na korzyść postaci podskórnej, m.in. dla ACR20, ACR50, ACR70, DAS 28-CRP, DAS28-OB w 30 tyg. Publikacja *Constantin 2023* nie została włączona do niniejszego opracowania, ponieważ nie spełniała kryteriów włączenia do analizy (analizy post-hoc nie spełniały kryteriów włączenia do analizy).

Badanie *Combe 2021* obejmuje analizę badania *CT-P13 3.5* włączonego do niniejszego opracowania oraz analizę badania *PLANETRA*, oceniającego biorównoważność oryginalnego produktu leczniczego INF w postaci dożyłnej z lekiem biopodobnym. W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice między postacią podskórną a dożylną infliksymabu na korzyść postaci podskórnej w 30. tyg., m.in. dla DAS 28-CRP, CDAI, SDAI, HAQ-DI. Publikacja *Combe 2021* nie została włączona do niniejszego opracowania, ponieważ nie spełnia ona kryteriów włączenia do analizy – analiza zbiorcza (ang. *pooled*).

W trakcie przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano badań, które zostały zakończone, ale do tej pory nie zostały opublikowane. Tym samym można uznać, że ryzyko wystąpienia *publication bias* związanego z nieopublikowanymi badaniami jest na poziomie bardzo niskim.

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA EPAR 2020* korzyści obserwowane przy podawaniu podskórnym infliksymabu przewyższają charakterystyczne dla tej formy podania ryzyko, które uważa się za możliwe do opanowania za pomocą rutynowych środków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.



Produkt leczniczy Remsima<sup>®</sup> może być podawany podskórnie zarówno w fazie leczenia podtrzymującego, jak i w fazie indukcji (we wskazaniu RZS) lub tylko w fazie leczenia podtrzymującego (w pozostałych wskazaniach). Co więcej, u chorych, u których leczenie rozpoczęto od podania leku drogą i.v., możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego podając infliksymab podskórnie w warunkach domowych [ChPL Remsima<sup>®</sup>].

Podanie leku podskórnie, zgodnie z zapisami *ChPL Remsima<sup>®</sup>* może być wykonane samodzielnie przez chorego (po odpowiednim przeszkoleniu przez personel medyczny) i jest zdecydowanie szybsze i mniej bolesne (sam czas trwania wlewu dożylnego trwa 2 godziny). Co więcej, lek do podania podskórnego jest dostępny m.in. w formie autowstrzykiwacza, który jest bardzo prosty w obsłudze [EMA EPAR 2020].

Warto podkreślić, że wskazania rozpatrywane w ramach niniejszej analizy dotyczą chorób przewlekłych, które wpływają bardzo negatywnie na jakość a często także i długość życia chorych. Choroby zapalne stawów takie jak RZS, ŁZS i ZZSK powodują u chorych niepełnosprawność, przewlekłe zmęczenie i uciążliwy ból oraz zmiany pozastawowe. Zgodnie z *EMA EPAR 2020* samodzielne podawanie leku przez chorych w warunkach domowych pozwala na większą elastyczność, mogąc wpływać korzystnie na ich jakość życia, a podejście oparte na przyjmowaniu stałej dawki leku jest proste i praktyczne oraz zmniejsza ryzyko błędu podczas podawania. Ponadto podawanie leku podskórnie, nie wymaga dostępu żylnego, co jest szczególnie ważne w przypadku chorych z utrudnionym dostępem żylnym lub gdy podanie leku w formie dożylniej jest niemożliwe [EMA EPAR 2020]. Warto podkreślić, że korzyści z zastosowania podskórnej postaci leków biologicznych potwierdzają również badania rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu *Amiri 2023*, przeprowadzonym w populacji chorych na RZS, ZZSK lub młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, wykazano, że przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) było istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych przyjmujących terapie podskórne w porównaniu z grupą chorych leczonych dożylnie [Amiri 2023]. Dodatkowe korzyści z zastosowania podskórnej postaci leku obejmują więc możliwość uzyskania długoterminowych efektów leczenia, przy jednocześnie większym

komforcie chorego i mniejszym obciążeniu systemu opieki zdrowotnej, związanym z dożylnym podawaniem leku.

Należy również zauważyć, że zdecydowana większość pozostałych leków dostępnych we wnioskowanych Programach lekowych podawana jest w wygodnej formie tj. podskórnie lub doustnie<sup>18</sup>.

**Należy zauważyć, iż w ostatnim czasie dla produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej pojawiły się 4 dokumenty wydane przez HAS, PBAC i CADTH oceniające zasadność finansowania INF s.c. w leczeniu RZS, ChLC, WZJG, ZZSK oraz łuszczycy plackowatej. W dokumentach zawarto 12 pozytywnych rekomendacji oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową. Świadczy to o dużym znaczeniu klinicznym ocenianej technologii. W rekomendacjach HAS podkreślono korzyść kliniczną z zastosowania INF s.c. w analizowanych wskazaniach. Z kolei w rekomendacji CADTH na podstawie dostępnych badań klinicznych wskazano na porównywalną skuteczność INF s.c. względem INF i.v. w populacji chorych na RZS [CADTH 2021, HAS 2020, HAS 2020a, PBAC 2021].**

Należy podkreślić, że skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w leczeniu RZS, ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS i łuszczycy zostało potwierdzone w wysokiej jakości badaniach klinicznych. Infliksymab w postaci dożylniej jest już refundowany w ww. wskazaniach w ramach Programów Lekowych: B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55. Niniejsza analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między infliksymabem podawanym podskórnie a infliksymabem stosowanym doustnie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Należy zauważyć, że dostęp do leczenia farmakologicznego z zastosowaniem INF z podskórną drogą podania pozwoli zapewnić wygodę chorym, lekarzom i opiekunom, eliminując jednocześnie obciążenie związane z dojazdem chorych do ośrodka w celu otrzymania dożylniej dawki leku.

**W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Remsima® w postaci podskórnej w populacji chorych dorosłych w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań.**

---

<sup>18</sup> Wśród leków dostępnych w analizowanych programach lekowych, wyłącznie rytuksymab podawany jest doustnie. Pozostałe leki z dożylną drogą podania np. TOC dostępne są w tych programach lekowych także w postaci podskórnej lub doustnej

## 7. Załączniki

### 7.1. Porównanie populacji w ChPL vs Program Lekowy

Tabela 64.

Tabelaryczne przedstawienie populacji wskazanej do stosowania Remsima® w ChPL vs Program Lekowy we wszystkich wnioskowanych wskazaniach

Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
RZS	
<p>Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>, DMARDs), w tym metotreksatem.</li> </ul> <p>W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne</p>	<p><b>B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią RZS</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR oraz do terapii anakinrą albo kanakinumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w zależności od postaci klinicznej choroby, glikokortykosteroidami (GKS) lub co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami:</p> <p>a) z <b>dużą aktywnością</b> choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo</li> <li>– wartość DAS – większa niż 3,7 albo</li> <li>– wartość SDAI – większa niż 26 lub</li> </ul> <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p>



Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
<p>wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD)-lub</li> <li>– z RZS z wtórną amyloidozą lub</li> <li>– z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą albo kanakinumabem kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD).</li> </ul> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>3) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> </ul>

Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);</li> </ul> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul>
<b>ChLC</b>	
<p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, 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.</li> <li>• leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na</li> </ul>	<p><b>B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna</b></p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii ustekinumabem lub wedolizumabem lub upadacytynibem;</li> <li>2) ciężka lub umiarkowana, czynna postać ChL-C (wynik w skali PCDAI <math>\geq 30</math> punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 lat albo wynik w skali CDAI <math>&gt; 220</math> punktów u dorosłych pacjentów) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub             <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby (leczenie wedolizumabem lub ustekinumabem lub upadacytynibem wyłącznie po wcześniejszym niepowodzeniu anty-TNF w tej grupie pacjentów) lub</li> <li>pacjenci po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia (<math>\geq 2</math> punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem;</li> </ul> </li> <li>3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</li> </ol>

Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
<p>prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</p>	<p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy). <u>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u></p>
<b>WZJG</b>	
<p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p>	<p><b>B.55. Leczenie pacjentów z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego (WZJG)</b> Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek od 6 lat życia w przypadku infliksymbabu albo wiek od 18 lat w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu lub filgotynibem lub ozanimodu lub upadacytynibu lub mirikizumabu;</li> <li>2) pacjenci z rozpoznąną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena <math>\geq 6</math> punktów w skali Mayo u osób w wieku <math>\geq 18</math> lat albo ocena <math>\geq 35</math> punktów w skali PUCAL u osób w wieku <math>&lt; 18</math> lat):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylnie leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia lub</li> <li>b) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>c) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>d) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>e) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA);</li> </ol> </li> <li>3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).</li> </ol> <p><u>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u></p>
<b>ZZSK</b>	
<p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci</p>	<p><b>B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią Zesztywniającego Zapalenia Jelita Grubego (ZZSK)</b> Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p>

Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
<p>zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroiliitis</i> w badaniu RTG;</li> <li>2) z aktywną postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;</li> <li>3) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia;</li> <li>4) aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wartość BASDAI <math>\geq 4</math> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math>, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</li> <li>b) ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</li> <li>c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm;</li> </ol> </li> <li>5) w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną;</li> <li>6) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;</li> <li>7) w przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego;</li> <li>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</li> <li>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>10) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ ASAS.</li> </ol>
<b>ŁZS</b>	
<p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie</p>	<p><b>B.35. Leczenie chorych z Łuszczycowym Zapaleniem Stawów (ŁZS)</b> Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ustalone rozpoznanie ŁZS postawione na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:</li> </ol>

Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
<p>leczenie lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z metotreksatem</li> <li>• lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> </ul> <p>W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych</p>	<p>a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt,</p> <p>b) <i>dactylitis</i> obecnie lub dodatni wywiad w kierunku <i>dactylitis</i> potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,</p> <p>c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,</p> <p>d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw napałka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,</p> <p>e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt;</p> <p>2) aktywna postać choroby:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych) – aktywna postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:</p> <p>i. wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągniętych podszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>– liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągniętych podszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>– ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>– ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>– ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm albo</li> </ul> <p>ii. wg DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość DAS 28 – większa niż 3,2 albo</li> </ul> <p>iii. wg DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość DAS – większa niż 2,4.</li> </ul> <p>U pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– PASI większe niż 10 oraz</li> <li>– DLQI większe niż 10 oraz</li> </ul>

Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BSA większe niż 10;</li> </ul> <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów z zajęcią mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgniętych niż określono w pkt 1. ppkt 2);</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) - pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość BASDAI <math>\geq 4</math> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math> – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>- ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm;</li> </ul> <p>3) niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS definiowana jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA/ASAS, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym lub po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii;</p> <p>4) w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną;</p> <p>5) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;</p> <p>6) w przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p>

Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
	<p>8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>9) brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.</p>
<b>Łuszczyca plackowata</b>	
<p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA)</p>	<p><b>B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią Łuszczycy Plackowatej</b></p> <p>1.1. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci w wieku: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 18 lat i powyżej, lub</li> <li>b) 4 lat i powyżej – w przypadku do kwalifikacji do terapii adalimumabem, lub</li> <li>c) 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem, ustekinumabem, iksekizumabem, sekukinumabem;</li> </ol> </li> <li>2) pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</li> <li>3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczykowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) PASI większym niż 10, oraz</li> <li>b) DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz</li> <li>c) BSA większym niż 10;</li> </ol> </li> <li>4) pacjenci, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC, a w przypadku pacjentów od 4 do 18 roku życia po nieskuteczności leczenia miejscowego lub ogólnego zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC.</li> </ol> <p>1.2. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni poszczególnymi substancjami czynnymi ujętymi w programie lekowym w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>1.3. W przypadkach, w których zmiany łuszczykowe zajmują miejsca szczególne, takie jak skóra owłosiona głowy lub twarzy lub okolic narządów płciowych lub rąk lub stóp lub paznokci, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczyce Plackowatej, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p>

Charakterystyka Produktu Leczniczego	Program lekowy
	1.4. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu leczniczego, którym odbywa się leczenie. W przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Remsima®* oraz *Obwieszczenie MZ*.



---

## 7.2. Badania obserwacyjne

W ramach dodatkowej analizy skuteczności INF s.c. w populacji chorych na ChLC i WZJG przedstawiono dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej (*REMSWITCH* oraz *REMSWITCH-LT*, *Huguet 2022* i *Iborra 2024*).

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

### 7.2.1. Charakterystyka badań obserwacyjnych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań *REMSWITCH* oraz *REMSWITCH-LT*. Dodatkowo przedstawiono również charakterystykę badań *Iborra 2024* oraz *Huguet 2022*.

---

**Tabela 65.**  
**Charakterystyka badań *REMSWITCH* oraz *REMSWITCH-LT***

Badanie	<i>REMSWITCH (Buisson 2023)</i>	<i>REMSWITCH-LT (Buisson 2024)</i>
<b>Metodyka</b>		
Rodzaj badania	Obserwacyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne	Obserwacyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne [przedłużenie badania <i>REMSWITCH</i> ]
Przydział chorych do grup	Chorzy przyjmujący INF i.v., którzy zmienili leczenie na INF s.c. w okresie od lutego do sierpnia 2021 roku.	Chorzy z badania <i>REMSWITCH</i> z okresem obserwacji >6 mies.
Utrata chorych z badania	Nie podano informacji o utracie chorych z badania.	Z badania utracono łącznie 7 (5,5%) z 128 włączonych chorych: 5 (71,4%) chorych z powodu utraty odpowiedzi oraz 2 (28,6%) z powodu decyzji chorego.
Skala NICE	7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)
Klasyfikacja AOTMiT	IID	IID
Sponsor	Badanie niezależne, ale otrzymało dotację od Celltrion Healthcare	Badanie niezależne, ale otrzymało dotację od Celltrion Healthcare
Okres obserwacji	6 mies.	Mediana (zakres): 18 (15; 20) mies.
Liczba ośrodków	3 (Francja)	3 (Francja)
Podejście do testowanej hipotezy	n/d	n/d
<b>Populacja</b>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z ChLC i WZJG przyjmujący INF i.v.;</li> <li>remisja kliniczna bez konieczności stosowania steroidów (częściowy wynik w skali Mayo 2 lub wynik wskaźnika Harveya-Bradshawa 4);</li> <li>dowolny schemat wcześniejszego leczenia dożylnego, tj. 5 lub 10 mg/kg co 4 tygodnie, 6 tygodni lub 8 tygodni;</li> <li>chorzy, u których rozważano zmianę w okresie od lutego do sierpnia 2021 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>włączenie do badania <i>REMSWITCH</i> z okresem obserwacji &gt;6 mies.;</li> </ul>

Badanie		REMSWITCH (Buisson 2023)	REMSWITCH-LT (Buisson 2024)
Kryteria wykluczenia		• b/d.	• b/d.
Dane demograficzne			
Grupa		INF i.v. → INF s.c. 120 mg Q2W	INF s.c. 120 mg Q2W
Liczba chorych (%)		133	128
Liczba mężczyzn, n (%)		61 (45,9)	57 (44,5)
Wiek w momencie włączenia do badania, średnia (SD) [lata]		39,3 (15,5)	39,3 (15,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		13,5 (9,4)	13,5 (9,4)
BMI, mediana (IQR) [kg/m <sup>2</sup> ]		22,2 (21,1; 25,6)	22,2 (21,1; 25,6)
Rodzaj NChZJ, n (%)	ChLC	96 (72,2)	94 (73,4)
	WZJG	37 (27,8)	34 (26,6)
Rozległość zmian WZJG wg klasyfikacji Montreal, n (%)	E1	3 (8,1)/N=37	1 (2,9)/N=34
	E2	10 (27,0)/N=37	10 (29,4)/N=34
	E3	24 (64,9)/N=37	21 (61,8)/N=34
Klasyfikacja ChLC, n (%)	B1	46 (47,9)/N=96	45 (47,9)/N=94
	B2	23 (24,0)/N=96	23 (24,5)/N=94
	B3	26 (27,1)/N=96	26 (27,7)/N=94
Lokalizacja zmian ChLC	L1	b/d	24 (25,5)/N=94
	L2	b/d	21 (22,3)/N=94
	L3	b/d	49 (52,1)/N=94
Występowanie zmian okołodbytniczych, n (%)		40 (41,7)/N=96	39 (41,5)/N=94
Resekcja jelita w wywiadzie, n (%)		32 (33,3)/N=96	32 (34,0)/N=94
Aktywność choroby, mediana (IQR)	Wskaźnik Harveya-Bradshawa	0 (0; 1)	0 (0; 1)

Badanie		REMSWITCH (Buisson 2023)	REMSWITCH-LT (Buisson 2024)
	Częściowy wynik w skali Mayo	0 (0; 1)	0 (0; 1)
	Stężenie CRP [mg/l]	1 (0; 3,4)	1 (0; 3,0)
	Stężenie kalprotektyny w kale [µg/g]	39 (16; 112)	38 (15; 111)
Czas trwania leczenia podtrzymującego INF, średnia (SD) [lata]		5,4 (3,8)	5,6 (4,8)
Schemat leczenia podtrzymującego INF i.v., n (%)	5 mg/kg co 8 tyg.	59 (44,4)	58 (45,3)
	10 mg/kg co 8 tyg.	41 (30,8)	38 (29,7)
	10 mg/kg co 6 tyg.	18 (13,5)	17 (13,3)
	10 mg/kg co 4 tyg.	15 (11,3)	15 (11,7)
Wyjściowe stężenie INF, mediana (IQR) [µg/ml]		6.5 (4,0; 11,5)	6,5 (4,0; 10,7)
Wykrywalne przeciwciała przeciwko INF, n (%)		2 (1,5)	2 (1,6)
Jednoczesna terapia immunosupresyjna, n (%)		34 (25,6)	31 (24,2)
<b>Interwencja</b>			
Interwencja badana		<p>Teoretyczną datę następnej infuzji dożyłnej uznano za wartość początkową lub wizytę 0 (V0), a dane zebrano w V1 (między 4 a 8 tyg. po zmianie), V2 (między 8 a 16 tyg. po zmianie) i V3 (między 16 a 24 tyg. po zmianie).</p> <p>INF s.c. 120 mg co drugi tydzień.</p> <p>W przypadku nawrotu stosowano eskalację dawki do 240 mg co 2 tygodnie.</p>	<p>Dane zbierano po 6 mies., po 12 mies. (±3 mies.), po 18 mies. (±3 mies.), a także podczas ostatniej obserwacji.</p> <p>INF s.c. 120 mg co drugi tydzień.</p> <p>Eskalację dawki do 240 mg co 2 tygodnie lub 120 mg co tydzień stosowano w przypadku nawrotu choroby zgodnie z oceną lekarza.</p>
Interwencja kontrolna		n/d	n/d
Leczenie wspomagające		Terapia immunosupresyjna	Terapia immunosupresyjna

Badanie	<i>REMSWITCH (Buisson 2023)</i>	<i>REMSWITCH-LT (Buisson 2024)</i>
<b>Punkty końcowe</b>		
<b>Uwzględnione w analizie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót kliniczny;</li> <li>• kałprotektyna w kale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót kliniczny.</li> </ul>
<b>Nieuwzględnione w analizie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe farmakokinetyczne;</li> <li>• punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kałprotektyna w kale;</li> <li>• punkty końcowe farmakokinetyczne;</li> <li>• punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.</li> </ul>

**Tabela 66.**  
**Charakterystyka badania Iborra 2024**

Badanie		Iborra 2024
<b>Metodyka</b>		
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, obserwacyjne, jednoramienne	
Przydział chorych do grup	Chorzy przyjmujący INF i.v., którzy zmienili leczenie na INF s.c. od 2020 r. zarejestrowani w rejestrze ENEIDA	
Utrata chorych z badania	Z badania utracono 1 (0,5%) z 220 chorych włączonych do badania z powodu pogorszenia się zmian okołodbytnicznych kwalifikujących się do operacji	
Skala NICE	7/8 (brak kryteriów wykluczenia)	
Klasyfikacja AOTMiT	IID	
Sponsor	Badanie niezależne	
Okres obserwacji	Co najmniej 12 miesięcy, wyniki przedstawiono dla 12, 24 oraz 52 tyg. obserwacji	
Liczba ośrodków	10 ośrodków referencyjnych dla chorych z chorobą zapalną jelit w Hiszpanii	
Podejście do testowanej hipotezy	n/d	
<b>Populacja</b>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie NChZJ;</li> <li>leczenie INF s.c. od 2020 r. w Hiszpanii;</li> <li>remisja kliniczna, w czasie leczenia stabilną dawką INF i.v. przez co najmniej 24 miesiące, a następnie zmiana leczenia na INF s.c.;</li> <li>dane dostępne w rejestrze ENEIDA.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>b/d.</li> </ul>	
<b>Dane demograficzne</b>		
Grupa	INF i.v. → INF s.c.	
Liczba chorych (%)	220	
Liczba mężczyzn, n (%)	126 (57,3)	
Wiek w momencie włączenia do badania, średnia (SD) [lata]	43,48 (14,05)	
Status palacza, n (%)	Obecnie	36 (16,4)
	W wywiadzie	56 (25,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	25,59 (5,05)	
Występowanie zmian okołodbytnicznych, n (%)	39 (17,7)	
Rodzaj NChZJ, n (%)	ChLC	146 (66,4)
	WZJG	74 (33,6)
ChLC wg klasyfikacji Montreal, n (%)	A1	22 (15,1) /N=146
	A2	101 (69,2) /N=146
	A3	23 (15,8) /N=146

Badanie		<i>Iborra 2024</i>
	L1	55 (37,7) /N=146
	L2	27 (18,5) /N=146
	L3	64 (43,8) /N=146
	L4	6 (4,1) /N=146
	B1	95 (65,1) /N=146
	B2	24 (16,4) /N=146
	B3	27 (18,5) /N=146
Rozległość zmian WZJG wg klasyfikacji Montreal, n (%)	E1	2 (2,7) /N=74
	E2	19 (25,7) /N=74
	E3	53 (71,6) /N=74
Początkowe leczenie wspomagające, n (%)	Brak leczenia immunosupresyjnego	123 (55,9)
	AZA	84 (38,2)
	MP	3 (1,4)
	MTX	10 (4,5)
Czas trwania leczenia podtrzymującego INF i.v., średnia (SD) [mies.]		62,51 (51,43)
Schemat leczenia podtrzymującego INF i.v., n (%)	5 mg/kg co 8 tyg.	114 (51,8)
	5 mg/kg co 6 tyg.	26 (11,8)
	5 mg/kg co 4 tyg.	11 (5,0)
	>5 mg/kg co 8 tyg.	41 (18,6)
	>5 mg/kg co 6 tyg.	17 (7,7)
	>5 mg/kg co 4 tyg.	11 (5,0)
Początkowy wynik wskaźnika Harveya- Bradshawa <4, n (%)		146 (100,0) /N=146
Początkowy częściowy wynik w skali Mayo <2, n (%)		74 (100,0) /N=74
Stężenie CRP na wizycie początkowej średnia (SD) [mg/l]		3,4 (8,1)
Stężenie kalprotektyny w kale na wizycie początkowej, średnia (SD) [µg/g]		296 (443)
Minimalne stężenie INF, średnia (SD) [µg/ml]		6,4 (5,4)
Główne wskazanie do stosowania INF i.v.*, n (%)	Aktywna choroba	160 (72,7)
	Zmiany okołodbytnicze	26 (11,8)
	Profilaktyka nawrotu pooperacyjnego	12 (5,5)
Leczenie w wywiadzie n (%)	Wyłącznie INF i.v.	166 (75,5)
	Inne leczenie biologiczne**	2 (0,9)
	Co najmniej 1 leczenie TNF inne niż INF i.v.	54 (24,5)

Badanie		Iborra 2024
Leczenie przed zmianą leczenia na INF s.c.*, n (%)	Zwiększona dawka INF i.v.	106 (48,2)
	Jednoczesna terapia immunosupresyjna	97 (44,1)
Główny powód zmiany leczenia na INF s.c., n (%)	Pandemia COVID-19	120 (54,5)
	Preferencja chorego	57 (25,9)
	Poprawa PK oraz zapobieganie utracie odpowiedzi	43 (19,5)
<b>Interwencja</b>		
Interwencja badana	INF s.c. w dawce dostosowanej według uznania lekarza prowadzącego oraz zespołu wielodyscyplinarnego (w tym INF i.v. 5 mg/kg co 8 tyg.)	
Interwencja kontrolna	n/d	
Leczenie wspomagające	Na początku badania chorzy stosowali AZA (38,2%), MP (1,4%) oraz MTX (4,5%) chorych.	
<b>Punkty końcowe</b>		
Uwzględnione w analizie	Punkty końcowe w podgrupie chorych stosujących INF i.v. w standardowym dawkowaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• biomarkery stanu zapalnego;</li> <li>• stężenie INF w czasie leczenia.</li> </ul>	
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe w podgrupie chorych stosujących INF i.v. w zintensyfikowanym dawkowaniu oraz dla chorych ogółem (bez podziału na dawkowanie INF i.v.);</li> <li>• wyniki dotyczące zmian dawkowania INF oraz danych na temat ciągłości leczenia.</li> </ul>	

\*podane wartości nie sumują się do 100% włączonych do badania chorych

\*\*Po 1 (0,5%) chorym stosowało UST i WED



**Tabela 67.**  
**Charakterystyka badania Huguet 2022**

Badanie		Huguet 2022	
<b>Metodyka</b>			
Rodzaj badania	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe		
Przydział chorych do grup	Chorych na NZChJ zakwalifikowanych do badania (60 chorych) podzielono na dwie grupy: 30 chorych przyjmujących standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg co 8 tyg.) oraz 30 chorych stosujących zintensyfikowaną dawkę INF i.v. (>5 mg/kg co 8 tyg.).		
Utrata chorych z badania	Z badania utracono 1 (1,7%) z 60 chorych <sup>19</sup> z powodu decyzji chorego.		
Skala NICE	7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)		
Klasyfikacja AOTMIT	IID		
Sponsor	Kern Pharma, Hiszpania		
Okres obserwacji	6 miesięcy		
Liczba ośrodków	6 szpitali w Walencji, w Hiszpanii		
Podejście do testowanej hipotezy	n/d		
<b>Populacja</b>			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, którzy otrzymali leczenie INF i.v. i którzy zgodzili się na zaproponowaną zmianę leczenia na INF s.c.;</li> <li>remisja kliniczna przez co najmniej 3 miesiące, zdefiniowana jako aktywność choroby wg wskaźnika Harvey-Bradshaw &lt;4 dla ChLC lub w częściowej skali Mayo &lt;2 dla WZJG;</li> <li>brak przyjmowania kortykosteroidów w ostatnich 3 miesiącach.</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy, którzy nie ukończyli co najmniej 3 miesięcy obserwacji.</li> </ul>		
<b>Dane demograficzne</b>			
Grupa	INF i.v. → INF s.c.		
		INF i.v. 5 mg/kg co 8 tyg.	INF i.v. >5 mg/kg co 8 tyg.
Liczba chorych (%)		30	30
Liczba mężczyzn, n (%)		15 (50,0)	17 (56,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,7 (12,3)	41,9 (14,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		72,47 (16,14)	71,98 (14,28)
Rodzaj NChZJ, n (%)	ChLC	16 (53,5)	17 (56,7)
	WZJG	14 (46,7)	13 (43,3)
	A1, <16 r.ż.	b/d	2 (11,8 <sup>20</sup> )/N=17
	A2, 17,0-40,0 r.ż.	3 (18,8)/N=16	12 (70,6 <sup>21</sup> )/N=17

<sup>19</sup> Chory z grupy standardowej dawki INF

<sup>20</sup> W publikacji podano wartość 11,7%, przyczyna rozbieżności nieznana

<sup>21</sup> W publikacji podano 70,5%, przyczyna rozbieżności nieznana

Badanie		Huguet 2022	
Wiek w chwili rozpoznania ChLC, n (%)	A3, >40 r.ż.	11 (68,8)/N=16	0 (0,0)/N=17
	Brak danych	2 (12,5)/N=16	3 (17,6)/N=17
Lokalizacja zmian ChLC, n (%)	L1, jelito kręte	b/d	9 (52,9)/N=17
	L2, okrężnica	7 (43,8)/N=16	0 (0,0)/N=17
	L3, jelito kręte i okrężnica	6 (37,5)/N=16	5 (29,4)/N=17
	L4, górny odcinek przewodu pokarmowego	3 (18,8)/N=16	0 (0,0)/N=17
	Brak danych	b/d	3 (17,6)/N=17
Klasyfikacja ChLC, n (%)	B1, bez zwężeń i przetok	12 (75,0)/N=16	9 (52,9)/N=17
	B2, ze zwężeniami	2 (12,5)/N=16	2 (11,8 <sup>22</sup> )/N=17
	B3, z przetokami	2 (12,5)/N=16	3 (17,6)/N=17
	Brak danych	b/d	3 (17,6)/N=17
Występowanie zmian okołoodbytniczych, n (%)		5 (31,3)/N=16	4 (23,5)/N=17
Rozległość zmian WZJG wg klasyfikacji Montreal, n (%)	E1, zapalenie odbytnicy	0 (0,0)/N=14	1 (7,7)/N=13
	E2, lewostronne zapalenie jelita grubego	4 (28,6)/N=14	7 (53,8)/N=13
	E3, <i>pancolitis</i>	10 (71,4)/N=14	5 (38,5)/N=13
Czas od rozpoznania, średnia (SD) [miesiące]		8,5 (5,2)	11,5 (9,2)
Czas trwania leczenia INF, mediana (IQR) [miesiące]		34 (43,75)	23 (62,0)
Leczenie anty-TNF w wywiadzie, n (%)		6 (20,0)	5 (16,7 <sup>23</sup> )
Inne leczenie biologiczne w wywiadzie n (%)	WED	b/d	b/d
	UST	b/d	1 (3,3)
	CsA	1 (3,3)	1 (3,3)
Wspomagająca terapia immunomodulująca, n (%)	Tiopuryna	14 (46,7)	15 (50,0)
	MTX	1 (3,3)	1 (3,3)
Stosowanie sterydów na początku badania, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)
Aktywność choroby, mediana (IQR)	Wskaźnik Harveya-Bradshawa	0 (1)	0,5 (2)

<sup>22</sup> W publikacji podano 11,7%, przyczyna rozbieżności nieznana

<sup>23</sup> W publikacji wskazano 16,6%, przyczyna rozbieżności nieznana

Badanie		Huguet 2022	
	Częściowy wynik w skali Mayo	0 (0,25)	0 (1,25)
Stężenie CRP*, mediana (IQR) [mg/dl]		0,25 (0,3)	0,4 (0,73)
Stężenie kalprotektyny w kale**, mediana (IQR) [µg/g]		30 (64,0)	93 (216,0)
Minimalne stężenie INF, mediana (IQR), [µg/dl]		5,2 (5,8)	12,7 (5,8)
Eskalacja dawki INF i.v., n (%)	5 mg/kg co 7 tyg.	n/d	1 (3,3)
	5 mg/kg co 6 tyg.	n/d	15 (50,0)
	5 mg/kg co 5 tyg.	n/d	1 (3,3)
	5 mg/kg co 4 tyg.	n/d	13 (43,3 <sup>24</sup> )
<b>Interwencja</b>			
Interwencja badana		<p>W protokole badania nie opisano strategii terapeutycznej – została ona określona na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej. Decyzja o zmianie leczenia (z i.v. na s.c.) była niezależna od decyzji o włączeniu chorego do badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF w standardowej dawce 5 mg/kg co 8 tyg. i.v.</li> <li>• INF z eskalacją dawki &gt;5mg/kg co 8 tyg.</li> </ul> <p>Chorzy z obydwu grup przeszli na standardową dawkę INF 120 mg co 2 tyg. s.c.</p>	
Interwencja kontrolna		n/d	
Leczenie wspomagające		Na początku badania chorzy stosowali wspomagającą terapię immunomodulującą: tiopuryną oraz MTX.	
<b>Punkty końcowe</b>			
Uwzględnione w analizie		<p>Punkty końcowe w podgrupie chorych stosujących INF i.v. w standardowym dawkowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biomarkery stanu zapalnego;</li> <li>• stężenie INF w czasie leczenia.</li> </ul>	
Nieuwzględnione w analizie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe w podgrupie chorych stosujących INF i.v. w zintensyfikowanym dawkowaniu oraz dla chorych ogółem (bez podziału na dawkowanie INF i.v.);</li> <li>• wyniki dotyczące zmian dawkowania INF oraz danych na temat ciągłości leczenia.</li> </ul>	

\*prawidłowa wartość CRP <5 mg/l

\*\*prawidłowa wartość kalprotektyny <200 µg/g

<sup>24</sup> W publikacji wskazano 43,4%, przyczyna rozbieżności nieznana

## 7.2.2. Ocena skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na ChLC i WZJG

### Badanie *REMSWITCH* i *REMSWITCH-LT*

Do badań *REMSWITCH* i *REMSWITCH-LT* włączani byli chorzy z ChLC lub WZJG leczeni INF i.v. i będący w remisji klinicznej bez stosowania kortykosteroidów (zdefiniowanej jako częściowy wynik w skali Mayo  $\leq 2$  lub wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa  $\leq 4$ ).

W ramach leczenia INF i.v. chorzy mogli stosować różne schematy leczenia: 5 mg/kg Q8W, 10 mg/kg Q8W, 10 mg/kg Q6W, 10 mg/kg Q4W. W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki wyłącznie dla dawkowania zgodnego z *ChPL Remsima*®, tj. dawki standardowej 5 mg/kg Q8W oraz zintensyfikowanej 10 mg/kg Q8W.

Wszyscy włączeni do badania chorzy przyjmujący INF i.v. mieli możliwość zmiany leczenia na INF s.c. w dawce 120 mg Q2W. Warto jednak zaznaczyć, u chorych z nawrotem choroby możliwe było zwiększenie dawki INF s.c. do 240 mg Q2W, co stanowi ograniczenie badania<sup>25</sup>.

### Badania *Huguet 2022* oraz *Iborra 2024*

W badaniach *Huguet 2022* i *Iborra 2024* oceniono skuteczność leczenia INF s.c. w populacji chorych z rozpoznaniem nieswoistego zapalenia jelit (populacja ogółem: 55,0% chorych z ChLC oraz 45,0% chorych z WZJG w badaniu *Huguet 2022* oraz odpowiednio 66,4% i 33,6% w badaniu *Iborra 2024*). Wszyscy chorzy byli w remisji klinicznej przez co najmniej 3 miesiące (badanie *Huguet 2022*) lub 24 tygodnie (badanie *Iborra 2024*). Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik wskaźnika Harveya Bradshawa (HBI)  $<4$  dla chorych z rozpoznaniem ChLC lub wyniku  $<2$  w częściowej skali Mayo dla chorych z WZJG. W badaniu *Huguet 2022* podano również informację, że chorzy nie przyjmowali kortykosteroidów w czasie ostatnich 3 miesięcy.

---

<sup>25</sup> Dawkowanie 240 mg Q2W jest niezgodne z *ChPL Remsima*® oraz dokumentem *EMA EPAR 2020*, zgodnie z którym zalecane dawkowanie INF s.c. to 120 mg Q2W niezależnie od masy ciała chorych

---

W obu badaniach wyróżniono dwie grupy chorych stosujących:

- standardową dawkę INF i.v., tj. 5 mg/kg co 8 tyg.;
- zintensyfikowaną dawkę INF i.v., tj. >5 mg/kg co 8 tyg. lub podawaną częściej niż co 8 tyg.

Wszystkich chorych w badaniu *Huguet 2022* obserwowano przez co najmniej 3 miesiące. Natomiast wyniki przedstawiono dla 3 i 6 miesięcy. W badaniu *Iborra 2024* okres obserwacji wynosił co najmniej 12 miesięcy. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla 12., 24. oraz 52. tygodnia obserwacji.

Ocenę skuteczności w badaniach obserwacyjnych przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- nawrót kliniczny;
- biomarkery stanu zapalnego (CRP, stężenie kalprotektyny w kale);
- stężenie INF w czasie leczenia ( $C_{\text{trough}}$ ).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.2.2.1. Nawrót kliniczny

Nawrót kliniczny w badaniach *REMSWITCH* oraz *REMSWITCH-LT* zdefiniowano jako częściowy wynik w skali Mayo >2 lub wskaźnik Harvey'a-Bradshawa >4, prowadzący do eskalacji dawki lub wzrostu stężenia kalprotektyny w kale o >150 µg/g w porównaniu z wartościami początkowymi.

Wśród chorych przyjmujących standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W), którzy zmienili leczenie na INF s.c., nawrót choroby nastąpił maksymalnie u 10,2% chorych do 6. miesiąca leczenia INF s.c.<sup>26</sup>. W badaniu *REMSWITCH-LT*, które stanowiło przedłużenie badania

---

<sup>26</sup> Wśród 22 chorych, u których wystąpił nawrót choroby w czasie pierwszych 6 miesięcy po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c. u 15 chorych zwiększono dawkowanie INF s.c. do 240 mg Q2W (w tym u 10 chorych przed V1, u 3 chorych między V1 i V2 oraz u 2 chorych między V2 i V3). Eskalacja dawki INF umożliwiła ponowne uzyskanie remisji klinicznej u 14 z 15 chorych oraz uzyskanie zarówno remisji klinicznej jak i biologicznej (kalprotektyna w kale < 150 µg/g) u 12 z 15 chorych w czasie V3. Omawiane dane dotyczą zarówno dawkowania niezgodnego z *ChPL Remsima*® (10 mg/kg Q6W, 10 mg/kg Q4W) oraz standardowego i zintensyfikowanego dawkowania, zgodnego z *ChPL Remsima*® (5 mg/kg Q8W, 10 mg/kg Q8W).

*REMSWITCH*, odsetek chorych z nawrotem choroby utrzymywał się na względnie niezmiennym poziomie aż do 18 ( $\pm$  3) miesiąca badania i wyniósł maksymalnie 13,8%<sup>27</sup>.

Wyniki w populacji chorych stosujących zintensyfikowaną dawkę INF i.v., którzy zmienili leczenie na INF s.c. są zbieżne z wynikami dla dawki standardowej INF i.v. Nawrót kliniczny raportowano u 7,3% chorych w badaniu *REMSWITCH* oraz u 15,8% chorych w 6. mies. a także 18,4% chorych w 12.( $\pm$ 3) i 18.( $\pm$ 3) mies. badania.

W czasie trwania badania *Huguet 2022* u wszystkich chorych za wyjątkiem jednego raportowano remisję kliniczną definiowaną jako wynik wskaźnika HBI<5 oraz wynik częściowej skali Mayo <2. U jednego chorego wystąpiło łagodne zaostrzenie choroby po 3 miesiącach, w związku z czym był on leczony budezonidem.

Przez cały czas trwania badania *Iborra 2024*, po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., wszyscy chorzy znajdowali się w remisji klinicznej (HBI<4 lub wynik w częściowej skali Mayo <2) oraz w remisji biochemicznej (stężenie CRP <5 mg/l oraz stężenie kalprotektyny w kale <250  $\mu$ g/g).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 68.**

**Częstość występowania nawrotów klinicznych u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) w badaniu *REMSWITCH* oraz *REMSWITCH-LT***

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	INF 5 mg/kg Q8W-> INF s.c. 120 mg Q2W	
			n (%)	N
<b>Nawrót kliniczny</b>				
<i>REMSWITCH</i> (Buisson 2023)	V1*	WZJG + ChLC	4 (6,8)	59
	V2*		6 (10,2)	59
	V3*		6 (10,2)	59
<i>REMSWITCH-LT</i> (Buisson 2024)	6 mies.	WZJG + ChLC	7 (12,1)	58
	12 mies. <sup>^</sup>		8 (13,8)	58
	18 mies. <sup>^</sup>		8 (13,8)**	58

<sup>27</sup> Wśród 34 chorych, u których wystąpił nawrót choroby w czasie badania *REMSWITCH-LT*, u 28 chorych zwiększono dawkowanie INF s.c. do 240 mg Q2W lub 120 mg Q1W. Eskalacja dawki INF umożliwiła ponowne uzyskanie remisji klinicznej u 23 z 28 chorych. Omawiane dane dotyczą zarówno dawkowania niezgodnego z *ChPL Remsima*® (10 mg/kg Q6W, 10 mg/kg Q4W) oraz standardowego i zintensyfikowanego dawkowania, zgodnego z *ChPL Remsima*® (5 mg/kg Q8W, 10 mg/kg Q8W).

\*V1 – 4-8 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V2 – 8-16 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V3 – 16-24 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c.

\*\*autorzy publikacji *Buisson 2024* na wykresie podali wartość n (%) wynoszącą 7 (13,7) oraz N=51. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

^dane dla 12 ± 3 mies. oraz 18 ± 3 mies.

**Tabela 69.**

**Częstość występowania nawrotów klinicznych u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali zintensyfikowaną dawkę INF i.v. (10 mg/kg Q8W) w badaniu REMSWITCH**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF 10 mg/kg Q8W-> INF s.c. 120 mg Q2W	
			n (%)	N
<b>Nawrót kliniczny</b>				
<i>REMSWITCH</i> ( <i>Buisson 2023</i> )	V1*	WZJG + ChLC	3 (7,3)	41
	V2*		3 (7,3)	41
	V3*		3 (7,3)	41
<i>REMSWITCH-LT</i> ( <i>Buisson 2024</i> )	6 mies.	WZJG + ChLC	6 (15,8)	38
	12 mies. <sup>^</sup>		7 (18,4)	38
	18 mies. <sup>^</sup>		7 (18,4)	38

\*V1 – 4-8 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V2 – 8-16 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V3 – 16-24 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c.

\*\*autorzy publikacji *Buisson 2024* na wykresie podali wartość n (%) wynoszącą 7 (21,2) oraz N=33. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

^dane dla 12 ± 3 mies. oraz 18 ± 3 mies.

### 7.2.2.2. Biomarkery stanu zapalnego

#### Kalprotektyna w kale i białko CRP

W badaniu *REMSWITCH* stężenie kalprotektyny w kale w porównaniu z wartościami początkowymi utrzymywało się na względnie stałym poziomie zarówno między 4.-8. tyg., jak i 8.-16. tyg. po zmianie leczenia na INF s.c.. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie dla zmiany stężenia kalprotektyny w okresach obserwacji 4.-8. tyg. oraz 16.-24. tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi. Istotną statystycznie różnicę na korzyść INF s.c. w porównaniu do INF i.v. raportowano jedynie dla najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 16.-24. tyg.– stężenie kalprotektyny w kale wyniosło 18 µg/ml.

W populacji chorych, którzy leczeni byli zintensyfikowaną dawką INF i.v., nie raportowano istotnych statystycznych różnic między stężeniem kalprotektyny w ocenianych okresach obserwacji a wartościami początkowymi.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 70.**

**Zmiana stężenia kalprotektyny w kale u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) w badaniu REMSWITCH**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF 5 mg/kg Q8W-> INF s.c. 120 mg Q2W		IS**
			Mediana (IQR)	N	
Kalprotektyna w kale [µg/ml]					
REMSWITCH (Buisson 2023)	V1*	WZJG + ChLC	30 (15; 79)	59	p=0,78
	V2*		30 (11; 82)	59	p=0,45
	V3*		18 (8; 21)	59	p=0,029

\*V1 – 4.-8. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V2 – 8.-16. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V3 – 16.-24. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c.

\*\*istotność podana w publikacji, dotyczy zmiany względem wartości początkowej; mediana (IQR): 32 (14; 59)

**Tabela 71.**

**Zmiana stężenia kalprotektyny w kale u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali zintensyfikowaną dawkę INF i.v. (10 mg/kg Q8W) w badaniu REMSWITCH**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	INF 10 mg/kg Q8W-> INF s.c. 120 mg Q2W		IS**
			Mediana (IQR)	N	
Kalprotektyna w kale [µg/ml]					
REMSWITCH (Buisson 2023)	V1*	WZJG + ChLC	41 (17; 117)	41	p=0,21
	V2*		39 (28; 109)	41	p=0,81
	V3*		72 (19; 141)	41	p=0,99

\*BL – wartość na początku badania (ang. *baseline*), V1 – 4.-8. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V2 – 8.-16. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V3 – 16.-24. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c.

\*\*istotność podana w publikacji dotyczy zmiany względem wartości początkowej; mediana (IQR): 53 (17; 105)

W badaniu *Huguet 2022* w analizowanym okresie obserwacji stężenia biomarkerów stanu zapalnego (CRP i kalprotektyny w kale) nie uległy znaczącym zmianom w porównaniu do wartości początkowych tj. wartości w momencie zmiany leczenia z INF i.v. na INF s.c. Stężenie CRP jak i kalprotektyny w kale osiągnęło najniższą wartość w 6. miesiącu obserwacji.

W badaniu *Iborra 2024* w analizowanym okresie obserwacji obserwowano utrzymującą się normalizację biomarkerów stanu zapalnego. Stężenie CRP utrzymywało się na stałym poziomie 0,4 mg/l, a stężenie kalprotektyny w kale utrzymywało się w normie (<200 µg/g) we wszystkich punktach czasowych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.



**Tabela 72.**
**Stężenie biomarkerów stanu zapalnego u chorych, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) w badaniach *Huguet 2022* i *Iborra 2024***

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Populacja	INF i.v. 5 mg/kg → INF s.c. 120 mg Q2w		IS*
			Mediana (IQR)^	N	
<b>Stężenie CRP [mg/dl] (prawidłowa wartość &lt;5 mg/l)</b>					
<i>Huguet 2022</i>	3	WZJG + ChLC	0,3 (0,5)	30	NIE p>0,05
	6		0,2 (0,27)	21	NIE p>0,05
<i>Iborra 2024</i>	3 (12 tyg.)		0,4 (0,4; 1)	114	b/d
	6 (24 tyg.)		0,4 (0,2; 1,4)	114	b/d
	12 (52 tyg.)		0,4 (0,4; 0,9)	114	b/d
<b>Stężenie kalprotektyny w kale [µg/g] (prawidłowa wartość &lt;200 µg/g)</b>					
<i>Huguet 2022</i>	3	WZJG + ChLC	36 (98,5)	30	NIE p>0,05
	6		24 (51,0)	21	NIE p>0,05
<i>Iborra 2024</i>	3 (12 tyg.)		47 (30; 139)	114	b/d
	6 (24 tyg.)		36 (20; 142)	114	b/d
	12 (52 tyg.)		69 (30; 164)	114	b/d

\*wartość p podana przez autorów publikacji *Huguet 2022*; dla porównania z wartością początkową, tj. mediana (IQR) dla CRP wynosiła 0,25 (0,3) mg/dl, a dla kalprotektyny w kale wynosiła 30 (64,0) µg/g. W publikacji *Iborra 2024* nie analizowano statystycznie zmiany względem wartości początkowych  
^w badaniu *Huguet 2022* wartość IQR podano jako 1 liczbę (prawdopodobnie jako różnica III. i I. kwartyli), natomiast w badaniu *Iborra 2024* jako wartość I. i III. kwartyli

### 7.2.2.3. Stężenie INF w czasie leczenia

W badaniu *Iborra 2024* czasie trwania badania po zmianie leczenia z podania dożylnego na podskórne stężenie INF przez cały okres obserwacji (52 tyg.) wynosiło >16 µg/ml, wskazując na wynik będący powyżej stężenia uznawanego za terapeutyczne dla analizowanej interwencji.

W czasie trwania badania raportowano znaczny wzrost stężenia INF w surowicy zarówno po 3 jak i 6 miesiącach obserwacji po zmianie leczenia z i.v. na s.c.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 73.**
**Mediana stężenia INF w surowicy ( $C_{trough}$ ) u chorych, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) w badaniach *Huguet 2022* i *Iborra 2024***

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Populacja	INF i.v. 5 mg/kg → INF s.c. 120 mg Q2W		IS*
			Mediana (IQR)	N	
Stężenie INF w surowicy [ $\mu\text{g/ml}$ ] <sup>^^</sup>					
<i>Iborra 2024</i>	3 (12 tyg.)	WZJG + ChLC	16,5 (12,4; 21)	114	b/d
	6 (24 tyg.)		18,3 (12,1; 23,1)	114	b/d
	12 (52 tyg.)		16,1 (11,1; 20,4)	114	b/d
<i>Huguet 2022</i>	3		11,4 (9,86)	30	TAK $p=0,001$
	6		17,6 (8,4)	21	TAK $p<0,001$

\*wartość p podana przez autorów publikacji *Huguet 2022*; dla porównania z wartością początkową, tj. mediana=5,2 (IQR: 5,8)  $\mu\text{g/dl}$ . W publikacji *Iborra 2024* nie analizowano statystycznie zmiany względem wartości początkowych

<sup>^</sup>w badaniu *Huguet 2022* wartość IQR podano jako 1 liczbę (prawdopodobnie jako różnica III. i I. kwartyli), natomiast w badaniu *Iborra 2024* jako wartość I. i III. kwartyli

<sup>^^</sup>w badaniu *Huguet 2022* podano jednostkę  $\mu\text{g/dl}$

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 74.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	("remsima" OR "inflectra" OR "inflectra" OR "remicade" OR "renflexis" OR "CT-P13" OR "infliximab" OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "infliximab" OR "abp 710" OR "abp710" OR "avakine" OR "avsola" OR "bcd 055" OR "bcd055" OR "bow 015" OR "bow015" OR "cmab 008" OR "cmab008" OR "ct p13" OR "ctp13" OR "flixabi" OR "gb 242" OR "gb242" OR "gp 1111" OR "gp1111" OR "ixifi" OR "pf 06438179" OR "pf 6438179" OR "pf06438179" OR "pf6438179" OR "revellex" OR "ro6897845" OR "sti 002" OR "sti002" OR "ta 650" OR "ta650" OR "zessly")	59 124	2 996	38 140 <sup>^^</sup>
#2	("subcutaneous" OR "subcutaneously" OR "subcutaneous") <sup>^^^</sup>	223 186	43 787	297 604
#3	#1 AND #2	860	327	1 138
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	808
#5	#3 z filtrem czasowym 01.01.2024-08.01.2025	75	39 <sup>^</sup>	n/d
#6	#4 z filtrem czasowym 01.01.2024-08.01.2025	n/d	n/d	119

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (35), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 3, Cochrane Protocols 1

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^^</sup> w strategii nie uwzględniono skrótów s.c. oraz sc ze względu na możliwe poszerzenie wyników wyszukiwania w przypadku ich zastosowania

Data wyszukiwania: 08.01.2025 r.

## 7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 75.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	infiximab	20
	Remsima	12
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(infiximab OR Remsima)	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(infiximab OR Remsima)	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	infiximab	107
	Remsima	1
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(infiximab OR Remsima) AND (subcutaneous OR s.c. OR SC)	55
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(infiximab OR Remsima) AND (subcutaneous OR s.c. OR SC)	150
<b>URPLWMPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="https://www.gov.pl/web/urpl/">https://www.gov.pl/web/urpl/</a>	infliksymab	0
	Remsima	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 08.01.2025 r.

## 7.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 76.  
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Caporali 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przeгляд o niskiej jakości	Baza Embase (Embase, Medline, PubMed), baza Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment database). Poszukiwano artykułów opublikowanych od stycznia 2009 r. do sierpnia 2019 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu do INF i.v., adalimumabu i etanerceptu oraz ich odpowiednich leków biopodobnych (na podstawie danych historycznych) w leczeniu chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	<p>W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 13 badań RTC, przedstawionych w 16 publikacjach, w tym 6 badań dla infliksymabu.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz metaanalizy stwierdzono, że INF s.c. jest technologią o korzystniejszej lub porównywalnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych w odniesieniu do INF i.v., adalimumabu i etanerceptu w leczeniu RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>INF s.c. był porównywalnie skuteczny lub lepszy względem INF i.v. w zakresie większości punktów końcowych dot. oceny skuteczności, w tym w wynikach DAS28, CDAI i SDAI, odpowiedzi ACR, i miarach remisji choroby (w tym DAS28-CRP, DAS28-OB, remisji CDAI, remisji SDAI oraz remisji wg definicji Boolean oraz ACR/EULAR) i CDAI-LDA zarówno w 30-tygodniowym, jak i 54-tygodniowym okresie obserwacji (istotność statystyczna nie została oceniona przy użyciu p-wartości). Zgodnie z opinią autorów metaanalizy, odnotowane różnice między grupami mogą wynikać z profilu farmakokinetycznego INF s.c. – minimalne stężenia INF s.c. w surowicy są wyższe niż próg terapeutyczny.</p> <p>Przewagę INF s.c. nad adalimumabem/etanerceptem wykazano w przypadku częstości występowania remisji DAS28 (kryteria CRP/OB), odpowiedzi EULAR (kryteria CRP/OB), ACR20, remisji CDAI, CDAI LDA, remisji SDAI, w zakresie SAE</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				i przerwania leczenia z powodu AEs (istotność statystyczna nie została oceniona przy użyciu p-wartości).
Chetwood 2024	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Bazy Medline, Embase, Cochrane i Scopus. Data ostatniego wyszukiwania: 3 stycznia 2023 r.  Ponadto przeszukano strony internetowe głównych konferencji, które odbyły się w latach 2018 – 2023, w tym <i>Digestive Diseases Week, European Crohn's and Colitis Organisation Congress, British Society of Gastroenterology Annual Meeting, United European Gastroenterology Week</i> .	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu do INF i.v., w leczeniu chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit.	W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 15 badań, w których uczestniczyło łącznie 1 371 chorych leczonych INF i.v. przez co najmniej 3 miesiące.  Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz metaanalizy stwierdzono, że zmiana formy podania INF z dożylną na podskórną wiąże się z utrzymaniem wysokiego wskaźnika remisji klinicznej oraz niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych. Ponadto wyniki te są spójne dla różnych podtypów choroby oraz w przypadku chorych, którzy przed zmianą leczenia stosowali schemat zwiększonej dawki INF i.v. (≥ 3 miesiące stosowania dawki ≤ 10 mg/co 6 tygodni).
Elford 2024	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	Bazy Medline (via Ovid), EMBASE, EMBASE Classic, PubMed, baza Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials i The Cochrane IBD Review Group Specialised Trials Register). Poszukiwano artykułów opublikowanych od 1 stycznia 2003 r. do 28 stycznia 2024 r.	Ocena skuteczności leków biologicznych podawanych podskórnie w porównaniu z lekami podawanymi dożylnie w leczeniu chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit.	W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 20 badań. Dwa badania były badaniami RCT, w tym jedno badanie porównujące INF s.c. vs i.v. Osiemnaście badań było badaniami kohortowymi (1 prospektywne badanie kliniczne, 12 prospektywnych badań kohortowych oraz 5 badań retrospektywnych) w tym 7 badań porównywało INF s.c. vs INF i.v.  Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz metaanalizy stwierdzono, że dożylna oraz podskórna postać leków biologicznych ma podobną skuteczność jako terapia podtrzymująca w leczeniu NChZJ. Analiza nie wykazała wyraźnej wyższej skuteczności INF s.c. nad terapią INF i.v., natomiast sugeruje, że wybór formy podania INF podskórnie lub dożylnie powinien być determinowany przez aspekty praktyczne, tj. perspektywa ekonomii zdrowia. Chorzy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>przyjmujący INF s.c. vs INF i.v. wymagają mniejszych zasobów opieki zdrowotnej (mi.in. łóżek w ośrodkach infuzyjnych) oraz minimalizują ilość podróży do ośrodków infuzyjnych, co może mieć potencjalny wpływ opieki zdrowotnej na środowisko. Dodatkowo INF s.c. może być preferowany ze względu na potencjalnie niższe ryzyko immunogenności (może to zmniejszyć potrzebę terapii immunomodulującej).</p>
<p><i>Peyrin-Biroulet 2024</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przeгляд o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Bazy PubMed oraz Embase. Dodatkowo przeprowadzono ręczne wyszukiwanie odpowiednich źródeł szarej literatury, w tym strony internetowe Europejskiej Organizacji ds. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit oraz Europejskiej Agencji Leków. Poszukiwano artykułów opublikowanych od 1997 r. do 1 grudnia 2022 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu do INF i.v. oraz wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF.</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 7 badań (9 publikacji) odnoszących się do ChLC oraz 7 badań (9 publikacji) odnoszących się do WZJG, z czego 4 badania w każdej z grup odnoszą się do INF.</p> <p>U chorych na ChLC w ocenie osiągnięcia remisji klinicznej wszystkie metody leczenia, z wyjątkiem WED s.c. 108mg co 2 tyg., okazały się skuteczniejsze niż PLC. Spośród 7 ocenionych metody INF s.c. 120mg co 2 tyg. był na 1. miejscu, a następnie INF i.v. 10mg/kg co 8 tyg.</p> <p>U chorych na WZJG w ocenie osiągnięcia remisji klinicznej wszystkie metody leczenia okazały się skuteczniejsze niż PLC. Na pierwszym miejscu był INF s.c. 120 mg co 2 tyg., natomiast INF i.v. 10mg/kg co 8 tyg. był na 4. miejscu. Dodatkowo INF s.c. 120 mg co 2 tyg. wykazał najwyższą skuteczność w procesie gojenia się błony śluzowej u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG bez wcześniejszego stosowania leczenia TNF.</p> <p>We wszystkich wskazaniach dobrze udokumentowane wyższe stabilne poziomy INF w surowicy uzyskane poprzez stosowanie INF s.c. mogą wykazywać większą skuteczność w utrzymaniu efektu leczenia w porównaniu z bardziej zmiennymi poziomami INF w surowicy związanymi ze stosowaniem INF i.v. Natomiast wyższe szczytowe poziomy INF w surowicy spowodowane stosowaniem INF i.v. mogą mieć większe znaczenie dla indukcji odpowiedzi w porównaniu ze stosowaniem INF s.c.</p>

## 7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 77.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Caporali 2021	Chetwood 2024	Elford 2024	Peyrin-Biroulet 2024
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak	Nie	Tak	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak	Tak	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Tak	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	Nie	Tak	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	Tak	Tak	Tak



Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Caporali 2021	Chetwood 2024	Elford 2024	Peyrin-Biroulet 2024
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	Nie	Tak	Tak
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Tak
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Tak	Tak	Tak	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak**	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

\*\*brak informacji na temat finansowania

## 7.7. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

### 7.7.1. Badanie Schreiber 2021

Badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, z grupami równoległymi, fazy I</b></p> <p><b>Badanie podzielono na dwie części: część 1. dotyczyła doboru dawki, część 2. dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa</b></p> <p><b>Opierając się na dowodach skuteczności i ustaleniach dotyczących doboru dawki w części 1, rozpoczęto część 2. Do badania włączono chorych nieleczonych inhibitorami czynnika martwicy nowotworów z aktywnym WZJG (całkowity wynik w skali Mayo 6-12 punktów z wynikiem dla oceny endoskopowej <math>\geq 2</math>) lub ChLC (wynik CDAI 220-450 punktów)</b></p> <p><b>Identyfikator badania:</b> NCT02883452;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak; randomizację przeprowadzono w 6. tyg. (do 6. tyg. miała miejsce faza indukcji dawki) badacze lub koordynatorzy badań klinicznych randomizowali chorych w stosunku 1:1 do grupy INF s.c. lub INF i.v. przy użyciu interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi, zgodnie z harmonogramem randomizacji, wygenerowanym przez biostatystyka.</p> <p>Przeprowadzono randomizację blokową, której poddano chorych, którzy otrzymali 2 pełne dawki INF i.v. bez udokumentowanych zagrożeń bezpieczeństwa (zgodnie z oceną badacza). W każdym bloku taka sama liczba chorych została przydzielona do każdego ramienia. Chorych stratyfikowano według: aktualnego leczenia AZA, 6-MP lub MTX (stosowany vs. niestosowany), odpowiedzi klinicznej (odpowieź vs. brak odpowiedzi<sup>28</sup>), masy ciała (&lt;80 vs. <math>\geq 80</math> kg) oraz rodzaju NChZJ (WZJG vs. ChLC);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak, zaślepienie nie zostało przeprowadzone ze względu na otwarty projekt badania. Wszystkie dane endoskopowe zawarte w manuskrypcie zostały poddane centralnemu przeglądowi, przeprowadzonemu przez niezależnych recenzentów zaślepionych na przydział leczenia przy użyciu sparowanego odczytu z algorytmem rozstrzygania;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie z badania utracono 28 (21,4%) z 131 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>spośród 66 chorych z grupy INF s.c. utracono łącznie 12 (18,2%) chorych</u>, w tym:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• w fazie 2. badania utracono 11 (16,7%) chorych, w tym: po 4 (6,1%) chorych z powodu progresji choroby oraz decyzji badacza<sup>29</sup>, 2 (3,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,5%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych<sup>30</sup>;</li> <li>• po zakończeniu fazy 2. badania utracono 1 (1,5%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> </ul> </li> <li>• <u>spośród 65 chorych z grupy INF i.v. utracono łącznie 16 (24,6%) chorych</u>, w tym:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• w fazie 2. badania utracono łącznie 15 (23,1%) chorych, w tym: po 5 (7,7%) chorych w związku z progresją choroby oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (4,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych<sup>31</sup> oraz po 1 (1,5%) chorym z powodu decyzji badacza<sup>32</sup> oraz z innych powodów;</li> <li>• po zakończeniu fazy 2. badania utracono 1 (1,5%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (badanie otwarte);</p>

<sup>28</sup> dla WZJG według częściowego wyniku Mayo, a dla ChLC według wyniku CDAI-70

<sup>29</sup> przerwanie leczenia było spowodowane brakiem skuteczności lub niewystarczającymi korzyściami z leczenia

<sup>30</sup> chory przerwał podawanie badanego leku po 50. tygodniu leczenia z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc 3. stopnia

<sup>31</sup> 3 chorych w ramieniu przerwało podawanie badanego leku po 14 tygodniach z powodu reakcji na wlew stopnia 2., łuszczycy stopnia 3. i rozsianej gruźlicy stopnia 3.

<sup>32</sup> przerwanie leczenia było spowodowane brakiem skuteczności lub niewystarczającymi korzyściami z leczenia

### Badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)

**Wyniki dla populacji ITT<sup>33</sup>:** analizy skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  pełną dawkę ( $\geq 95\%$  przepisanej dawki) badanego leku w tyg. 6., i którzy mieli  $\geq 1$  wynik oceny skuteczności po 6. tygodniu leczenia.

Chorego uznawano za posiadającego wynik oceny skuteczności, jeśli odnotowano u niego wykonanie  $\geq 1$  z poniższych ocen:

- dla chorych na WZJG: ocena w skali Mayo, elastyczna proktosigmoidoskopia (lub kolonoskopia), lub wynik SIBDQ;
- dla chorych na ChLC: wynik CDAI, SES-CD lub SIBDQ;

Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  pełną ( $\geq 95\%$  przepisanej dawki) lub częściową dawkę badanego leku w 6. tygodniu lub później;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Celltrion, Inc;

**Liczba ośrodków:** 50 ośrodków w 15 krajach<sup>34</sup>;

**Okres obserwacji:** 54 tyg.<sup>35</sup>;

**Analiza statystyczna:** wielkość próby równa 104 chorym (52 chorych na ramię), była wymagana do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 90% do wykazania nie mniejszej skuteczności INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w oparciu o 95% jednostronny przedział ufności przy użyciu metody najmniejszych kwadratów. Eksploracyjną analizę statystyczną *post hoc* przeprowadzono w celu porównania farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa między ramionami leczenia, przy użyciu testu t-Studenta, testu t Welcha i testu Fishera.

Jednostronny poziom istotności  $\alpha = 0,05$ .

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority*, założono 80% margines porównywalności.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

##### Ogólne:

- wiek 18-75 r.ż.;
- aktywne WZJG lub ChLC;
- prawidłowa czynność nerek i wątroby podczas badania przesiewowego, określona przez następujące parametry:
  - kreatynina w surowicy  $< 1,5 \times$  GGN lub szacowany klirens kreatyniny  $> 50$  ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta);
  - AlAT w surowicy  $< 2,5 \times$  GGN;
  - AspAT w surowicy  $< 2,5 \times$  GGN;
  - bilirubina całkowita w surowicy  $< 2 \times$  GGN;
- następujące wyniki laboratoryjnych badań hematologicznych podczas badań przesiewowych:
  - hemoglobina  $\geq 8,5$  g/dl ( $\geq 85$  g/l lub  $5,28$  mmol/l);
  - liczba białych krwinek  $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/l$ );
  - liczba neutrofilii  $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $\geq 1,5 \times 10^9/l$ );
  - liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $\geq 100 \times 10^9/l$ );
- zdolność zrozumienia pełnego charakteru i celu badania, w tym możliwego ryzyka i skutków ubocznych, współpracy z badaczem, zrozumienia ustnych i/lub pisemnych instrukcji oraz dostosowania się do wymagań całego badania;
- zgoda na stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania badanego leku;

<sup>33</sup> analizy dla populacji ITT (zawierającej wszystkich chorych włączonych do badania) przeprowadzono w części 1. badania

<sup>34</sup> chorych poddano badaniom przesiewowym w 62 szpitalach i ośrodkach badań klinicznych w 16 krajach

<sup>35</sup> faza indukcji trwała do 6. tygodnia obserwacji (część 1. badania). Obserwacja kliniczna po randomizowanym okresie leczenia trwała do 30. tygodnia (tj. 8 tygodni po ostatniej dawce INF i.v.). Od 30. tygodnia chorzy w ramieniu INF i.v., którzy przeszli na otrzymywanie INF s.c. byli obserwowani do 54. tygodnia

**Badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)**

**WZJG:**

- aktywne WZJG w wywiadzie, zdefiniowane na podstawie całkowitego wyniku Mayo 6–12 punktów, z endoskopowymi cechami aktywnego zapalenia jelita grubego, na co wskazywała punktacja endoskopowa  $\geq 2$  podczas badania przesiewowego;
- przed pierwszym podaniem badanego leku u chorego występowało WZJG trwające  $\geq 3$  miesiące;
- brak odpowiedzi na leczenie lub jego nietolerancja, pomimo konwencjonalnego leczenia, w tym kortykosteroidów w monoterapii lub ich skojarzenia z 6-MP lub AZA i lekami zawierającymi 5-aminosalicylany (5-ASA);
- przyjmowanie stałych dawek lub ich brak w określonym przedziale czasu:
  - AZA lub 6-MP  $\geq 8$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - MTX  $\geq 6$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - kortykosteroidy p.o. w dawce równoważnej  $\leq 20$  mg/dobę prednizonu przez  $\geq 2$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - budezonid p.o. w dawce  $\leq 6$  mg/dobę przez  $\geq 4$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - 5-ASA p.o. przez  $\geq 4$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
- w przypadku choroby, trwającej  $> 8$  lat, chory musiał posiadać udokumentowane dowody na brak raka jelita grubego lub dysplazji, potwierdzone pełnym badaniem kolonoskopowym wykonanym w czasie roku poprzedzającego pierwsze podanie badanego leku;

**ChLC:**

- wynik CDAI 220–450 punktów;
- spełnienie  $\geq 1$  z poniższych kryteriów podczas badania przesiewowego:
  - stężenie białka C-reaktywnego  $> 0,5$  mg/dL;
  - kalprotektyna w kale  $> 100$   $\mu\text{g/g}$ ;
  - wynik SES-CD  $\geq 6$  punktów dla ChLC jelita krętego i okrężnicy lub  $\geq 4$  punkty, przy uwzględnieniu owrzodzenia  $\geq 1$  segmentu dla ChLC jelita krętego lub ChLC okrężnicy;
- ChLC trwające  $\geq 3$  miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku;
- brak odpowiedzi na leczenie jego nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia aktywnej postaci ChLC, pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu terapii kortykosteroidem i/lub lekiem immunosupresyjnym;
- przyjmowanie stałych dawek lub ich brak w określonym przedziale czasu:
  - AZA lub 6-MP przez  $\geq 8$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - MTX przez  $\geq 6$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - kortykosteroidy p.o. w dawce równoważnej  $\leq 20$  mg/dobę prednizonu przez  $\geq 2$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - budezonid p.o. w dawce  $\leq 6$  mg/dobę przez  $\geq 4$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - 5-ASA przez  $\geq 4$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku.

**Kryteria wykluczenia:**

**Ogólne:**

- lek biologiczny w leczeniu WZJG lub ChLC i/lub inhibitor czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  w leczeniu innych chorób w wywiadzie;
- alergia na którąkolwiek substancję pomocniczą INF lub jakiegokolwiek inne białka mysie i/lub ludzkie, lub nadwrażliwość na immunoglobuliny w wywiadzie;
- obecnie lub występujące w przeszłości zakażenia w wywiadzie:
  - WZW typu B i C<sup>36</sup>;
  - ostre zakażenie wymagające podania doustnych antybiotyków  $\leq 2$  tygodnie lub pozajelitowe wstrzyknięcie antybiotyków  $\leq 4$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - inne ciężkie zakażenia  $\leq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - nawracający półpasiec lub inne przewlekłe lub nawracające zakażenie  $\leq 6$  tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - zakażenia ziarniniakowe lub inne ciężkie lub przewlekłe zakażenie (takie jak posocznica, ropień lub zakażenia oportunistyczne lub inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak histoplazmoza)<sup>37</sup>;
- stosowanie następujących leków, procedur lub zabiegów w wywiadzie:

<sup>36</sup> nie dopuszczono do udziału w badaniu nosicieli wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, ale można było włączyć chorych, u których wyleczono WZW typu B

<sup>37</sup> do badania można było włączyć chorego, u którego w przeszłości rozpoznano te zakażenia i posiadał wystarczającą dokumentację dotyczącą całkowitego wyleczenia

### Badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)

- leki biologiczne stosowane w leczeniu WZJG lub ChLC;
- kortykosteroidy podawane pozajelitowo w leczeniu WZJG lub ChLC  $\leq 2$  tygodnie przed badaniem przesiewowym;
- antybiotyki w leczeniu WZJG lub ChLC  $\leq 2$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
- leki alkilujące  $\leq 12$  miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku;
- talidomid, takrolimus lub cyklosporyna  $\leq 3$  miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku;
- szczepionka żywa lub żywa atenuowana  $\leq 4$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
- chirurgia jamy brzusznej, w tym między innymi w przypadku czynnego krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenia otrzewnej, niedrożności jelit, resekcji przewodu pokarmowego lub ropnia wewnątrzbrzuszego lub trzustki, wymagającego drenażu chirurgicznego  $\leq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku;
- częściowa i całkowita kolektomia przed pierwszym podaniem badanego leku;
- stosowanie żywienia pozajelitowego  $\leq 1$  miesiąc przed pierwszym podaniem badanego leku;
- stosowanie wyłącznie żywienia dojelitowego przez  $>3$  kolejne dni w czasie miesiąca lub dowolnego pojedynczego dnia  $\leq 2$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku;
- schorzenia obejmujące  $\geq 1$  z poniższych w wywiadzie:
  - niedrożność jelita cienkiego na podstawie badań obrazowych lub objawów klinicznych (np. wzdęcia lub wymioty);
  - zespół krótkiego jelita;
  - stomia (np. ileostomia lub kolostomia)  $\leq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku;
  - otyłość (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
  - niekontrolowana cukrzyca, nawet po leczeniu insuliną;
  - niekontrolowane nadciśnienie (określane na podstawie skurczowego ciśnienia krwi  $\geq 160$  mmHg lub rozkurczowego  $\geq 100$  mmHg);
  - nowotwór złośliwy  $\leq 5$  lat przed rozpoczęciem badania, z wyjątkiem całkowicie wyciętego i wyleczonego raka płaskonabłonkowego szyjki macicy *in situ*, raka podstawnokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry;
  - chłoniak, choroba limfoproliferacyjna lub przerost szpiku kostnego;
  - niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA, ciężka, niekontrolowana choroba serca (niestabilna dławica piersiowa lub klinicznie istotne nieprawidłowości w elektrokardiogramie) lub zawał mięśnia sercowego  $\leq 6$  miesięcy przed rozpoczęciem badania;
  - przeszczepianie narządów, w tym przeszczepienie/transplantacja rogówki w wywiadzie;
  - jakkolwiek niekontrolowana, istotna klinicznie choroba układu oddechowego (w opinii badacza), w tym między innymi przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, rozstrzenie oskrzeli lub wysięk opłucnowy;
  - wcześniejsze rozpoznanie lub objawy sugerujące choroby demielinizacyjne, w tym stwardnienie rozsiane i zespół Guillain-Barré;
  - stany znacząco wpływające na układ nerwowy (tj. stany neuropatyczne lub uszkodzenie układu nerwowego);
  - wszelkie inne ciężkie ostre lub przewlekłe stany kliniczne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego produktu lub które mogą zakłócać interpretację wyników badania;
- nadużywanie narkotyków lub alkoholu w wywiadzie;
- stosowanie innego produktu leczniczego  $\leq 4$  tygodnie lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres był dłuższy) przed pierwszym podaniem badanego leku;
- ciąża, karmienie piersią lub plan zajścia w ciążę/karmienia piersią w czasie 6 miesięcy od ostatniej dawki badanego leku w wywiadzie;
- przebyta gruźlica w wywiadzie lub aktualne rozpoznanie gruźlicy (rozpoznanie gruźlicy w wywiadzie indukowało brak możliwości włączenia chorego do badania, pomimo wystarczającej dokumentacji potwierdzającej całkowite ustąpienie aktywnej gruźlicy);
- narażenie na kontakt z osobą z aktywną gruźlicą (członkowie rodziny pierwszego stopnia lub współpracownicy);
- nieokreślony wynik testu wydzielania interferonu- $\gamma$  (IGRA) lub rozpoznanie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy (zdefiniowane jako dodatni wynik testu IGRA z brakiem rozpoznania choroby poprzez RTG klatki piersiowej) podczas badania przesiewowego. Jeśli wynik testu IGRA był nieokreślony podczas badań przesiewowych, możliwe było wykonanie 1 powtórnego testu w okresie badań przesiewowych. Jeśli wynik powtórnego testu IGRA był ponownie nieokreślony, chory był wykluczony z badania. Jeśli wynik powtórnego testu IGRA był ujemny, chory mógł zostać włączony do badania. Chory, u którego w przeszłości rozpoznano utajoną gruźlicę, nie mógł zostać włączony do badania pomimo wystarczającej dokumentacji, świadczącej o odpowiedniej profilaktyce.

Badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)		
<b>WZJG:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowane doodbytniczo leki zawierające kortykosteroidy lub 5-ASA w leczeniu WZJG ≤2 tygodnie przed badaniem przesiewowym w wywiadzie;</li> </ul>		
<b>ChLC:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne przetoki jelitowo-pęcherzowe, jelitowo-otrzewnowe, jelitowo-skinne i jelitowo-pochwowe ≤6 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku w wywiadzie<sup>38</sup>;</li> <li>&gt;3 zabiegi resekcji jelita cienkiego przed pierwszym podaniem badanego leku w wywiadzie.</li> </ul>		
Dane demograficzne (wszyscy zrandomizowani chorzy)		
Parametr	Grupa badana (INF s.c.)	Grupa kontrolna (INF i.v.)
Liczba chorych	66	65
Mężczyźni, n (%)	36 (54,5)	35 (53,8)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	33,0 (18; 69)	36,0 (18; 70)
Rasa, n (%)	Azjatycka	3 (4,5)
	Biała	62 (93,9)
	Inna	1 (1,5)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie /latynowskie	3 (4,5)
	Inne niż hiszpańskie/latynowskie	62 (93,9)
	Nieznane	1 (1,5)
Wzrost, mediana (zakres) [cm]	170,0 (144,0; 187,0)	171,0 (157,0; 198,0)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	66,1 (45,2; 117,0)	69,0 (43,2; 116,2)
BMI, mediana (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]	23,57 (16,4; 39,94)	23,63 (15,31; 38,28)
Czas od rozpoznania NChZJ, mediana (zakres) [lata]	5,7 (6,01)	5,85 (6,29)
CRP, średnia (SD) [mg/dl]	0,81 (1,44)	0,98 (1,67)/N=64
FC, średnia (SD) [µg/dl]	2 094,2 (4 114,17)	2 605,2 (8 757,77)/N=64
Całkowity wynik w skali Mayo (WZJG), średnia (SD)	7,9 (1,6)/N=38	8,2 (1,66)/N=39
Częściowy wynik w skali Mayo (WZJG), średnia (SD)	5,4 (1,31)/N=38	5,9 (1,21)/N=39
Skala CDAI (ChLC), średnia (SD)	296,38 (59,21)/N=28	294,75 (59,9)/N=25
Skala SES-CD, średnia (SD)	10,86 (8,28)/N=28	8,06 (5,82)/N=25
Skala SIBDQ, średnia (SD)	WZJG	38,1 (9,91)/N=38
	ChLC	37,1 (12,73)/N=28
Równoczesne stosowanie kortykosteroidów we wskazaniu WZJG/ChLC, n (%) <sup>*</sup>	22 (33,3)	25 (38,5)

<sup>38</sup> dozwolone były przetoki jelitowo-jelitowe bez klinicznie istotnych objawów (w opinii badacza) oraz przetoki odbytu bez problemów z drenażem

Badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)			
Leczenie za pomocą 6-MP, AZA, MTX, n (%)	Stosowane	29 (43,9)	29 (44,6)
	Niestosowane	37 (56,1)	36 (55,4)
Rozpoznanie, n (%)	WZJG	38 (57,6)	40 (61,5)
	ChLC	28 (42,4)	25 (38,5)
Odpowiedź kliniczna w 6. tyg., n (%)**	Obecna odpowiedź	49 (74,2)	52 (80,0)
	Brak odpowiedzi	17 (25,8)	13 (20,0)
Masa ciała w 6. tyg., n (%)	<80 kg	48 (72,7)	45 (69,2)
	≥80 kg	18 (27,3)	20 (30,8)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> INF podawany podskórnie za pomocą ampułko-strzykawki w dawce 120 mg. Chorzy o masie ciała &lt;80 kg w 6. tyg. otrzymywali 120 mg INF s.c. co 2 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu; Chorzy o masie ciała ≥80 kg otrzymywali 240 mg INF s.c. co 2 tygodnie w 2 wstrzyknięciach. W przypadku chorych otrzymujących INF s.c. 120 mg co 2 tygodnie, od 30. tygodnia zezwolono na zwiększenie dawki do INF s.c. 240 mg co 2 tygodnie, jeśli utracono początkową odpowiedź na leczenie<sup>39</sup>. INF s.c. był podawany przez pracownika ochrony zdrowia podczas każdej wizyty w ośrodku badawczym lub mógł być podawany samodzielnie od 8. tygodnia obserwacji, po odpowiednim przeszkoleniu.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> 30 do 60 minut przed podaniem INF i.v. lub s.c. chorzy mogli otrzymać premedykację, w tym lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol, według uznania badacza. Leki immunomodulujące były dozwolone, jeśli przyjmowano stałe dawki przez ≥8 tygodni (tiopuryny) lub ≥6 tygodni (MTX) przed pierwszym podaniem badanego leku i utrzymywano je przez cały okres badania.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> INF podawany we wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg przez 2 godziny (+/-15 min.) Q8W. Chorzy &lt;80 kg w 30. tyg. otrzymywali 120 mg INF s.c. co 2 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie INF w surowicy przed podaniem dawki leku w 22 tyg. (C<sub>trough</sub>) – populacja ChLC i WZJG;</li> <li>• odpowiedź kliniczna według skali CDAI (CDAI-70, CDAI-100) – populacja ChLC;</li> <li>• odpowiedź kliniczna według skali Mayo (częściowa i całkowita skala Mayo) – populacja WZJG;</li> <li>• remisja kliniczna według skali CDAI (CDAI&lt;150) – populacja ChLC;</li> <li>• remisja kliniczna według skali Mayo (częściowa i całkowita skala Mayo) – populacja WZJG;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej według podskali endoskopowej Mayo – populacja WZJG;</li> <li>• remisja endoskopowa według wyniku SES-CD – populacja ChLC;</li> <li>• odpowiedź endoskopowa według wyniku SES-CD – populacja ChLC;</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz SIBDQ) – populacja ChLC i WZJG;</li> <li>• biomarkery stanu zapalnego (stężenie CRP, kalprotektyna w kale) – populacja ChLC i WZJG;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p>			

<sup>39</sup> w przypadku WZJG utratę odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako konieczność rozpoczęcia nowego leczenia WZJG lub zwiększenie o ≥1 punkt najniższego wyniku w podskali krwawienia z odbytu przy rzeczywistej wartości >1 punktu, ze wzrostem o ≥2 punkty w stosunku do najniższej częściowej punktacji w skali Mayo, z rzeczywistą wartością ≥4 punktów, lub wzrostem o ≥1 punkt w stosunku do najniższej punktacji w podskali endoskopowej przy rzeczywistej wartości >1 punktu. W przypadku ChLC utratę odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako konieczność rozpoczęcia nowego leczenia aktywnej postaci ChLC lub wzrost o ≥70 punktów w stosunku do najniższego wyniku CDAI z całkowitym wynikiem ≥220.

**Badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)**

- punkty końcowe dotyczące immunogenności;
- punkty końcowe farmakokinetyczne, inne niż pierwszorzędowy punkt końcowy.

\* ocenę przeprowadzono dla populacji bezpieczeństwa

\*\* ocena na podstawie częściowej skali Mayo ( $\geq 2$ -punktowe zmniejszenie częściowej punktacji Mayo z towarzyszącym  $\geq 1$ -punktowym zmniejszeniem podskali krwawienia z odbytu lub bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu wynoszącej 0 lub 1) u chorych na WZJG oraz CDAI-70 ( $\geq 70$ -punktowe zmniejszenie wyniku CDAI) dla chorych na ChLC



## 7.7.2. Badanie Westhovens 2021

Badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)
METODYKA
<p><b>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane z grupami równoległymi, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza I/III</b></p> <p><b>Badanie składało się z dwóch części: część pierwsza badania dotyczyła fazy nasycenia (ang. <i>dose-loading</i>), w części drugiej testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> dla porównania INF s.c. i INF i.v.</b></p> <p><b>Identyfikator badania:</b> NCT03147248;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, w chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy stosującej INF s.c. lub INF i.v. Chorych stratyfikowano według kraju, stężenia CRP w 2. tygodniu (<math>\leq 0,6</math> vs <math>&gt; 0,6</math> mg/dl) i masy ciała w 6. tygodniu (<math>\leq 100</math> kg vs <math>&gt; 100</math> kg). Zastosowano randomizację blokową. Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak, podano informację, iż w celu utrzymania zaślepienia do 30. tyg. leczenia chorym podawano podwójnie pozorowane placebo: chorzy w pierwszej grupie otrzymywali INF s.c. Q2W + PLC i.v. co 8 tygodni, chorzy w drugiej grupie otrzymywali INF i.v. co 8 tygodni + PLC s.c. Q2W do 30. tyg. badania, po którym wszyscy chorzy otrzymywali INF s.c. Q2W. Zespół badawczy, badacze i chorzy byli zaślepieni przed przypisaniem do leczenia do czasu ukończenia badania przez wszystkich chorych i zamknięcia bazy danych. Aby umożliwić ocenę danych w 30. tyg., badanie było częściowo otwarte dla wcześniej zdefiniowanego niez zaślepionego zespołu badawczego;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, łącznie z badania utracono 57 (16,6%) chorych spośród 343, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w grupie INF s.c. utracono 26 (15,6%) chorych spośród 167 chorych, w tym: 12 (7,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (3,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,8%) z powodów innych niż wymienione, po 2 (1,2%) z powodu znaczącego naruszenia protokołu badania i utraty z okresu obserwacji, 1 (0,6%) z powodu ciąży;</li> <li>○ w grupie INF i.v. utracono 31 (17,6%) chorych spośród 176 chorych, w tym 11 (6,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (5,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (2,8%) z powodów innych niż wymienione, 4 (2,3%) z powodu zgonu oraz 2 (1,1%) z powodu progresji choroby.</li> </ul> <p><b>Wyniki dla populacji ITT<sup>40</sup>:</b> analizy skuteczności przeprowadzono w populacji <i>all-randomized</i>, która obejmowała zrandomizowanych w 6. tygodniu chorych, natomiast analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną (częściową lub pełną) dawkę badanego leku w 6. tygodniu lub później;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Celltrion, Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 76 ośrodków w 12 krajach;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> ogółem 54 tygodnie, w tym 6 tygodni faza indukcji oraz od 6. do 54. tygodnia okres leczenia podtrzymującego. Ocenę użyteczności (ang. <i>usability assesment</i>) przeprowadzono w tygodniu 64;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> oszacowano, że w celu wykazania nie mniejszej skuteczności INF s.c. w porównaniu do INF i.v., potrzebna wielkość próby wynosi 174 chorych (87 chorych na ramię), przy mocy testu 80% uwzględniając jednostronny CI wynoszący 97,5% dla różnicy w średniej zmianie DAS-28-CRP w 22. tyg. względem wartości początkowej (tzn. pierwszorzędowy punkt końcowy), jednostronnego poziomu alfa wynoszącego 2,5% i odchylenia standardowego na poziomie 1,4;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>non-inferiority</i>, założony margines <i>non-inferiority</i> wynoszący -0,6.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-75 r.ż.;</li> </ul>

<sup>40</sup> analizy dla populacji ITT (zawierającej wszystkich chorych włączonych do badania) przeprowadzono w części 1. badania

### Badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)

- rozpoznanie RZS zgodnie z kryteriami klasyfikacji ACR/EULAR z 2010 r.  $\geq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0);
- aktywna choroba zdefiniowana jako obecność sześciu lub więcej obrzękniętych stawów (z 28 ocenianych), sześciu lub więcej tkliwych stawów (z 28 ocenianych) oraz stężenie CRP w surowicy  $>0,6$  mg/dl w badaniu przesiewowym. Możliwe było ponowne, jednorazowe określenie stężenia CRP w przypadku, w którym stężenie CRP ocenione w badaniu przesiewowym nie było spójne z aktywnością RZS zgodnie z oceną badacza lub ostatnim badaniem;
- stosowanie MTX podawanego doustnie lub dojelitowo przez okres  $\geq 3$  miesięcy w dawce 12,5-25 mg/tydzień (10-25 mg/tydzień w Republice Korei). Chorzy musieli przyjmować MTX w stabilnej dawce 12,5-25 mg/tydzień (10-25 mg/tydzień w Republice Korei) przez  $\geq 4$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0);
- zachowana odpowiednia czynność nerek i wątroby podczas badania przesiewowego, określona przez następujące parametry:
  - kreatynina w surowicy  $<1,5 \times$  GGN lub szacowany klirens kreatyniny  $>50$  ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta);
  - AIAT w surowicy  $<2,5 \times$  GGN;
  - AspAT w surowicy  $<2,5 \times$  GGN;
  - bilirubina całkowita w surowicy  $<2 \times$  GGN;
- następujące wyniki laboratoryjnych badań hematologicznych podczas badań przesiewowych:
  - hemoglobina  $\geq 8,5$  g/dl ( $\geq 85$  g/l lub  $5,28$  mmol/l);
  - liczba białych krwinek  $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ );
  - liczba neutrofilii  $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ );
  - liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ );
- zrozumienie przez chorego pełnego charakteru i celu badania, w tym możliwych ryzyk i zdarzeń niepożądanych, umiejętność współpracy z badaczem, rozumienia ustnych i/lub pisemnych instrukcji oraz przestrzegania protokołu;
- stosowanie jednej z następujących metod antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn w okresie rozrodczym w trakcie badania i przez 6 miesięcy po odstawieniu badanego leku (z wyłączeniem kobiet, które nie są w wieku rozrodczym i mężczyzn, którzy zostali wysterylizowani):
  - barierowe środki antykoncepcyjne (prezerwatywa dla mężczyzn, prezerwatywa dla kobiet lub diafragma z żelem plemnikobójczym);
  - hormonalne środki antykoncepcyjne (implanty, zastrzyki, złożone doustne środki antykoncepcyjne, plastry przezskórne lub pierścienie antykoncepcyjne);
  - wkładki wewnątrzmaciczne<sup>41</sup>.

#### Kryteria wykluczenia:

- stosowanie leku biologicznego w leczeniu RZS i/lub inhibitora TNF w leczeniu innej choroby w wywiadzie;
- alergia na którąkolwiek substancję pomocniczą INF lub białko mysie i/lub ludzkie lub nadwrażliwość na produkty immunoglobulinowe;
- obecność lub przebyte w przeszłości:
  - zakażenie wirusem HCV, HIV-1 lub -2 lub aktualne zakażenie wirusem HBV;
  - ostre zakażenie wymagające doustnego podania antybiotyków w czasie 2 tygodni lub pozajelitowego podania antybiotyków w okresie 4 tygodni poprzedzających pierwsze podanie leku (dzień 0);
  - inne ciężkie zakażenie powstałe w okresie 6 miesięcy poprzedzających pierwsze podanie leku (dzień 0);
  - nawracający półpasiec lub inne przewlekłe lub nawracające zakażenie w okresie 6 tygodni poprzedzających pierwsze podanie leku (dzień 0);
  - przebyte lub trwające zakażenia ziarniniakowe lub inne ciężkie lub przewlekłe zakażenia (takie jak posocznica, ropień lub zakażenia oportunistyczne lub inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak

<sup>41</sup> chorzy płci męskiej i żeńskiej oraz ich partnerzy, którzy zostali poddani sterylizacji chirurgicznej  $<6$  miesięcy przed datą wyrażenia zgody na udział w badaniu, wyrazili zgodę na stosowanie wszelkich medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji. Kobiety w okresie menopauzy, u których ostatnia miesiączka wystąpiła  $>12$  miesięcy przed datą wyrażenia zgody na udział w badaniu, zostały sklasyfikowane jako niebędące w wieku rozrodczym

**Badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)**

histoplazmoza). W przypadku udokumentowanego całkowitego ustąpienie zakażenia możliwa była kwalifikacja do badania;

- obecność co najmniej jednego z następujących stanów medycznych:
  - otyłość (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
  - niekontrolowana cukrzyca, nawet po leczeniu insuliną;
  - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako skurczowe ciśnienie krwi  $\geq 160$  mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi  $\geq 100$  mmHg);
  - inne choroby zapalne lub reumatyczne, w tym między innymi ŁZS, ZZSK, spondyloartropatia, toczeń rumieniowaty układowy, borelioza lub fibromialgia, które mogą utrudniać ocenę działania badanego leku;
  - jakiegokolwiek nowotwór złośliwy w wywiadzie w okresie 5 lat poprzedzających pierwsze podanie leku (dzień 0), z wyjątkiem całkowicie wyciętego i wyleczonego raka płaskonabłonkowego szyjki macicy *in situ*, raka podstawnomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry;
  - chłoniak lub choroba limfoproliferacyjna lub hiperplazja szpiku kostnego w wywiadzie;
  - niewydolność serca klasy III lub IV wg *New York Heart Association*, ciężka niekontrolowana choroba serca (niestabilna dławica piersiowa lub klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG) lub zawał mięśnia sercowego w czasie 6 poprzedzających pierwsze podanie leku (dzień 0);
  - przeszczepienie narządów, w tym przeszczepienie/transplantacja rogówki w wywiadzie;
  - jakiegokolwiek niekontrolowana, klinicznie istotna choroba układu oddechowego (w opinii badacza), w tym między innymi przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, rozstrzenie oskrzeli lub wysięk opłucnowy;
  - wcześniejsze rozpoznanie lub objawy sugerujące zaburzenia demielinizacyjne, w tym stwardnienie rozsiane i zespół Guillaina-Barrégo;
  - ciężka niesprawność fizyczna (niezdolność do wykonywania rutynowych czynności, stan funkcjonalny ACR klasy 4 lub brak możliwości korzystania z leków);
  - stany kliniczne znacząco wpływające na układ nerwowy (tj. stany neuropatyczne lub uszkodzenie układu nerwowego), jeśli może to zakłócać ocenę aktywności choroby przez badacza;
  - wszelkie inne ciężkie ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku, lub które mogą zakłócać interpretację wyników badania;
- otrzymanie lub zaplanowana terapia lekami niedozwolonymi w niniejszym badaniu:
  - jakiegokolwiek leczenia biologicznego stosowanego z powodu RZS;
  - kortykosteroidów dostawowych w okresie 4 tygodni poprzedzających pierwsze podanie leku (dzień 0). Chorzy mogli otrzymywać doustne lub pozajelitowe glikokortykosteroidy ( $\leq 10$  mg dziennie prednizonu/prednizolonu lub równoważne) oraz NLPZ, jeśli otrzymywali stabilną dawkę przez  $\geq 4$  tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0). Ponadto chorzy mogli otrzymywać miejscowe, doustne i okulistyczne preparaty glikokortykosteroidowe o niskiej sile działania, pod warunkiem, że preparaty te były podawane zgodnie z instrukcjami na etykiecie produktu;
  - LMPCh inne niż MTX, w tym hydroksychlorochiny, chlorochiny lub sulfasalazyny, w okresie 4 tygodni poprzedzających pierwsze podanie leku (dzień 0). Chorzy, którzy przestali stosować leflunomid i rozpoczęli stosowanie cholestyraminy (8 g podawane trzy razy dziennie) przez 11 dni, musieli odczekać 4 tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0). Chorzy, którzy przestali stosować leflunomid i u których cholestyramina nie została w pełni usunięta (*washout*), musieli odczekać 12 tygodni od podania ostatniej dawki leflunomidu przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0);
  - leków alkilujących w okresie 12 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0);
  - żywej lub żywej atenuowanej szczepionki podanej w okresie 4 tygodni przed pierwszym przyjęciem badanego leku (dzień 0) oraz zaplanowane zaszczepienie (szczepionką żywą lub atenuowaną) w czasie pierwszego podania badanego leku (dzień 0);
  - jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego, w tym operacji kości lub stawów lub synowektomii (w tym fuzja lub wymiana stawu) w okresie 12 tygodni poprzedzających pierwsze podanie leku (dzień 0) lub planowanego w okresie 6 miesięcy po pierwszym podaniu badanego leku;
- nadużywanie alkoholu lub narkotyków – obecne lub w wywiadzie;
- leczenie jakimkolwiek innym badaniem urządzeniem lub produktem medycznym w czasie 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0) lub pięciu okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich był dłuższy;
- ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę lub planowane karmienie piersią w okresie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki badanego leku;
- gruźlica – trwająca lub w wywiadzie. Do badania można było zakwalifikować chorych z udokumentowanym ustąpieniem gruźlicy;

### Badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)

- narażenie na kontakt z osobą z aktywną gruźlicą (członek rodziny pierwszego stopnia lub współpracownik);
- nieokreślony wynik testu IGRA lub rozpoznanie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy (zdefiniowane jako dodatni wynik testu IGRA z brakiem rozpoznania choroby poprzez RTG klatki piersiowej) podczas badania przesiewowego. Do badania mógł zostać włączony chory, u którego w przeszłości rozpoznano gruźlicę utajoną, a chory posiadał wystarczającą dokumentację dotyczącą profilaktyki. Jeśli wynik testu IGRA był nieokreślony podczas badań przesiewowych, możliwe było wykonanie 1 powtórnego testu w okresie badań przesiewowych. Jeśli wynik powtórnego testu IGRA był ponownie nieokreślony, chory był wykluczony z badania. Jeśli wynik powtórnego testu IGRA był ujemny, chory mógł zostać włączony do badania. Do badania mógł zostać włączony chory z potwierdzoną w trakcie badań przesiewowych gruźlicą utajoną, który otrzymał co najmniej pierwsze 30 dni leczenia przeciwgruźliczego specyficznego dla danego kraju i który miał zamiar ukończyć cały cykl tego leczenia, z wyjątkiem chorych na Łotwie;
- przeciwwskazania do udziału w badaniu w ocenie badacza.

#### Dane demograficzne

Parametr		INF s.c.	INF i.v.
Liczba chorych		167	176
Wiek, średnia (SD) [lata]		50,9 (12,17)	51,9 (12,42)
Mężczyźni, n (%)		37 (22,2)	37 (21,0)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		164,73 (9,20)	164,33 (9,31)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		73,01 (15,13)	72,75 (14,40)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		26,79 (4,42)	26,82 (4,13)
Rasa, n (%)	Biała / Kaukaska	145 (86,8)	151 (85,8)
	Azjatycka / Orientalna	1 (0,6)	2 (1,1)
	Inna	21 (12,6)	23 (13,1)
Czas od rozpoznania RZS, średnia (SD) [lata]		6,82 (7,15)	6,41 (6,39)
Wskaźnik DAS-28-CRP, średnia (SD)		6,01 (0,75)/N=165	5,86 (0,81)/N=174
Wskaźnik DAS-28-OB, średnia (SD)		6,70 (0,79)/N=165	6,56 (0,78)/N=174
Liczba tkliwych stawów (DAS-28), średnia (SD)		16,1 (5,33)/N=165	14,8 (5,55)/N=174
Liczba obrzękniętych stawów (DAS-28), średnia (SD)		12,4 (4,42)/N=165	11,0 (4,32)/N=174
Wynik kwestionariusza HAQ, średnia (SD)		1,58 (0,53)/N=165	1,58 (0,60)/N=174
Wynik CDAI, średnia (SD)		42,53 (10,09)/N=165	39,59 (10,08)/N=174
Wynik SDAI, średnia (SD)		44,36 (10,65)/N=165	41,86 (11,12)/N=174
Nasilenie bólu oceniane przez chorego w skali VAS, średnia (SD)		69,09 (17,43)/N=165	68,57 (17,85)/N=174
Ogólna aktywność choroby oceniana przez chorego w skali VAS, średnia (SD)		70,36 (15,80)/N=165	69,16 (17,40)/N=174
Ogólna aktywność choroby oceniana przez badacza w skali VAS, średnia (SD)		70,22 (13,95)/N=165	68,80 (15,26)/N=174
Stężenie OB, średnia (SD) [mm/godz.]		41,8 (19,26)/N=165	44,5 (23,61)/N=174
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		1,84 (2,39)/N=165	2,24 (3,53)/N=174
Dawka MTX w momencie pierwszego podania leku, średnia (SD) [mg/tydzień]		17,01 (3,99)/N=168	17,40 (3,98)/N=175
Dawka MTX w momencie pierwszego podania leku w fazie podtrzymującej, średnia (SD) [mg/tydzień]		16,98 (3,98)/N=168	17,40 (3,98)/N=175

Badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)			
Masa ciała w 6. tyg., n (%) [kg]	>100	7 (4,2)	10 (5,7)
	≤100	160 (95,8)	166 (94,3)
Stężenie CRP w 2. tyg., n (%) [mg/dl]	>0,6	34 (20,4)	47 (26,7)
	≤0,6	133 (79,6)	129 (73,3)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> W tygodniu 6. chorzy, którzy otrzymali dwie dawki INF i.v., u których nie wystąpiły obawy związane z bezpieczeństwem (w ocenie badacza) zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego (od 6. do 54. tyg.) INF s.c. (120 mg infliksymab podskórnie co 2 tygodnie podawany za pomocą ampułkostrzykawki 1 ml wraz z dożylnym placebo podawanym do 30. tygodnia – od tego momentu chorzy z obydwu grup otrzymywali INF s.c.).</p> <p>Na potrzeby analizy użyteczności, od 46. do 54 tygodnia badania, a następnie w tygodniach 46-54 chorzy w Bułgarii, Polsce i Rosji otrzymywali INF s.c. co dwa tygodnie za pomocą automatycznego wstrzykiwacza.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> W tygodniu 6. chorzy, którzy otrzymali dwie dawki INF i.v., u których nie wystąpiły obawy związane z bezpieczeństwem (w ocenie badacza) zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego (od 6. do 30. tyg.) INF i.v. (3 mg/kg infliksymab dożylnie co 8 tygodni wraz z podskórnym placebo).</p> <p>Podwójnie pozorowane leczenie PLC było podawane w celu utrzymania zaślepienia do tygodnia 30, po czym chorzy otrzymujący INF i.v. rozpoczęli stosowanie INF s.c. (120 mg podskórnie podawane co 2 tygodnie za pomocą ampułkostrzykawki 1 ml) do 54. tygodnia badania.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali MTX (12,5–25 mg/tydzień lub 10–25 mg/tydzień w Republice Korei, drogą doustną lub pozajelitową) i kwas foliowy (5 mg/tydzień, drogą doustną) przez cały czas trwania badania.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22 tyg. względem wartości początkowych;</li> <li>• średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP i DAS 28-OB względem wartości początkowych;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg EULAR-CRP i EULAR-OB;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg ACR20, ACR50 oraz ACR70;</li> <li>• łączony wynik ACR (ang. hybrid ACR);</li> <li>• ocena wg CDAI i SDAI;</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz HAQ i SF-36);</li> <li>• średnia zmiana stężenia CRP i RF względem wartości początkowych;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• farmakokinetyczne punkty końcowe (średnia zmiana stężenia INF w surowicy względem wartości początkowych, stężenie C<sub>trough</sub> INF w surowicy);</li> <li>• średnia zmiana stężenia anty-CCP i OB względem wartości początkowych;</li> <li>• punkty końcowe dot. użyteczności;</li> <li>• punkty końcowe dot. immunogenności.</li> </ul>			

## 7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 78.

### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>AlAmeel 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	AlAmeel T., AlMutairdi A., Al-Bawardy B. i in., Emerging Therapies for Ulcerative Colitis: Updates from Recent Clinical Trials, Clin Exp Gastroenterol. 2023, 16:147-167
<i>Bae 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczba chorych ogółem niezgodna ze schematem PICOS (<50 chorych)	Bae J.H., Park J.B., Baek J.E. i in., Effectiveness of Switching to Subcutaneous Infliximab in Ulcerative Colitis Patients Experiencing Intravenous Infliximab Failure., Gut Liver. 2024 Jul 15, 18(4): 667-676
<i>Borthorel 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych dawek INF i.v. oraz 62% chorych w grupie było na standardowym leczeniu INF i.v.	Bothorel L., Laharie D., Poullenot F. i in., Persistence of subcutaneous versus intravenous infliximab in a real-life cohort: A propensity-score matched comparative analysis, Dig Liver Dis. 2025 Jan, 57(1): 325-332
<i>Buisson 2023a</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki <i>post hoc</i> do badania REMSWITCH, dla subpopulacji chorych z otyłością	Buisson A., Nachury M., Pereira B. i in., Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab is Safe and Feasible in Patients With Inflammatory Bowel Disease Suffering From Obesity: A Post Hoc Analysis of the REMSWITCH Study, Clin Gastroenterol Hepatol. 2023, 4:S1542-3565(23)00766-8
<i>Burdge 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawione łącznie dla infliksymabu s.c. i vedolizumabu s.c.	Burdge G., Hardman A., Carbery I. i in., Uptake of a Switching Program for Patients Receiving Intravenous Infliximab and Vedolizumab to Subcutaneous Preparations, J Clin Med. 2022, 11(19):5669
<i>Calafat 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki odsetek chorych stosował INF i.v. w dawce 5 mg/kg Q8W lub 10 mg/kg Q8W	Calafat M., Torres P., Tosca-Cuquerella J. i in., Clinical and treatment outcomes of a second subcutaneous or intravenous anti-TNF in patients with ulcerative colitis treated with two consecutive anti-TNF agents: data from the ENEIDA registry, Therap Adv Gastroenterol. 2024, 17:17562848231221713
<i>Cerna 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczba chorych ogółem niezgodna ze schematem PICOS (<50 chorych) oraz brak punktów końcowych dot. oceny skuteczności / bezpieczeństwa INF s.c.	Cerna K., Duricova D., Lukas M. i in., Subcutaneous Infliximab in Refractory Crohn's Disease Patients: A Possible Biobetter?, Crohns Colitis 360 2023, 5(4):otad040
<i>Chilton 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla leczenia inhibitorami TNF	Chilton F., Collett R.A., Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis, Musculoskeletal Care 2008, 6(1):1-14

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Combe 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza dwóch badań (ang. <i>pooled</i> )	Combe B., Allanore Y., Alten R. i in., Comparative efficacy of subcutaneous (CT-P13) and intravenous infliximab in adult patients with rheumatoid arthritis: a network meta-regression of individual patient data from two randomised trials, <i>Arthritis Res Ther.</i> 2021, 23(1):119
<i>Constantin 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc z badania <i>Westhovens 2021</i> . Brak dodatkowych danych względem publikacji <i>Westhovens 2021</i>	Constantin A., Caporali R., Edwards C.J. i in., Efficacy of subcutaneous vs intravenous infliximab in rheumatoid arthritis: a post-hoc analysis of a randomized phase III trial, <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2023, 62(8):2838-2844
<i>D'Haens 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc z badania <i>Schreiber 2021</i> . Brak dodatkowych danych względem publikacji <i>Schreiber 2021</i>	D'Haens G., Reinisch W., Schreiber S. i in., Subcutaneous Infliximab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunosuppressants in Inflammatory Bowel Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomised Clinical Trial., <i>Clin Drug Investig</i> 2023, 43(4):277-288
<i>Ferreira 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczba chorych ogółem niezgodna ze schematem PICOS (<50 chorych)	Ferreira A.I., Lima Capela T., Arieira C. i in., Subcutaneous versus intravenous infliximab therapy - a real-world study: toward higher drug concentrations., <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2024 Nov 1, 36(11): 1314-1318
<i>Ferreira 2024a</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczba chorych ogółem niezgodna ze schematem PICOS (<50 chorych)	Ferreira M.J.T.M., Silva A., Lópes S. i in., From Intravenous to Subcutaneous Infliximab: the Same but Different? Real-World Evidence from a Tertiary Center, <i>Acta Gastroenterologica Latinoamericana</i> 2024, 54(1): 56-64
<i>Franck 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych dawek INF i.v.	Franck B., Tron C., Verdier M.C. i in., One Concentration Does Not Fit All: It is Time to Personalize the Therapeutic Range of Infliximab in Crohn Disease, <i>Ther Drug Monit.</i> 2024 Nov 27: 1-9
<i>Gojdičova 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla INF i.v. w standardowej dawce przedstawiono tylko dla: kalprotektyny oraz neutralizacji przeciwciał. Przedstawione wyniki nie wnoszą nic nowego względem dotychczasowych wyników oraz 65,4% chorych w grupie było na standardowym leczeniu INF i.v.	Gojdičova A., Šturdík I., Tóth J. i in., Efficacy and safety of switching from intravenous to subcutaneous CTP-13 treatment in IBD patients – a one-year retrospective study from large Slovak, <i>Gastroenterologie a Hepatologie</i> 2024, 78(1): 31-36
<i>Harno-Tasihin 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych dawek INF i.v.	Harno-Tasihin J., Siregar L., Paajanen M. i in., Switching from intravenous to subcutaneous infliximab and vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease: impact on trough levels, day hospital visits,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			and medical expenses, Scand J Gastroenterol. 2023:1-8
<i>Hong 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla wszystkich schematów dawkowania INF i.v.	Hong S.N., Song J.H., Kim S.J. i in., One-Year Clinical Outcomes of Subcutaneous Infliximab Maintenance Therapy Compared With Intravenous Infliximab Maintenance Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study, Inflamm Bowel Dis. 2023:izad094
<i>Husman 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczba chorych ogółem niezgodna ze schematem PICOS (<50 chorych)	Husman J., Černá K., Matthes K. i in., Subcutaneous infliximab in Crohn's disease patients with previous immunogenic failure of intravenous infliximab., Int J Colorectal Dis. 2024 Sep 25, 39(1): 151
<i>Jeffrey 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla wszystkich schematów dawkowania INF i.v.	Jeffrey A.W., Abu-Rgeef R., Picardo S. i in., Safety and efficacy of transitioning inflammatory bowel disease patients from intravenous to subcutaneous infliximab: a single-center real-world experience, Ann Gastroenterol. 2023, 36(5):549-554
<i>Lee 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w ramach którego dane dla INF przedstawiono łącznie z innymi lekami z grupy TNF, nie przedstawiono wyników osobno dla INF – w przypadku danych, gdzie był taki podział, nie przedstawiono danych dla INF s.c.	Lee S.H., Kim Y.G., Lee S.G. i in., Treatment pattern, satisfaction, and productivity loss of patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor inhibitors in Korea: A multicenter cross-sectional observational study, Int J Rheum Dis. 2022, 25(5):523-531
<i>Lee 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczba chorych ogółem niezgodna ze schematem PICOS (<50 chorych)	Lee B., Kim M., Kim E.R. i in., Effectiveness of switching to subcutaneous infliximab in inflammatory bowel disease patients with inadequate biochemical response during intravenous administration, Sci Rep. 2024 Oct 17, 14(1): 24347
<i>Little 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak punktów końcowych dot. oceny skuteczności / bezpieczeństwa INF s.c.	Little R.D., Ward M.G., Wright E. i in., Therapeutic Drug Monitoring of Subcutaneous Infliximab in Inflammatory Bowel Disease—Understanding Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships in a New Era of Subcutaneous Biologics, J. Clin. Med. 2022, 11, 6173
<i>Little 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora	Little R.D., Ward M.G., Sparrow M.P., Can Subcutaneous Infliximab Replace Dose-Intensified Intravenous Administration in Inflammatory Bowel Disease?, Clin Gastroenterol Hepatol. 2023, 21(9):2430-2431
<i>Liu 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w ramach którego dane dla INF przedstawiono łącznie z innymi lekami z grupy TNF, nie	Liu J., Sylwestrzak G., Ruggieri A.P. i in., Intravenous Versus Subcutaneous Anti-TNF-Alpha Agents for Crohn's Disease: A Comparison of Effectiveness and Safety, J



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawiono wyników osobno dla INF.	Manag Care Spec Pharm. 2015, 21(7):559-66
<i>Maxwell 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Włączono badania dla INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Maxwell L.J., Zochling J., Boonen A. i in., TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis, Cochrane Database Syst Rev. 2015, (4):CD005468
<i>McGoran 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List do wydawcy	McGoran J., Wilson A., McErlain S. i in., Initiation of subcutaneous infliximab (Remsima) therapy for the treatment of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic, Frontline Gastroenterol. 2021, 13(1):89-90
<i>Migliore 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Włączono badania dla INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Migliore A., Gigliucci G., Integlia D., Differences in biologics for treating ankylosing spondylitis: the contribution of network meta-analysis, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021, 25(1):56-64
<i>Moreland 2004</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania	Moreland L., Infliximab in rheumatoid arthritis, Curr Rheumatol Rep. 2004, 6(5):334-5
<i>Nahar 2003</i>	Niewłaściwa interwencja	Włączono badania dla INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Nahar I.K., Shojania K., Marra C.A. i in., Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease, Ann Pharmacother. 2003, 37(9):1256-65
<i>Parigi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Parigi T.L., D'Amico F., Peyrin-Biroulet L. i in., Evolution of infliximab biosimilar in inflammatory bowel disease: from intravenous to subcutaneous CT-P13., Expert Opin Biol Ther. 2021, 21(1):37-
<i>Rahman 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło porównania GOL s.c. vs INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Rahman P., Arendse R., Khraishi M. i in., Long-term effectiveness and safety of infliximab, golimumab and ustekinumab in patients with psoriatic arthritis from a Canadian prospective observational registry, BMJ Open 2020, 10(8):e036245
<i>Rahman 2020_b</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło porównania GOL s.c. vs INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Rahman P., Starr M., Haaland D. i in., Long-term effectiveness and safety of infliximab and golimumab in ankylosing spondylitis patients from a Canadian prospective observational registry, BMC Rheumatol. 2020, 4, 56
<i>Reich 2008</i>	Niewłaściwa interwencja	Włączono badania dla INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Reich K., Sinclair R., Roberts G. i in., Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis., Curr Med Res Opin. 2008, 24(5):1237-54
<i>Remy 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie na różnych dawkach INF i.v. oraz brak punktów końcowych dot. oceny skuteczności / bezpieczeństwa INF s.c.	Remy C., Caron B., Gouynou C. i in., Inflammatory Bowel Disease Patients' Acceptance for Switching from Intravenous Infliximab or Vedolizumab to Subcutaneous Formulation: The Nancy Experience, J Clin Med. 2022, 11(24):7296

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Roblin 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	liczba chorych ogółem niezgodna ze schematem PICOS (<50 chorych) oraz brak punktów końcowych dot. oceny skuteczności / bezpieczeństwa INF s.c.	Roblin X., Veyrard P., Bastide L. i in., Subcutaneous injection of infliximab CT-P13 results in stable drug levels within 14-day treatment cycle in Crohn's disease, <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2022, 56(1):77-83
<i>Roblin 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki w podziale na stężenia INF s.c.	Roblin X., Nancey S., Papamichael K. i in., Higher serum infliximab concentrations following subcutaneous dosing are associated with deep remission in patients with inflammatory bowel disease, <i>J Crohns Colitis</i> 2023;jjad188
<i>Ruysen-Witrand 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Włączono badania dla INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Ruysen-Witrand A., Perry R., Watkins C. i in., Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis., <i>RMD Open</i> 2020, 6(1):e001117
<i>Smith 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla różnych dawek INF i.v.	Smith P.J., Critchley L., Storey D. i in., Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study, <i>J Crohns Colitis</i> 2022, 8;16(9):1436-1446
<i>Smith 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Smith P.J., Fumery M., Leong R. i in., Real-world experience with subcutaneous infliximab: broadening treatment strategies for inflammatory bowel disease, <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2023, 19(9):1143-1156
<i>Song 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Włączono badania dla INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Song Y.N., Zheng P., Efficacy and safety of tumor necrosis factor-α blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials, <i>J Food Drug Anal.</i> 2015, 23(1):1-10
<i>Stidham 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Włączono badania dla INF i.v. niebędącego przedmiotem analizy	Stidham R.W., Lee T.C., Higgins P.D. i in., Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease, <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014, 39(12):1349-62
<i>Westhovens 2006</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie INF niezgodne z <i>Charakterystyką Produktu leczniczego</i>	Westhovens R., Houssiau F., Joly J. i in., A phase I study assessing the safety, clinical response, and pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis, <i>J Rheumatol.</i> 2006, 33(5):847-53

## 7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 79.  
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 80.  
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

**Tabela 81.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 82.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia chorych są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że chorzy byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy chorych (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk chorych, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 83.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)***

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie						
		1	2	3	4	5	6	7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i> )								

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i> ) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
<b>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)*</b> (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i> )								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i> )								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Ocena RoB								
<b>Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. risk of bias due to missing outcome data)</b>								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
<b>Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. risk of bias in measurement of the outcome)</b>								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ							



Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie
		1	2	3	4	5	6	7
	znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i> )								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

\*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

**Tabela 84.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 85.**  
**Wzór tabeli do ekstrakcji danych dichotomicznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

**Tabela 86.**  
**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych**

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

## 7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 87.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak: rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak: rozdział 3.5.1, 7.5, 7.6
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak: rozdziały 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 7.1

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak: rozdział 3.5.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak: rozdział 3.4, 0, 7.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak: rozdział 3.5, 0
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak: rozdziały 7.1, 7.7,
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak: rozdziały 7.1, 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak: rozdziały 7.1, 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak: rozdziały 7.1, 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak: rozdziały 7.1, 7.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak: rozdziały 7.1, 7.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak: rozdziały 7.1, 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak: rozdziały 7.1, 7.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak: rozdziały 3.9 – 3.13, 7.1
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak: rozdział 3.14 i 3.15

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	37
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	41
Tabela 54. Podsumowanie wskaźników oceny bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	63
Tabela 5. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22. tyg. u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	68
Tabela 6. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP i DAS28-OB względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	69
Tabela 7. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP i DAS28-OB względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	69
Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c.....	72
Tabela 9. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.....	72
Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-OB u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c.....	73

---

Tabela 11. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-OB u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.....	73
Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	75
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	76
Tabela 14. Łączony (ang. <i>hybrid ACR</i> ) wynik ACR u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	77
Tabela 15. Łączony (ang. <i>hybrid ACR</i> ) wynik ACR u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	77
Tabela 16. Średnia zmiana w wyniku CDAI względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	78
Tabela 17. Średnia zmiana w wyniku CDAI względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	78
Tabela 18. Średnia zmiana wskaźnika SDAI względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	79
Tabela 19. Średnia zmiana wskaźnika SDAI względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	79
Tabela 20. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	81

---

Tabela 21. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	81
Tabela 22. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	82
Tabela 23. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	82
Tabela 24. Średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	84
Tabela 25. Średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	84
Tabela 26. Średnia zmiana stężenia RF względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	85
Tabela 27. Średnia zmiana stężenia RF względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	85
Tabela 28. Średnie stężenie INF w surowicy ( $C_{\text{trough}}$ ) w 22. tyg. względem wartości początkowych u chorych na WZJG i ChLC – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	88
Tabela 29. Odpowiedź i remisja kliniczna według wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu <i>CT- P13 1.6</i> – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	90
Tabela 30. Odpowiedź i remisja kliniczna według wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu <i>CT- P13 1.6</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	90

---

Tabela 31. Średnia zmiana wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	91
Tabela 32. Średnia zmiana wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	91
Tabela 33 Odpowiedź i remisja kliniczna według całkowitego i częściowego wyniku Mayo u chorych na WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	94
Tabela 34 Odpowiedź i remisja kliniczna według całkowitego i częściowego wyniku Mayo u chorych na WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	94
Tabela 35 Średnia zmiana całkowitego i częściowego wyniku w skali Mayo u chorych na WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	95
Tabela 36 Średnia zmiana całkowitego i częściowego wyniku w skali Mayo u chorych na WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	95
Tabela 37 Wygojenie błony śluzowej u chorych na WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	97
Tabela 38 Wygojenie błony śluzowej u chorych na WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	97
Tabela 39 Remisja endoskopowa u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	98
Tabela 40 Remisja endoskopowa u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	98

---



---

Tabela 41	Odpowiedź endoskopowa u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	99
Tabela 42	Odpowiedź endoskopowa u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	99
Tabela 43	Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SIBDQ w populacji chorych na WZJG/ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF s.c. vs INF i.v. ....	100
Tabela 44	Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SIBDQ w populacji chorych na WZJG/ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> w grupie otrzymującej INF s.c. w ramach podtrzymania oraz w grupie po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c. ....	100
Tabela 45.	Częstość występowania zgonów ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	105
Tabela 46.	Częstość występowania zgonów ogółem w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	105
Tabela 47.	Częstość występowania TEAE ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	107
Tabela 48.	Częstość występowania TEAE ogółem w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	109
Tabela 49.	Częstość występowania AESI ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	111
Tabela 50.	Częstość występowania AESI ogółem w czasie 54 tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	112
Tabela 51.	Częstość występowania najczęstszych TEAE w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	113
Tabela 52.	Częstość występowania zgonów w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	116

---

---

Tabela 53. Częstość występowania TEAE ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na ChLC/WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c.....	118
Tabela 54. Częstość występowania TEAE ogółem w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych z ChLC/WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	119
Tabela 55. Częstość występowania AESI ogółem w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na ChLC/WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c.....	121
Tabela 56. Częstość występowania AESI ogółem w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych z ChLC/WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	122
Tabela 57. Częstość występowania najczęstszych (występujących u $\geq 2\%$ chorych w co najmniej jednej grupie) TEAE w czasie 30. tygodni obserwacji u chorych na ChLC/WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> – porównanie INF i.v. vs INF s.c. ....	124
Tabela 58. Częstość występowania najczęstszych (występujących u $\geq 5\%$ chorych w co najmniej jednej grupie) TEAE w czasie 54. tygodni obserwacji u chorych na ChLC/WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	127
Tabela 59. Zależność pomiędzy wartością $C_{trough}$ INF i odpowiedzią kliniczną w ZZSK, ŁZS i łuszczycy .....	129
Tabela 60. Zestawienie istotnych zagrożeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Remsima® .....	135
Tabela 61. Zestawienie brakujących danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Remsima® w postaci podskórnej.....	138
Tabela 62. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych INF i.v...	150
Tabela 63. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych infliksymabem.....	160
Tabela 64. Tabelaryczne przedstawienie populacji wskazanej do stosowania Remsima® w ChPL vs Program Lekowy we wszystkich wnioskowanych wskazaniach .....	176

---

---

Tabela 65. Charakterystyka badań <i>REMSWITCH</i> oraz <i>REMSWITCH-LT</i> .....	186
Tabela 66. Charakterystyka badania <i>Iborra 2024</i> .....	190
Tabela 67. Charakterystyka badania <i>Huguet 2022</i> .....	193
Tabela 68. Częstość występowania nawrotów klinicznych u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) w badaniu <i>REMSWITCH</i> oraz <i>REMSWITCH-LT</i> .....	198
Tabela 69. Częstość występowania nawrotów klinicznych u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali zintensyfikowaną dawkę INF i.v. (10 mg/kg Q8W) w badaniu <i>REMSWITCH</i> .....	199
Tabela 70. Zmiana stężenia kalprotektyny w kale u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) w badaniu <i>REMSWITCH</i> .....	200
Tabela 71. Zmiana stężenia kalprotektyny w kale u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali zintensyfikowaną dawkę INF i.v. (10 mg/kg Q8W) w badaniu <i>REMSWITCH</i> .....	200
Tabela 72. Stężenie biomarkerów stanu zapalnego u chorych, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) w badaniach <i>Huguet 2022</i> i <i>Iborra 2024</i> .....	201
Tabela 73. Mediana stężenia INF w surowicy ( $C_{\text{trough}}$ ) u chorych, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) w badaniach <i>Huguet 2022</i> i <i>Iborra 2024</i> .....	202
Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	203
Tabela 75. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	204
Tabela 76. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy.....	205
Tabela 77. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	208

---

---

Tabela 78. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	222
Tabela 79. Kryteria Cook.....	227
Tabela 80. Skala AMSTAR 2.....	227
Tabela 81. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	229
Tabela 82. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	229
Tabela 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	229
Tabela 84. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	234
Tabela 85. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	235
Tabela 86. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	235
Tabela 87. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	235

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	31
Rysunek 2. Schemat badania <i>CT-P13 1.6</i> ( <i>Schreiber 2021</i> ).....	35
Rysunek 3. Schemat badania <i>CT-P13 3.5</i> ( <i>Westhovens 2021</i> ).....	36
Rysunek 4. Średni wynik DAS 28-CRP u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	70
Rysunek 5. Średni wynik DAS 28-OB do 54. tyg. względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	71
Rysunek 6. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR-CRP i EULAR-OB u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	74
Rysunek 7. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	76
Rysunek 8. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 względem wartości początkowych u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	83
Rysunek 9. Średnie stężenie CRP u chorych na RZS w badaniu <i>CT-P13 3.5</i> .....	84
Rysunek 10. Średnia zmiana skorygowanego wyniku CDAI u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	92
Rysunek 11. Średnia zmiana częściowego wyniku Mayo u chorych na WZJG do 54. tyg. względem 6. tyg. leczenia w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	96
Rysunek 12. Średnie stężenie CRP u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	102
Rysunek 13. Średnie stężenie CRP u chorych na WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	102
Rysunek 14. Średnie stężenie kalprotektyny w kale u chorych na ChLC w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	103
Rysunek 15. Średnie stężenie kalprotektyny w kale u chorych na WZJG w badaniu <i>CT-P13 1.6</i> .....	103

## 10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
Anderson 2012	Anderson J., Caplan L., Yazdany J. i in., Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice, Arthritis Care Res 2012, 64 (5): 640-647
Azevedo 2015	Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy, Rev Assoc Med Bras 2015, 61 (2) : 126-131
Braun 2007	Braun J., McHugh N., Singh A. i in., Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once weekly and 25 mg twice-weekly, Rheumatology 2007, 46: 999–1004
[REDACTED]	[REDACTED]
Bruce 2003	Bruce B., Fries J.F., The Stanford Health Assessment Questionnaire : Dimensions and Practical Applications, Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1 : 20 : 1-6
CADTH 2018	CADTH, Common drug review, Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz), August 2018, 1-111
CADTH 2021	CADTH Reimbursement Recommendation. Infliximab SC (Remsima SC). Indication: Rheumatoid Arthritis. Recommendation: Reimburse with Conditions. April 2021.
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rem-sima-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rem-sima-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 17.01.2025)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Dougados 2009	Dougados M., Schimidely N., Le Bars M. i in., Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data, Ann Rheum Dis 2009, 68: 484-489
EMA 2017	EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis, 20 March 2015, 1-16
EMA 2018	European Medicines Agency, CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis, 2018
EMA EPAR 2019	European Medicines Agency, Assessment Report on extension(s) of marketing authorisation, Remsima®, EMEA/H/C/002576/X/0062, 2019, 1-150,
EMA EPAR 2020	European Medicines Agency, Extension of indication variation assessment report, Remsima®, EMEA/H/C/002576/II/0082, 2020, 1-157,
EMA RMP 2021	European Medicines Agency, Summary of the risk management plan, 2021, 1-15, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rem-sima-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rem-sima-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> (data dostępu: 29.02.2024 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Emery 2015	Emery P., Kavanaugh A., Bao Y. i in., Comprehensive disease control (CDC): what does achieving CDC mean for patients with rheumatoid arthritis, Ann Rheum Dis. 2015 Dec;74(12):2165-74
FDA 2023	FDA, Highlights Of Prescribing Information Zymfentra®, Revised: 10/2023, 1-55
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 29.02.2024 r.)
Fransen 2005	Fransen J., van Riel P.L.C.M., The Disease Activity Score and the EULAR response criteria, Clin Exp Rheumatol 2005, 23 (39): 93-99
HAS 2020	Haute Autorite De Sante. REMSIMA 120 mg solution for injection in pre-filled syringe with an automatic needle guard and pre-filled pen. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 7 OCTOBER 2020
HAS 2020a	Haute Autorite De Sante. REMSIMA 120 mg solution for injection in pre-filled syringe with automatic needle guard and pre-filled pen .TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 24 JUNE 2020
Higgins 2023	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 19.02.2024)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jura-Pótorak 2011	Jura-Pótorak A., Olczyk K., Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47 (4): 431-438
Kucharski 2012	Kucharski, A. Ocena przydatności skal endoskopowych do określania aktywności choroby u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit. Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2012
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis, Inflammatory Bowel Diseases 2008, 14(12):1660-1666
Louis 2013	Louis E., Löfberg R., Reinisch W. i in., Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the CARE trial, J. Crohns Colitis 2013, 7, 34–43.
Mak 2018	Mak W. Y., Buisson A., Andersen M. J. i in., Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis. Digestive diseases and sciences 2018, 63, 1294-1301.
Naegeli 2021	Naegeli A. N., Hunter T., Dong Y. i in., Full, partial, and modified permutations of the Mayo score: characterizing clinical and patient-reported outcomes in ulcerative colitis patients, Crohn's & Colitis 360 2021, 3(1), otab007
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
PBAC 2021	Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting. INFLIXIMAB, Injection 120 mg in 1 mL pre-filled syringe, Injection 120 mg in 1 mL pre-filled pen, Remsima®, Celltrion Healthcare Australia Pty Ltd.
Pepys 2003	Pepys M.B., Hirschfield G.M., C-reactive protein: a critical update, The Journal of Clinical Investigation 2003, 111(12): 1805–12

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PRISMA	Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <i>BMJ</i> 2021;372:n71
Ricciuto 2019	Ricciuto A., Griffiths A. M., Clinical value of fecal calprotectin. <i>Critical reviews in clinical laboratory sciences</i> 2019, 56(5), 307-320.
RoB2	Higgins J., Savović J., Page M., Sterne J., Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET), Version of 22 August 2019, 1-24d
Rocha 2019	Rocha S. D. B., Baldo D. C., Andrade, L. E. C., Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis, <i>Advances in Rheumatology</i> 2019, 59.
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sandborn 2002	Sandborn W., Feagan B., Hanauer S. i in., A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease, <i>Gastroenterology</i> 2002, 122: 512-530
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Stasik 2008	Stasik Z., Skotnicki P., Nowak-Sadzikowska J. i in., Białko C-reaktywne u chorych na nowotwory złośliwe, <i>Nowotwory. Journal of Oncology</i> 2008, 58(5), 441-441.
Turner 2021	Turner D., Ricciuto A., Lewis A. i in., STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD, <i>Gastroenterology</i> 2021, 160(5), 1570-1583.
Tylka 2009	Tylka J, Piotrowicz R., Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. <i>Kardiologia Polska</i> 2009, 67: 1166-1169
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ward 2015	Ward M.M., Guthrie L.C., Alba M.I., Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity, <i>Ann Rheum Dis</i> 2015, 74: 1691–1696
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Zilberman 2006	Zilberman L., Maharshak N., Arbel Y. i in., Correlated expression of high-sensitivity C-reactive protein in relation to disease activity in inflammatory bowel disease: lack of differences between Crohn's disease and ulcerative colitis, <i>Digestion</i> 2006, 73(4), 205-209.
<b>Badania włączone do analizy</b>	
Buisson 2023	Buisson A., Nachury M., Reymond M. i in., Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study, <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2023, 21(9):2338-2346.e3



Odwołanie	Opis bibliograficzny
Buisson 2024	Buisson A., Nachury M., Bazoge. i in., Long-term effectiveness and acceptability of switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with inflammatory bowel disease treated with intensified doses: The REMSWITCH-LT study, <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2024, 59(4):526-534
Caporali 2021	Caporali R., Allanore Y., Alten R. i in., Efficacy and safety of subcutaneous infliximab versus adalimumab, etanercept and intravenous infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis, <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2021, 17(1):85-99
Chetwood 2024	Chetwood J.D., Tran Y., Subramanian S. i in., Intravenous Versus Subcutaneous Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>J Crohns Colitis.</i> 2024 Sep 3, 18(9): 1440-1449
Elford 2024	Elford A.T., Heldt R., Kamal S. i in., Systematic review with meta-analysis of the effectiveness of subcutaneous biologics versus intravenous biologics in inflammatory bowel diseases., <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2025 Jan 1, 37(1): 47-54
Huguet 2022	Huguet J.M., García-Lorenzo V., Martí L., i in., Subcutaneous Infliximab [CT-P13], a True Biologic 2.0. Real Clinical Practice Multicentre Study, <i>Biomedicines</i> 2022, 10(9):2130
Iborra 2024	Iborra M., Caballol B., Garrido A. i in., Subcutaneous infliximab cut-off points in patients with inflammatory bowel disease. Data from the ENEIDA registry., <i>J Crohns Colitis.</i> 2024 Aug 22, 1-12
Peyrin-Biroulet 2024	Peyrin-Biroulet L., Bossuyt P., Bettenworth D. i in., Comparative Efficacy of Subcutaneous and Intravenous Infliximab and Vedolizumab for Maintenance Treatment of TNF-naive Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis., <i>Dig Dis Sci.</i> 2024 May, 69(5): 1808-1825
Schreiber 2021	Schreiber S., Ben-Horin S., Leszczyszyn J. i in, Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease., <i>Gastroenterology</i> 2021, 160(7):2340-2353
Westhovens 2021	Westhovens R., Wiland P., Zawadzki M. i in., Efficacy, pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous CT-P13 in rheumatoid arthritis: a randomized phase I/III trial, <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2021, 60(5):2277-2287
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports 2025	European database of suspected adverse drug reaction reports, Remsima®, <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> (data dostępu 08.01.2025 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/remsimas-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/remsimas-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 17.01.2025)
FDA 2023	FDA, Highlights Of Prescribing Information Zymfentra®, Revised: 10/2023, 1-55
WHO UMC 2025	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Remsima®, 2024, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 08.01.2025 r.)