



**Produkt leczniczy Remsima<sup>®</sup> (infliksymb, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)**  
**– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.**

Kraków, wrzesień 2015



**Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

EGIS Polska Sp. z o.o.  
ul. 17 Stycznia 45D  
02-146 Warszawa

**Adres korespondencyjny**

[Redacted address information]

**Osoby zaangażowane w wykonanie analizy klinicznej**

[Redacted names of individuals involved in the clinical analysis]

**Konflikt interesów**

Opracowanie finansowane przez EGIS Polska Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ .....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU .....	10
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	11
STRESZCZENIE.....	13
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	21
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	22
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	23
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	24
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	26
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	27
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	28
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	29
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	30
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	33
3.1. CHARAKTERYSTYKA PROBLEMU ZDROWOTNEGO .....	33
3.2. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ) .....	34
3.3. OMÓWIENIE ANALIZOWANEGO PROBLEMU DECYZYJNEGO W OPARCIU O SCHEMAT PICO .....	44
3.3.1. POPULACJA .....	44
3.3.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	45
3.3.3. INTERWENCJE ALTERNATYWNE – KOMPARATORY (TECHNOLOGIE OPCJONALNE).....	46
3.3.4. EFEKTY ZDROWOTNE .....	47
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	48
4.1. WSTĘP .....	48
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	49
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA .....	51
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO.....	51
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE].....	57
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM PACJENTÓW Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE].....	77
5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PO RESEKCJI JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	81
5.1.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PO RESEKCJI JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	86
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU.....	89

5.2.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	92
5.2.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	97
5.2.3.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PO RESEKCJI JELITA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	97
5.2.4.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PO RESEKCJI JELITA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	99
5.2.5.	METAANALIZY SIECIOWE .....	99
6.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	100
6.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	100
6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	101
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU .....	102
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH .....	103
7.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA .....	123
7.3.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	124
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	126
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	126
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	126
9.	DYSKUSJA .....	132
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	139
11.	WNIOSKI KOŃCOWE .....	142
12.	BIBLIOGRAFIA .....	152
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW,.....	180
14.	ANEKS .....	185
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	185
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	195
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	196
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH .....	206
14.5.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY .....	216
14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE .....	218
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	221
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	232
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD .....	356
14.10.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS .....	359
14.11.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADAANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ .....	360
14.12.	ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE .....	361
14.13.	TABELE POMOCNICZE .....	362

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>6-MOP</b>	6-metoksypsolaren
<b>6-MP</b>	6-merkaptopuryna
<b>8-MOP</b>	8-metoksypsolaren
<b>A1AT</b>	Alfa1- antytrypsyna
<b>AAE</b>	ang. <i>any adverse event</i> ; Jakiegokolwiek zdarzenie nieporządane
<b>ADA</b>	ang. <i>Anti-Drug Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwciałkowe
<b>ADR</b>	ang. <i>adverse drug reaction</i> ; Niepożądane działanie leku
<b>AE</b>	ang. <i>adverse effect</i> ; Zdarzenie niepożądane
<b>AFB</b>	ang. <i>Acid Fast Bacilli</i> ; Test na obecność prątków kwasoopornych
<b>AGA</b>	<i>American Gastroenterological Association</i>
<b>AHRQ</b>	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
<b>AHS</b>	ang. <i>Alberta Health Service</i> ; kanadyjska organizacja wydająca wytyczna praktyki klinicznej
<b>AK</b>	Analiza kliniczna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ANA</b>	ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwjądrowe
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ARR</b>	ang. <i>absolute risk reduction</i> ; Bezwzględne zmniejszenie ryzyka
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ASR</b>	ang. <i>application site reactions</i> ; Reakcje alergiczne w miejscu aplikacji leku
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>BD</b>	ang. <i>Behçet's Disease</i> ; Choroba Behçeta
<b>BDI</b>	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Skala do oceny nasilenia depresji
<b>BMI</b>	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
<b>BSA</b>	ang. <i>Body Surface Area</i> ; Wskaźnik powierzchni ciała
<b>BSC</b>	ang. <i>best supportive care</i> ; Najlepsza opieka podtrzymująca
<b>BSRBR</b>	ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i> ; Rejestr Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAG</b>	ang. <i>Canadian Association of Gastroenterology</i> ; Kanadyjskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
<b>CD</b>	ang. <i>Crohn`s Disease</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Choroba Leśniowskiego i Crohna
<b>CD26/DPPIV</b>	Dipeptydylopeptydaza IV
<b>CAI</b>	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego Crohna
<b>CDSR</b>	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
<b>CHF</b>	ang. <i>Congestive Heart Failure</i> ; Zastoinowa niewydolność krążenia
<b>CHF</b>	ang. <i>Chronic Heart Failure</i> ; Przewlekła niewydolność serca
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>confidence interval</i> ; Przedział ufności
<b>CMV</b>	Cytomegalowirus
<b>CPI</b>	ang. <i>consumer price index</i> ; Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
<b>CR</b>	ang. <i>complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CRD</b>	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
<b>CrI</b>	ang. <i>credible interval</i> ; Przedział wiarygodności
<b>CRP</b>	ang. <i>C Reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne
<b>CRVO</b>	ang. <i>Central Retinal Vein Occlusion</i> ; Okluzja żyły środkowej siatkówki
<b>CU</b>	ang. <i>ulcerative colitis</i> ; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
<b>dPGA</b>	ang. <i>Dynamic Photographic Physician Global Assessment</i> ; Dynamiczna fotograficzna ogólna ocena lekarza
<b>dsDNA</b>	ang. <i>double stranded DNA</i> ; Dwuniciowe DNA
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
<b>ECCO</b>	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> ; Europejska Organizacja ds. Choroby Leśniowskiego i Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
<b>ECCO</b>	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EORTC</b>	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia
<b>ESPGHAN</b>	<i>European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
<b>ESR</b>	ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów, w polskiej nomenklaturze – OB (odczyn Biernackiego)

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>FAFIT-F</b>	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i> ; Skala służąca do funkcjonalnej oceny zmęczenia chorych poddawanych leczeniu przewlekłej choroby
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GRADE</b>	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
<b>GT</b>	Glutamylotrasferaza
<b>Ham-D</b>	ang. <i>Hamilton rating scale for Depression</i> ; Skala do oceny nasilenia depresji
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBI</b>	ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i> ; Wskaźnik Harvey-Bradshaw, służący do oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna
<b>HBV</b>	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B
<b>HC</b>	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
<b>HCV</b>	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HPV</b>	ang. <i>Human Papilloma Virus</i> ; Wirus brodawczaka ludzkiego
<b>HR</b>	ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny
<b>HRQoL</b>	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> ; Jakość życia powiązana z ogólnym zdrowiem
<b>HSCRC</b>	ang. <i>Health Services Cost Review Commission</i> ; Komisja do spraw weryfikacji kosztów usług medycznych
<b>HSTCL</b>	ang. <i>Hepatosplenic T-cell Lymphoma</i> ; Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy
<b>Ht</b>	Hematokryt
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>IBD</b>	ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> ; Nieswoiste zapalenie jelit
<b>IBDQ</b>	ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire</i> ; Kwestionariusz dotyczący nieswoistego zapalenia jelit
<b>IBM</b>	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease</i> ; Nieswoiste zapalenia jelit
<b>IFG</b>	ang. <i>impaired fasting glycaemia</i> ; Nieprawidłowa glikemia na czczo
<b>IFN-α</b>	ang. <i>interferon alpha</i> ; Interferon α
<b>IGD</b>	ang. <i>interstitial granulomatous dermatitis</i> ; Śródmiąższowe ziarniniakowe zapalenie skóry
<b>IGT</b>	ang. <i>impaired glucose tolerance</i> ; Nieprawidłowa tolerancja glukozy
<b>IL-17</b>	Interleukina 17
<b>IL-22</b>	Interleukina 22
<b>IMPACT-III</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia w chorobie Leśniowskiego-Crohna
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IRR</b>	ang. <i>incidence rate ratio</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Współczynnik występowania infekcji
<b>ITT</b>	ang. <i>intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>IVIG</b>	ang. <i>intravenous immunoglobulines</i> ; Wlewy dożyłne immunoglobulin
<b>J-elita</b>	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistym Zapaleniem Jelita
<b>LFT</b>	ang. <i>liver function test</i> ; Badanie czynnościowe wątroby
<b>LOR</b>	ang. <i>loss of response</i> ; Utrata reakcji na leczenie
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>MACE</b>	ang. <i>major adverse cardiac events</i> ; Główne niekorzystne zdarzenia sercowe
<b>MCS</b>	ang. <i>Mental Component Summary</i> ; Ogólna ocena stanu psychicznego
<b>MD</b>	ang. <i>mean difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MTC</b>	ang. <i>mixed treatment comparison</i> ; Metaanaliza sieciowa
<b>MTX</b>	metoreksat
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NB UVB</b>	ang. <i>Narrow Band UVB</i> ; Terapia wąskim spektrum UVB
<b>NCJZ</b>	Nieswoiste choroby zapalne jelit
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NIHR HTA</b>	ang. <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem Ocena Technologii Medycznych
<b>NMA</b>	ang. <i>network meta-analysis</i> ; Metaanaliza sieciowa
<b>NMSC</b>	ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> ; Nieczerniakowy rak skóry
<b>NNH</b>	ang. <i>number needed to harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
<b>NNT</b>	ang. <i>number needed to treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
<b>NO</b>	ang. <i>nitric oxide</i> ; Tlenek azotu
<b>NOS</b>	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceniająca wiarygodność badań obserwacyjnych
<b>NYHA</b>	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Klasyfikacja zaawansowania niewydolności serca według New York Heart Association
<b>OB</b>	Odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów
<b>OR</b>	ang. <i>odds ratio</i> ; Iloraz szans



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>P</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PBMC</b>	ang. <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> ; Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej
<b>PCDAI</b>	ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> ; Pediatriczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
<b>PCR</b>	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reakcja łańcuchowa polimerazy
<b>PCS</b>	ang. <i>Physical Component Summary</i> ; Ogólna ocena stanu fizycznego
<b>PCT</b>	Polichemioterapia
<b>Peto OR</b>	ang. <i>peto odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>PG</b>	ang. <i>Pyoderma Gangrenosum</i> ; Piodermia zgorzelinowa
<b>PGA</b>	ang. <i>Physician Global Assessment</i> ; Ogólna ocena lekarza
<b>PGA</b>	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> ; Ogólna ocena lekarza
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotny, badanie
<b>PML</b>	ang. <i>Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Wielogniskowe leukoencefalopatię
<b>PP/PPA</b>	ang. <i>per protocol analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
<b>PR</b>	ang. <i>partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i metaanaliz
<b>PROMIS</b>	ang. <i>PROMIS Emotional Distress/ Depression</i> ; Skala do oceny nasilenia złego samopoczucia/depresji
<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
<b>PUCAI</b>	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> ; Skala do oceny nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wśród dzieci.
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>RB</b>	ang. <i>relative benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
<b>RD</b>	ang. <i>risk difference</i> ; Różnica ryzyka
<b>RPLS</b>	ang. <i>Reversible Progressive Leukoencephalopathy Syndrome</i> ; Odwracalny progresywny zespół leukoencefalopatii
<b>RR</b>	ang. <i>relative risk</i> ; Ryzyko względne
<b>RTG</b>	Zdjęcie rentgenowskie
<b>SAE</b>	ang. <i>serious adverse event</i> ; Poważne zdarzenie niepożądane

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
<b>SD</b>	ang. <i>standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SpA</b>	ang. <i>Spondyloarthritis</i> ; Spondyloartropatia (zapalenie stawów kręgosłupa)
<b>sPGA</b>	ang. <i>Static Photographic Physician Global Assessment</i> ; Statyczna fotograficzna ogólna ocena lekarza
<b>TAILS</b>	ang. <i>Alpha Antagonist-Induced Lupus-Like Syndrome</i> ; Zespół toczniopodobny wywołany antagonistami TNF- $\alpha$
<b>TNF</b>	ang. <i>Tumour Necrosis Factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WMD</b>	ang. <i>weighted mean difference</i> ; Ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"
<b>WZJG</b>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
<b>WZW</b>	Wirusowe zapalenie wątroby
<b>ZonMw</b>	ang. <i>Netherland Organisation for Health Research and Development</i> ; Holenderska Agencja Oceny Technologii Medycznych

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [536]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 3 randomizowane badania kliniczne, 32 badania o niższej wiarygodności oraz 4 badania RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, 12 badań nieopublikowanych, 31 opracowań wtórnych i 601 publikacji dotyczących dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa infliksymabu. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) jak i względem leczenia podtrzymującego adalimumabem (do 12 miesięcy) było niemożliwe. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania infliksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego w oparciu o wyniki trzech randomizowanych badań klinicznych. Natomiast porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa infliksymabu względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu przeprowadzono w oparciu o wyniki zidentyfikowanego otwartego randomizowanego badania pilotażowego oraz badań o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem.
- II. Efektywność kliniczna infliksymabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu do placebo (porównanie bezpośrednie). **Stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg / kg masy ciała w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się m.in. z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem utrzymania remisji choroby oraz utrzymania odpowiedzi na leczenie jak i z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem nawrotu choroby oraz konieczności hospitalizacji, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie**, a także z uzyskaniem istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większych korzyści w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej. Ponadto infliksymab w porównaniu do placebo charakteryzował się stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa; podczas stosowania leku obserwowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większe ryzyko: występowania rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, występowania miejscowej reakcji na wlew oraz występowania w osoczu krwi przeciwciał antyjądrowych i przeciwciał anty-dsDNA (w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie).
- III. Efektywność kliniczna infliksymabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu do adalimumabu (porównanie bezpośrednie). **Stosowanie infliksymabu w bezpośrednim porównaniu z adalimumabem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych** z wyjątkiem istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większego odsetka pacjentów leczonych infliksymabem, u których wystąpiły komplikacje z gojeniu śluzówki jelita, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy. Ponadto, **infliksymab i adalimumab charakteryzowały się porównywalnym profilem bezpieczeństwa**. Powyższe wnioski potwierdzają wyniki raportowane w przeprowadzonych meta-analizach sieciowych, dla oceny prawdopodobieństwa utrzymania remisji choroby które również wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem.
- IV. Obserwacje z badań o niższej wiarygodności stanowią potwierdzenie wyników uzyskanych w niniejszej analizie, wskazując na skuteczność infliksymabu w analizowanym wskazaniu oraz jego korzystny profil bezpieczeństwa.
- V. Publikacje uwzględnione w **dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa** potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie; terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, jednak ryzyko ich wystąpienia jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ .

- VI. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych wskazują na wyższą skuteczność kliniczną infliksymabu względem placebo oraz porównywalną skuteczność względem adalimumabu stosowanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentów w chorobą Leśniowskiego-Crohna, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.
- VII. Podsumowując, **infliksymab wykazuje większą skuteczność niż placebo i porównywalną skuteczność względem adalimumabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z choroba Leśniowskiego-Crohna, a także charakteryzuje się stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa.**

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w porównaniu do placebo oraz adalimumabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów w chorobą Leśniowskiego-Crohna.

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [534], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [535] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [536],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 3 randomizowane badania kliniczne (opisane w 13 referencjach) w ramach których porównano bezpośrednio infliksymab względem placebo w analizowanym wskazaniu: badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6], badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10], badanie Requerio i wsp. [11]–[13],
- 1 otwarte randomizowane badanie pilotażowe bezpośrednio porównujące infliksymab względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu [14],
- 2 badania o niższej wiarygodności (retrospektywne z grupą kontrolną) porównujące bezpośrednio infliksymab względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu [15], [16],
- 4 badania RCT nie spełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy: [17]–[20],
- 30 badań o niższej wiarygodności: 6 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej: [21]–[26], 2 prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną: [27],[28], 1 badanie pilotażowe: [29],
- 6 retrospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną: [30]–[35], 8 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej: [36]–[43], 4 badania kohortowe: [44]–[47], 3 opisy przypadków: [48]–[50],
- 12 badań nieopublikowanych [51]–[62],
- 601 badań włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [63]–[462],
- 31 opracowań wtórnych: 15 przeglądów systematycznych [463]–[477], 12 przeglądów systematycznych z metaanalizą (opisanych w 13 referencjach) [478]–[490], 4 raporty HTA [491]–[494].

### **Wyniki:**

#### Infliksymab vs placebo – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych oraz żadnych badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanych w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy), u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zidentyfikowano natomiast trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanych w leczeniu podtrzymującym, trwającym powyżej 12 miesięcy (okres obserwacji 54 tygodnie - 13,5 miesiąca), u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna – badanie o akronimie ACCENT I opisane w 6. referencjach pierwotnych [1]–[6], badanie o akronimie ACCENT II opisane w 4. referencjach pierwotnych [7]–[10] oraz badanie Regueiro i wsp. opisane w 3. referencjach pierwotnych [11]–[13]. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla dawki infliksymabu 5 mg/kg, która jest zgodna z zaleceniami przedstawionymi w opisie programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [538] oraz w w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [63].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i w przypadku których doszło do utrzymania remisji choroby** w okresie obserwacji: wynoszącym 30 tygodni, 54 tygodnie oraz 14–54 tygodni [1],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym prawdopodobieństwem:**
  - **utrzymania remisji choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni [3],
  - **utrzymania odpowiedzi na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [1],
  - **uzyskania odpowiedzi na leczenie** (zmniejszenia wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych) w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6 i 10 tygodni [3],
  - **możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [3],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów**, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania i **utrzymali odpowiedź na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów**, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania oraz którzy na początku badania uzyskali wartość wskaźnika CDAI na poziomie co najmniej 220 punktów i **w przypadku których doszło do utrzymania odpowiedzi na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów** którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów**, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7].
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem utraty odpowiedzi na leczenie** w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym nasileniem choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI w populacji pacjentów** którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 6, 10, 14, 22, 30, 38, 46, 54 tygodnie [1],
- **istotnym statystycznie ( $p<0,05$ ) zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [8],
- **istotnym statystycznie ( $p<0,05$ ) zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI względem wartości początkowych**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [7],

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższą jakością życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 22, 30, 38 i 54 tygodnie [1],
- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą w zakresie:**
  - **jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **jakości życia związanej ze stanem zdrowia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stosunków społecznych**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit oraz stanu ogólnoustrojowego**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [7],
- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą jakości życia** mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak:
  - **ocena stanu fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **funkcjonowanie fizyczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
  - **dolegliwości bólowe**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **witalność**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
  - **funkcjonowanie społeczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem konieczności interwencji chirurgicznej**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą hospitalizacji**, w ogólnej populacji pacjentów [3], [10] oraz w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania [10], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia konieczności hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [9],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą dni hospitalizacji w subpopulacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [10],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem hospitalizacji**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą: zabiegów i procedur operacyjnych, szpitalnych zabiegów i procedur hospitalizacyjnych, poważnych zabiegów operacyjnych**, wśród ogólnej populacji pacjentów oraz wśród populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany jakości życia** mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak:
  - **ocena stanu psychicznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **funkcjonowanie fizyczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [5],
  - **ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **witalność**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **funkcjonowanie społeczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **ogólne poczucie zdrowia**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],

- **ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
- **poczucie zdrowia psychicznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - **prawdopodobieństwa utrzymania remisji choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie [3],
  - **prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie** (zmniejszenia wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych) w okresie obserwacji wynoszącym 14, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie [3].
  - **prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie** (definiowanej jako odsetek pacjentów, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a w okresie podtrzymania leczenia stwierdzono u nich redukcję o 50% liczby przetok) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
  - **nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI w populacji pacjentów**, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie [1],
  - **zmiany nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI**, w okresie obserwacji wynoszącym 14 i 54 tygodnie [8],
  - **jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10, 14 i 46 tygodni [1],
  - **zmiany jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stanu emocjonalnego**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **zmiany jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stosunków społecznych**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
  - **jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w okresie obserwacji wynoszącym 14., 30. i 54. tygodnie [8],
  - **wygojenia śluzówki jelita**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3],
  - **liczby hospitalizacji** w populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania [10], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
  - **liczby zabiegów i procedur operacyjnych, szpitalnych zabiegów i procedur hospitalizacyjnych, poważnych zabiegów operacyjnych**, wśród populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10],
  - **liczby dni hospitalizacji w ogólnej populacji pacjentów oraz w subpopulacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [10],
  - **zamknięcia przetok odbytniczo-pochwowych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [8],
  - **prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [8],
  - **powstawania nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi**, wśród pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące, z co najmniej jednym nowym ropniem przetoki jelitowej, w okresie obserwacji wynoszącym 14–30 tygodni, 38–46 tygodni, 54 tygodnie [9],
  - **powstawania nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi**, wśród ogólnej populacji pacjentów, populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [9].



Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa infliksymbabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazała, że stosowanie infliksymbabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1], [3],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia miejscowej reakcji na wlew [1]**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia miejscowej reakcji na wlew w czasie leczenia podtrzymującego [7]**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia w osoczu krwi przeciwciał antyjądrowych oraz przeciwciał anti-dsDNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - **rezygnacji z udziału w badaniu** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
  - **rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
  - **rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3]
  - **ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [1], ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem [1], [7]**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie
  - **ryzyka wystąpienia infekcji wymagających leczenia antybiotykowego [1], [7], poważnych infekcji [1], [7], reakcji na wlew [7], objawów przypominających chorobą posurowiczą [1], zwięźnienia jelit [1], nowotworu [3], niedrożności jelit [3], nowych ropni związanych z przetoką jelitową [7]**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
  - **ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, infekcji, poważnych infekcji, reakcji na wlew**, w subpopulacji kobiet z przetokami odbytniczo-pochwowymi, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [8].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej infliksymbabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita grubego wykazała, że stosowanie infliksymbabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnego nawrotu choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem wystąpienia braku objawów choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą wskaźnika CDAI na  $> 200$  punktów** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono brak owrzodzeń śluzówki jelita** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono  $> 10$  owrzodzeń śluzówki jelita** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą badania endoskopowego na:**
  - **0–1 punktów** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **2–4 punktów** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **0 punktów – brak zmian jelita** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],

- **2 punkty – obecność pięciu lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **4 punkty – obecność rozproszonego zapalenia błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - **odsetka pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą badania endoskopowego na 1 punkt** (obecność pięciu lub mniej zmian aftowych) oraz na 3 punkty (obecność aftowego zapalenia jelita krętego z rozproszonym stanem zapalnym błony śluzowej) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **odsetka pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą wskaźnika CDAI na:  $\leq 150$  punktów,  $>150$  punktów,  $\leq 200$  punktów**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **odsetka pacjentów, u których stwierdzono występowanie 1–10 owrzodzeń śluzówki jelita**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita grubego wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - **rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **ryzyka wystąpienia działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych** takich jak: zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardzieli, guzki płuc, ból brzucha, częściowa niedrożność jelita cienkiego, zapalenie żołądka i jelit, bóle stawów, odmiedniczkowe zapalenie nerek, gorączka, reakcje przypominające toczeń, reakcje na wlew (flushing, pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej), ropnie (jamy brzusznej, odbytu), zaostrzenie choroby Crohna, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **prawdopodobieństwa wystąpienia u jednego pacjenta określonych działań niepożądanych takich jak:** wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, ropień, odmiedniczkowe zapalenie nerek, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, reakcja na wlew, łagodne guzki płuc, niewielka niedrożność jelit, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, kamica nerkowa, reakcja przypominająca toczeń, wrzody żołądka, bóle stawów, bóle brzucha, słabe gojenie ran, zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna, śmierć w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [11],
  - **całkowitej liczby pacjentów u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [11].

#### Infliksymab vs adalimumab – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono jedno otwarte randomizowane badanie pilotażowe porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną infliksymabu względem adalimumabu w ramach rocznego leczenia [14] oraz 2 retrospektywne badania kohortowe [15], [16] dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu stosowanych w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W ww. badaniach infliksymab podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni [14], [15], a adalimumab podawano podskórnie w schemacie: pierwsza dawka 160 mg w 0. tygodniu, po 14 dniach druga dawka leku – 80 mg adalimumabu, a następnie trzecia i kolejne dawki leku – 40 mg adalimumabu co 2 tygodnie [14], [15]. Natomiast w retrospektywnym badaniu [16] nie przedstawiono schematu podawania i zastosowanych dawek leków. Zdecydowano również o przedstawieniu w ramach niniejszej analizy, wyników zidentyfikowanych metaanaliz sieciowych w celu prezentacji dodatkowego wnioskowania na temat porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem adalimumabu.

Produkt leczniczy Remsima® (infiksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z adalimumabem wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły komplikacje z gojeniu śluzówki jelita**, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - **odsetka pacjentów, u których obserwowano podczas badania endoskopowego zagojenie śluzówki jelita**, w okresie obserwacji wynoszącym 6, 12, 24 i 36 miesięcy [15],
  - **odsetka pacjentów, u których stwierdzono zagojenie śluzówki jelita na podstawie badania histologicznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 12, 24 i 36 miesięcy [15],
  - **odsetka pacjentów, u których obserwowano zagojenie śluzówki jelita** w obszarze: górnego odcinka jelita, jelita krętego, odcinka krętniczo-kątniczego, okrężnicy, odbytu, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15],
  - **odsetka pacjentów, u których obserwowano zamknięcie przetok okołoodbytniczych** (w subpopulacji pacjentów z przetokami okołoodbytniczymi), w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15],
  - **konieczności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego:** w ogólnej populacji pacjentów [16], w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16], w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni od zaprzestania terapii [16], w populacji pacjentów stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16],
  - **konieczności hospitalizacji:** w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą [16], w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16], w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni od zaprzestania terapii [16], w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16], w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą [16], w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16], w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni od zaprzestania terapii [16], w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16].

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z adalimumabem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: wycofania z udziału w badaniu podczas leczenia podtrzymującego, ciężkich działań niepożądanych, reakcji na wlew, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zabiegu resekcji jelita wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z adalimumabem wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - **prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby ocenianego na podstawie badania endoskopowego jak i klinicznego nawrotu choroby**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14],
  - **odsetka pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14],
  - **odsetka pacjentów z nasileniem choroby ocenianym na 2 punkty** (pięć lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego) **i 4 punkty** (rozproszone zapalenie błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami) **w skali Rutgeerts'a podczas badania endoskopowego**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



*Dodatkowo* zidentyfikowane na podstawie przeglądu medycznych baz danych opracowania wtórne [478], [479], [482], [480], [481], [483], w których przeprowadzono **metaanalizy sieciowe porównujące efektywność kliniczną między innymi infliksymabu i adalimumabu również wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną obydwu leków w zakresie utrzymania remisji choroby.**

#### ***Badania o niższej wiarygodności:***

**Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności oraz badań RCT, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy [17]–[50]** wskazują, że stosowanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym, w tym także w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego, daje korzystne efekty w zakresie utrzymania remisji choroby u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów. Dodatkowo wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują na porównywalną skuteczność leczenia podtrzymującego pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w analizowanym wskazaniu.

#### ***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:***

**Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [63]–[462]** potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, że terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod wpływem infliksymabu jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ . Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały: reaktywacja zakażenia HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją. Jednak większość Autorów badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazywało, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko. Zwracali oni także uwagę na trudności w określeniu czy dane zdarzenie niepożądane rzeczywiście występowało na skutek terapii infliksymabem, ze względu na równoczesne przyjmowanie przez pacjentów innych leków.

#### ***Opracowania (badania) wtórne:***

**Wyniki i wnioski przedstawione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [463]–[494]** wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i dobrą tolerancję infliksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo wyniki zidentyfikowanych metaanaliz sieciowych są zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie i potwierdzają większą skuteczność kliniczną infliksymabu w porównaniu do placebo w zakresie utrzymania remisji choroby oraz porównywalną skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa względem adalimumabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

#### ***Wnioski z analizy klinicznej:***

Podsumowując, infliksymab stosowany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazuje większą skuteczność kliniczną niż placebo oraz porównywalną skuteczność co adalimumab, a także charakteryzuje się stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność infliksymabu względem adalimumabu oraz jego korzystny profil bezpieczeństwa można wnioskować, że infliksymab może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywną opcję terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

## **1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w porównaniu do placebo oraz adalimumabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

## **2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

### **2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [534], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [535] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [536].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## **2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [534] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., P.K). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),*
- *European Medicines Agency (EMA),*
- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniach 15.08.-17.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., P.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 15.08.-17.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz osoby dorosłe z chorobą Leśniowskiego-Crohna,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu



podtrzymującym (do 24 miesięcy) w dawce 5 mg/kg podawanej dożylnie w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni (dawka i schemat podawania infliksymabu zgodny z zaleceniami przedstawionymi w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [538]),

- (C) komparatory/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): infliksymab stosowany w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz adalimumab stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy), w przypadku braku adekwatnych badań dla potrzeb analizowanego problemu decyzyjnego omówione zostaną wyniki badań dotyczących porównania infliksymabu z placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego w fazie leczenia podtrzymującego jak również badania dotyczące porównania infliksymabu względem adalimumambu w fazie leczenia podtrzymującego,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, odsetkiem pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie, odsetkiem pacjentów utrzymujących remisję choroby, czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, nasileniem choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI, nasileniem choroby ocenianym na podstawie badania endoskopowego, jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ lub SF-36, zagojeniem śluzówki jelita, przerwaniem stosowania kortykosteroidów, zamknięciem przetok jelitowych, koniecznością przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, koniecznością hospitalizacji, nawrotem choroby, poważnym nawrotem choroby) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu, rezygnacji z udziału w badaniu powodu działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, jakichkolwiek działań niepożądanych, określonych działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) względem wybranych komparatorów – infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz adalimumabu stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy), jak również w przypadku braku adekwatnych badań dla potrzeb analizowanego problemu decyzyjnego

- względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego w fazie leczenia podtrzymującego oraz względem adalimumambu w fazie leczenia podtrzymującego,
- w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) względem wybranych komparatorów (refundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną infliksymabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu,
  - w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
  - w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) placebo z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie infliksymabu i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,
  - randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
  - ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),

- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., P.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [534].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwi uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [534]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

## **2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ**

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (M.G., P.K.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,

- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## **2.9. SYNTEZA DANYCH**

### **2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA**

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95%

przedziału ufności oraz wartości  $p$ . Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości  $p$  [545].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości  $p$ . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości  $p$ .

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/MD oraz wartości  $p$ ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

## 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

## 2.9.3. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – infliksymabu z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) – adalimumab oraz placebo w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [536]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.



### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. CHARAKTERYSTYKA PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to schorzenia, w przebiegu których występują chroniczne stany zapalne przewodu pokarmowego. Ich uwarunkowania nie są do końca poznane, wiadomo jednak, że w patogenezie stanu chorobowego rolę odgrywa podłoże immunologiczne, genetyczne oraz środowiskowe [546]. Możliwe, że powstawanie choroby indukowane jest zachodzącymi reakcjami pomiędzy tymi czynnikami. Niektóre źródła podają, że brane pod uwagę są również czynniki alergiczne, zakażenia bakteryjne oraz wirusowe [547]. Do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit zalicza się chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego [546]. Pomimo, że są to dwie odrębne choroby, różnicowanie ich czasem sprawia trudności klinicytom i wymaga wnikliwej analizy objawów klinicznych, badań endoskopowych i radiologicznych oraz obrazu histopatologicznego. Czasem nie jest możliwe zakwalifikowanie przypadku do żadnej z tych chorób. Taka sytuacja ma miejsce w około 10–15% diagnozowanych pacjentów. Wówczas klasyfikuje się ich do grupy: nieokreślone zapalenie okrężnicy (*indeterminate colitis*) [548].

Genetyczne uwarunkowania choroby są obiektem stałego zainteresowania naukowców. Doniesienia z badań nad tym zagadnieniem wskazują, że nawet około 35 genów może mieć wpływ na wystąpienie zmian chorobowych. Dowiedziono, że posiadanie krewnego w pierwszej linii, który choruje na jedną z NChZJ, zwiększa ryzyko zachorowania, przy czym ryzyko to jest większe w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna. Obecny stan wiedzy nie jest jednak jeszcze wystarczający, aby opracować i wykorzystywać testy genetyczne w diagnostyce NChZJ [546]. Być może w przyszłości będą miały one większy udział w postawieniu szybkiej i trafnej diagnozy.

W zakresie czynników środowiskowych zauważono zależność pomiędzy stopniem rozwoju i uprzemysłowienia kraju, a częstością występowania NChZJ. W krajach bardziej rozwiniętych notuje się więcej zachorowań [546]. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego pojawiają się też informacje o jego częstszym występowaniu na obszarach miejskich w porównaniu z wiejskimi [549]. Elementami, które mogą wpływać na stan mikroflory jelitowej i układu odpornościowego są: higiena, spożywanie świeżej i niezanieczyszczonej żywności, szczepionki, a także wiek pierwszego narażenia na patogeny układu pokarmowego [550].

Udział układu immunologicznego w powstawaniu choroby jest kolejnym zagadnieniem badanym przez specjalistów. Badania dowodzą, że w przebiegu NChZJ ma miejsce zaburzona regulacja limfocytów T pomocniczych. Limfocyty te produkują cytokiny, takie jak: interferon  $\gamma$ , interleukiny czy czynnik martwicy guza  $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*; TNF- $\alpha$ ). Ten ostatni ma zasadnicze znaczenie w inicjowaniu

stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej [546].

Dane epidemiologiczne wskazują, że najwyższą częstość występowania NChZJ notuje się w Północnej Ameryce i Północnej Europie [551].

W krajach Unii Europejskiej zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wynosi 5 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie [552]. Dane statystyczne dotyczące liczby zachorowań na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce są dostępne dzięki Krajowemu Rejestrowi Choroby Leśniowskiego i Crohna, który został utworzony w 2005 roku. Obecnie w zbieraniu danych uczestniczą 93 ośrodki, a zarejestrowanych pacjentów jest blisko 6 tys. [569]. Dostępne dane wskazują, że liczba nowych zachorowań na wrzodziejące zapalenie jelita grubego pozostaje na stałym poziomie, a w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna notuje się tendencję wzrostową [554].

Choroba Leśniowskiego-Crohna w swoim przebiegu może zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (w odróżnieniu od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) oraz obejmuje wszystkie warstwy jelita cienkiego. Objawy choroby obejmują: biegunkę wraz z krwią i śluzem, bóle brzucha, wzdęcia, osłabienie, gorsze samopoczucie, brak apetytu, wymioty i nudności, a także ból w okolicy odbytu. Choroba najczęściej rozpoznawana jest między 15. a 25. r. ż. [554]. Pacjenci cierpiący na chorobę Leśniowskiego-Crohna powinni rzucić palenie tytoniu, ponieważ pogarsza to przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie [555]. Takie skutki obserwuje się również podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz doustnych środków antykoncepcyjnych. Więcej zachorowań notuje się wśród kobiet niż u mężczyzn [556]. Tak jak w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna, wybór leczenia powinien być poprzedzony analizą konkretnego przypadku choroby, by dać optymalne efekty. Wskaźnikiem używanym do oceny nasilenia choroby indeks aktywności choroby (*Crohn Disease Activity Index*; CDAI) - obejmuje on 8 kryteriów: liczbę wodnistych lub luźnych stolców, nasilenie bólów brzucha, ogólne samopoczucie, objawy pozajelitowe, stosowanie leków przeciwbiegunkowych, wartość hematokrytu i masę ciała. Zakres wartości indeksu CDAI wynosi od 0 do 600 punktów [557].

### **3.2. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane

w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące postępowania terapeutycznego w przypadku leczenia podtrzymującego pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące metod farmakologicznego leczenia podtrzymującego u pacjentów z chorobą Crohna (sierpień 2015 rok)**

Kraj	Organizacja	Zalecenia
Polska	<i>Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (PTG) [558]</i>	<p>W niniejszych wytycznych opublikowanych w 2007 roku opisano ogólnie grupy leków stosowane w leczeniu choroby Crohna.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Najważniejszą grupę leków o działaniu przeciwzapalnym stanowią glikokortykosteroidy (prednizon w średnio-ciężkim przebiegu, hydrokortyzon w ciężkim przebiegu choroby lub budezonid w przypadku choroby o małej i umiarkowanej aktywności ze zmianami ograniczonymi do okolicy krętniczno-kątniczej.</li> <li>W lżejszych rzutach choroby ze zmianami w jelicie grubym można stosować sulfasalazynę.</li> <li>Kwas 5-acetylosalicylowy stosowany jest w aktywnych zapaleniach jelita czczego i krętego.</li> <li>Leki immunosupresyjne (analogi puryny, takie jak: azatiopryna i 6-merkaptopuryna oraz metotreksat) stosowane są w przypadkach występowania przetok, ciężkich zmian okołodobytowych oraz w postaciach choroby z rozległym zajęciem jelita cienkiego lub grubego, w których leczenie innymi metodami jest nieskuteczne lub obciążone powikłaniami.</li> <li>Z leków biologicznych praktyczne zastosowanie mają monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF <math>\alpha</math>), takie jak infliksymab lub adalimumab.</li> </ol> <p>Obecne wskazania i sposoby leczenia infliksymabem są następujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>leczenie indukcyjne (3-krotnie 5 mg/kg m.c. według schematu 0–2–6 tygodnie) choroby o średniej i dużej aktywności, nieodpowiadającej na konwencjonalne leczenie glikokortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi,</li> <li>leczenie podtrzymujące (5 mg/kg m.c. co 8 tygodni) u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne,</li> <li>leczenie indukcyjne i podtrzymujące u chorych z przetokami, utrzymującymi się mimo pełnego leczenia konwencjonalnego, obejmującego antybiotykoterapię, leki immunosupresyjne i drenaż chirurgiczny.</li> </ol>
	J-elita [559]	Brak zaleceń.
Międzynarodowe	<i>World Health Organization (WHO) [567]</i>	Brak zaleceń.
Europejskie	<i>European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [560]</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Po uzyskaniu remisji indukowanej glikokortykosteroidami, w leczeniu podtrzymującym rekomendowane jest stosowanie tiopuryn lub metotreksatu.</li> <li>U pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi, w leczeniu podtrzymującym rekomendowana jest azatiopryna.</li> <li>Brak jest spójnych dowodów naukowych na skuteczność kliniczną kwasu 5-aminosalicylowego w leczeniu podtrzymującym. Lek ten nie jest rekomendowany w terapii podtrzymującej.</li> <li>W przypadku niektórych pacjentów brak leczenia podtrzymującego będzie jedną z opcji postępowania.</li> <li>Pacjenci zależni od glikokortykosteroidów powinni być leczeni za pomocą tiopuryn lub metotreksatu z lub bez jednoczesnego stosowania przeciwciał anti-TNF <math>\alpha</math>.</li> <li>W przypadku remisji indukowanej za pomocą anti-TNF <math>\alpha</math> należy rozważyć regularne leczenie podtrzymujące za pomocą takich samych preparatów. Azatiopryna może być stosowana w skojarzeniu z anti-TNF <math>\alpha</math>.</li> </ol>

Kraj	Organizacja	Zalecenia
	<p><i>European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [561]</i></p>	<p>7. W przypadku remisji i leczenia podtrzymującego za pomocą azatiopryny, zaprzestanie leczenia może być rozważane po upływie 4 lat od uzyskania remisji.</p> <p>8. Brak jest rekomendacji z zakresu czasu trwania leczenia podtrzymującego za pomocą metotreksatu lub anty-TNF <math>\alpha</math>, jakkolwiek dłuższe ich stosowanie może być rozważane w razie potrzeby.</p> <p>1. Tiopuryny (azatiopryna lub 6-merkaptopurna) rekomendowane są w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji wolnej od steroidów u dzieci z ryzykiem słabej kontroli choroby. Tiopuryny w monoterapii nie są rekomendowane w leczeniu indukcyjnym.</p> <p>2. Metotreksat jest rekomendowany w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji wolnej od steroidów u dzieci z ryzykiem słabej kontroli choroby. Metotreksat może być stosowany jako pierwszy lek w leczeniu podtrzymującym lub po niepowodzeniu leczenia tiopurynami.</p> <p>3. Przeciwciała anty-TNF <math>\alpha</math> rekomendowane są w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym u dzieci z przewlekłą i aktywną postacią choroby utrzymującą się pomimo wcześniejszej optymalnej terapii lekami immunomodulującymi.</p> <p>4. Przeciwciała anty-TNF <math>\alpha</math> są rekomendowane w leczeniu indukcyjnym u dzieci z aktywną, steroidooporną postacią choroby.</p> <p>5. Przeciwciała anty-TNF <math>\alpha</math> są rekomendowane w pierwszym rzucie leczenia indukcyjnego oraz w leczeniu podtrzymującym u dzieci z aktywną chorobą z przetokami okołoodbytowymi w skojarzeniu z odpowiednim postępowaniem chirurgicznym.</p> <p>6. Kwas 5-aminosalicylowy rekomendowany jest do stosowania tylko u wybranych pacjentów z bardzo łagodną postacią choroby.</p> <p>7. Probiotyki nie są rekomendowane w leczeniu podtrzymującym.</p>
<p><b>Wielka Brytania</b></p>	<p><i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [562]</i></p>	<p>1. W celu utrzymania remisji choroby zalecane jest stosowanie azatiopryny lub merkaptopuryny w monoterapii, w przypadku gdy wcześniejsze leczenie indukcyjne obejmowało standardowe glikokortykosteroidy lub budezonid.</p> <p>2. Stosowanie azatiopryny lub merkaptopuryny w leczeniu podtrzymującym można rozważyć u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali tych leków i wykazują niesprzyjające czynniki prognostyczne, takie jak: zmiany w okolicy okołoodbytowej lub młody wiek rozpoznania choroby lub ciężkie nasilenie objawów.</p> <p>3. Stosowanie metotreksatu w celu utrzymania remisji można rozważyć tylko u pacjentów, którzy: wymagali podawania metotreksatu w celu indukcji remisji, źle tolerowali azatioprynę lub merkaptopurynę w leczeniu podtrzymującym lub istniały przeciwwskazania do stosowania ww. leków.</p> <p>4. Stosowanie standardowych glikokortykosteroidów lub budezonidu nie jest zalecane w leczeniu podtrzymującym.</p> <p>5. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych, infliksymabu lub adalimumabu – wytyczne w tym zakresie pozostają tożsame z rekomendacjami opisanymi w tabeli 3. (NICE TAG187).</p>
<p><b>USA</b></p>	<p><i>American Gastroenterological Association (AGA) [564]</i></p>	<p>1. Stosowanie tiopuryn (ponad lekami immunomodulującymi) jest rekomendowane w leczeniu podtrzymującym po remisji indukowanej glikokortykosteroidami (silna rekomendacja).</p> <p>2. Sugeruje się stosowanie metotreksatu (ponad inne leki immunomodulujące) w leczeniu podtrzymującym po remisji indukowanej glikokortykosteroidami (słaba rekomendacja).</p> <p>3. Stosowanie przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (anty-TNF <math>\alpha</math>) jest rekomendowane w leczeniu podtrzymującym po remisji indukowanej glikokortykosteroidami lub stosowaniem anty-TNF <math>\alpha</math> (silna rekomendacja).</p>
	<p><i>American College of Gastroenterology [563]</i></p>	<p>1. Sulfasalazyna oraz mesalamina nie wykazują stałych korzyści w leczeniu podtrzymującym (stopień rekomendacji A).</p> <p>2. Standardowe glikokortykosteroidy nie powinny być stosowane długotrwale w celu zapobieżenia nawrotom choroby (stopień rekomendacji A).</p> <p>3. Budezonid wydłuża czas do wystąpienia nawrotu zmian w obrębie jelita krętego ale nie wykazuje istotnych korzyści w leczeniu podtrzymującym po 6 miesiącach stosowania (stopień rekomendacji A).</p>

Kraj	Organizacja	Zalecenia
		<p>A).</p> <p>4. Azatiopryna, 6-merkaptopuryna (stopień rekomendacji B) oraz metotreksat (stopień rekomendacji B) wykazują korzyści kliniczne w leczeniu podtrzymującym po remisji indukowanej stosowaniem glikokortykosteroidów.</p> <p>5. Azatiopryna może utrzymywać remisję indukowaną przez infliksymab u pacjentów niestosujących wcześniej glikokortykosteroidów (stopień rekomendacji B).</p> <p>6. Leczenie podtrzymujące za pomocą infliksymabu, adalimumabu oraz certolizumabu jest skuteczne (stopień rekomendacji A).</p> <p>7. Monoterapia infliksymabem oraz terapia infliksymabem w skojarzeniu z azatiopryną są bardziej skuteczne niż azatiopryna w monoterapii u pacjentów z umiarkowaną/ciężką chorobą, którzy nie odpowiadali na pierwszy rzut leczenia za pomocą mesalazyny lub/i glikokortykosteroidów (stopień rekomendacji B).</p> <p>8. Leczenie podtrzymujące za pomocą natalizumabu jest skuteczne (stopień rekomendacji A).</p> <p>9. Stosowanie metronidazolu (B), mesalaminy (C), azatiopryny/merkaptopuryny (B) powinno być rozważone po resekcji jelita krętego/okrężnicy w celu redukcji ryzyka objawowego nawrotu choroby, podczas gdy standardowe glikokortykosteroidy (A) i budesonid (B) nie są skuteczne w tym wskazaniu.</p>
<p><b>Kanada</b></p>	<p><i>Canadian Association of Gastroenterology</i> [565], [566]</p>	<p>1. W przypadku pacjentów, którzy odpowiadali na leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące za pomocą infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu jest skuteczne w utrzymaniu remisji choroby (stopień GRADE: wysoki).</p> <p>2. U wybranych pacjentów, monoterapia lekami immunosupresyjnymi po indukcji za pomocą anti-TNF <math>\alpha</math> może skutecznie podtrzymywać remisję (GRADE: średni).</p> <p>3. W czasie leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu, zmniejszenie skuteczności lub wystąpienie suboptymalnej odpowiedzi na terapię może być opanowane poprzez: skrócenie przedziałów czasowych w dawkowaniu leku lub zwiększenie dawki leku do 10 mg/kg masy ciała (GRADE: średni).</p> <p>4. W czasie leczenia podtrzymującego za pomocą adalimumabu, zmniejszenie skuteczności lub wystąpienie suboptymalnej odpowiedzi na terapię może być opanowane poprzez wprowadzenie cotygodniowego schematu podawania leku (GRADE: bardzo niski).</p> <p>5. W przypadku osłabienia odpowiedzi na leczenie lub złej tolerancji określonego leku anti-TNF <math>\alpha</math>, leczenie podtrzymujące może być kontynuowane poprzez zamianę jednego preparatu anti-TNF <math>\alpha</math> na inny (GRADE niski).</p> <p>6. W trakcie leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych może pojawić się sensytyzacja charakteryzująca się tworzeniem przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi, reakcjami nadwrażliwości lub utratą klinicznej odpowiedzi na leczenie. Ryzyko sensytyzacji można zredukować poprzez: regularne stosowanie leków w ramach terapii podtrzymującej, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat, lub w przypadku terapii infliksymabem – wcześniejsze przyjmowanie glikokortykosteroidów (GRADE wysoki) [565].</p> <p>Infliksymab jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną/ciężką chorobą Crohna, z objawami występującymi mimo wcześniejszego zastosowania optymalnego leczenia konwencjonalnego (stosowanie glikokortykosteroidów/ leków immunosupresyjnych) lub u chorych, którzy źle tolerują takie leczenie, a także w przypadku występowania przetok jelitowo-skrónnych i okołodbytowych w przebiegu choroby. Pacjenci otrzymujący infliksymab powinni także stosować leki immunosupresyjne [566].</p>

### 3.2. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM PACJENTÓW Z CHOROBA CROHNA, U KTÓRYCH UZYSKANO REMISJĘ PO LECZENIU INDUKCYJNYM

#### 3.2.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATOR W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (infliksymab) oraz komparatora (interwencji alternatywnej stosowanej w analizowanym wskazaniu [adalimumab]) w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Tabela 2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących analizowanego wskazania (sierpień 2015 rok)**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Infliksymab (produkt leczniczy Remsima®) [interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [571]	Brak opinii [571]	Brak opinii [571]
<b>Infliksymab (produkt leczniczy Inflectra®) [interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [571]	Brak opinii [571]	Brak opinii [571]
<b>Infliksymab (produkt leczniczy Remicade®) [interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [571]	<b>Pozytywna rekomendacja</b> Rady Przejrzystości przy AOTMiT z dnia 29.10.2012 roku (nr 28/2012). <i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”, wydawanego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków zaproponowanego podziału ryzyka [573].</i>	Brak opinii [571]

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Adalimumab (produkt leczniczy Humira®) [komparator]</b>	Brak opinii [571]	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b> Rady Przejrzystości przy AOTMiT z dnia 15.09.2014 roku (33/2014). Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), we wskazaniu: stosowany w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia. Stosowanie leku Humira® (adalimumab) ma uzasadnienie po niepowodzeniu stosowania lub działaniach niepożądanych w wyniku stosowania infliksymabu. W przypadku zastosowania leku Humira® bez ograniczeń Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający [574].</p>	Prezes Agencji przychylił się do Stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 15.09.2014 roku [571].
		<p><b>Negatywna rekomendacja</b> Rady Przejrzystości przy AOTMiT z dnia 07.01.2013 roku (nr 1/2013). Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem” [575].</p> <p><b>Jednocześnie</b> Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab)” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie [575].</p>	Brak opinii [571]

### 3.2.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (infliksymab) oraz wybranego komparatora (adalimumab), stosowanych w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 3. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących analizowanego wskazania (sierpień 2015 rok)**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	infliksymab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków wysokospecjalistycznych, ang. <i>Section 100 Authority Required Listing [Highly Specialised Drug]</i>) w leczeniu pacjentów z ciężką chorobą Crohna (CDAI<math>\geq</math>300) lub pacjentów po ileostomii lub kolektomii z powodu choroby Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię przez okres 6 tygodni i podawanie leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu) w optymalnych dawkach przez okres <math>\geq</math>3 miesięcy. Rekomendację wydano na podstawie wyników przedłożonej analizy wskazującej na akceptowalny profil efektywności kosztowej infliksymabu względem placebo. Pierwsze podanie preparatu w ramach kontynuacji leczenia powinno nastąpić po upływie około 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia (podaniu pierwszych 3 dawek leku). Drugie i kolejne podania infliksymabu w terapii podtrzymującej musi zostać opisane i przedłożone do <i>Medicare Australia</i>, nie później niż 2 tygodnie przed kolejnym planowanym podaniem leku. Kontynuacja leczenia u pacjentów spełniających określone kryteria przewidziana jest na maksymalnie 24 tygodnie (3 infuzje) [576].</p>	marzec 2007
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków wysokospecjalistycznych, ang. <i>Section 100 Authority Required Listing [Highly Specialised Drug]</i>) w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat włącznie z umiarkowaną/ciężką chorobą Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie. Kontynuacja leczenia u pacjentów pediatrycznych spełniających określone kryteria przewidziana jest na maksymalnie 24 miesiące (3 infuzje) [577].</p>	lipiec 2007
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach programu z zastosowaniem leków wysokospecjalistycznych, ang. <i>Highly Specialised Drugs Programme</i>) w leczeniu pacjentów ze złożoną, lekooporną chorobą Crohna z przetokami, z drenażem przetoki jelitowej-skrónej lub okołodbytniczej. Rekomendację wydano na podstawie wyników przedłożonej analizy wskazującej na akceptowalny profil efektywności kosztowej infliksymabu względem placebo [578].</p>	marzec 2010
	adalimumab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Crohna (CDAI<math>\geq</math>300) lub pacjentów po ileostomii lub kolektomii z powodu choroby Crohna, w przypadku braku skuteczności lub złej tolerancji leczenia konwencjonalnego obejmującego steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu). Rekomendację wydano na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z infliksymabem [579].</p>	listopad 2007
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych) w leczeniu pacjentów ze złożoną, lekooporną chorobą Crohna z przetokami, z drenażem przetoki jelitowej-skrónej lub okołodbytniczej [580].</p>	listopad 2010



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	infliksymab	<b>Brak rekomendacji</b> <i>Komentarz:</i> w kanadyjskich wytycznych wydanych w 2009 roku [565] podkreślono, że infliksymab stanowi terapię biologiczną pierwszego rzutu dostępną dla pacjentów z chorobą Crohna w Kanadzie.	-
	adalimumab	<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności (oporności) lub złej tolerancji konwencjonalnego leczenia obejmującego zastosowanie kwasu 5-aminosalicylowego, steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych [581].	lipiec 2007
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	infliksymab/ adalimumab	<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie infliksymabu oraz adalimumabu w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do leczenia konwencjonalnego obejmującego steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Infliksymab i adalimumab należy podawać (zgodnie ze schematem) do wystąpienia niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (w zależności od tego, co wystąpi wcześniej). Następnie chorzy powinni zostać ponownie poddani badaniu w celu ustalenia czy dalsze leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione [582].	maj 2010
		<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie infliksymabu w leczeniu pacjentów dorosłych z aktywną chorobą Crohna z przetokami, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące antybiotykoterapię, drenaż i terapię immunosupresyjną, lub w przypadku złej tolerancji lub przeciwwskazań do takiego leczenia. Infliksymab i adalimumab należy podawać (zgodnie ze schematem) do wystąpienia niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (w zależności od tego, co wystąpi wcześniej). Następnie chorzy powinni zostać ponownie poddani badaniu w celu ustalenia czy dalsze leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione [582].	
		<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne. Weryfikację konieczności kontynuacji leczenia należy przeprowadzać co najmniej co 12 miesięcy [582].	
Scottish Medicines Consortium (SMC)	infliksymab	<b>Negatywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny odpowiednich dokumentów dotyczących rejestracji infliksymabu w tym wskazaniu [583].  <b>Jednocześnie, w dokumencie [583] podkreślono zasadność stosowania i finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku oporności, złej tolerancji lub przeciwwskazania do konwencjonalnego leczenia (steroidoterapia, leki immunosupresyjne), zgodnie ze stanowiskiem NICE (TAG187 [582]), którego wytyczne obowiązują zarówno na terenie Szkocji, jak i Walii oraz Anglii.</b>	wrzesień 2011

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne [584].</p>	luty 2008
		<p><b>Negatywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w podtrzymującym leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką, aktywną chorobą Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny wystarczających dowodów efektywności kosztowej w analizie ekonomicznej [585].</p>	kwiecień 2007
	adalimumab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunomodulujących oraz postępowanie dietetyczne [586].</p> <p>Jednocześnie, w dokumencie [586] podkreślono zasadność stosowania i finansowania adalimumabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku oporności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia (steroidoterapia, leki immunosupresyjne), zgodnie ze stanowiskiem NICE (TAG187 [582]), którego wytyczne obowiązują zarówno na terenie Szkocji, jak i Walii oraz Anglii.</p>	czerwiec 2013
	<p><b>Negatywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny odpowiednich dokumentów dotyczących rejestracji adalimumabu w tym wskazaniu [587].</p>	październik 2012	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	infliksymab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Wales</i> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach do stosowania, w tym - w leczeniu choroby Crohna u pacjentów dorosłych, zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez NICE dla referencyjnego produktu Remicade®, obowiązującymi również na terenie Walii [588].</p>	grudzień 2014
		<p><b>Brak rekomendacji</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja nie może wydać rekomendacji odnośnie zasadności finansowania infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie, ze względu na brak przedłożenia odpowiedniej analizy/wniosku przez podmiot odpowiedzialny [589].</p>	wrzesień 2011

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
	adalimumab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Wales</i> w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunomodulujących oraz postępowanie dietetyczne [590].</p>	lipiec 2013
		<p><b>Brak rekomendacji</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja nie może wydać rekomendacji odnośnie zasadności finansowania adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie, ze względu na brak przedłożenia odpowiedniej analizy/wniosku przez podmiot odpowiedzialny [591].</p>	grudzień 2012
Haute Autorité de Santé (HAS)	infliksymab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej) w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych oraz w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna z przetokami, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie [592].</p>	-
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej) w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne [593].</p>	marzec 2009
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej) w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów [594].</p>	październik 2012
	adalimumab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych i leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale) w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych (stopa refundacji: 65%) [595].</p>	lipiec 2013
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych i leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale) w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne [596].</p>	lipiec 2013
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit	infliksymab	Brak rekomendacji [597]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
im Gesundheitswesen (IQWiG)	adalimumab	Brak rekomendacji [597]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	infliksymab	Brak rekomendacji [598]	-
	adalimumab	Brak rekomendacji [598]	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)	infliksymab	Brak rekomendacji [599]	-
	adalimumab	Brak rekomendacji [599]	-
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	infliksymab	Brak rekomendacji [600]	-
	adalimumab	Brak rekomendacji [600]	-
Netherland Organisation for Health Research and Development (ZonMw)	infliksymab	<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje dalsze stosowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) w leczeniu choroby Crohna w ramach praktyki klinicznej w Holandii [602].	listopad 2010
	adalimumab	Brak rekomendacji [601]	-

### 3.3. OMÓWIENIE ANALIZOWANEGO PROBLEMU DECYZYJNEGO W OPARCIU O SCHEMAT PICO

#### 3.3.1. POPULACJA

Populację pacjentów (*ang. population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią:

- dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia:
  - z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
  - z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne, niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI,
- dorośli od momentu ukończenia 18 roku życia:
  - z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
  - z przetokami okołoodbytowymi, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby.

W ramach proponowanej przez Wnioskodawcę modyfikacji realizacji istniejącego programu lekowego do leczenia infliksymabem włączani będą pacjenci aktualnie mogący korzystać z infliksymabu przy braku zmiany kryteriów włączenia do programu lekowego [538]. Szczególną populacją chorych bezpośrednio korzystających z proponowanej modyfikacji będą pacjenci, u których leczenie biologiczne w analizowanym programie w chwili obecnej przeprowadza się przez 12 miesięcy – ci pacjenci będą mogli skorzystać z przedłużenia stosowania wnioskowanej technologii o kolejne 12 miesięcy.

Niemniej jednak z braku dostępnych informacji na temat w/w subpopulacji chorych, w opracowaniu uwzględniono pełną populację pacjentów włączanych aktualnie do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”.

Charakterystyka analizowanej populacji zbliżona jest do charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na rozbieżności w definicji odpowiedzi na leczenie, długości okresu oceny efektów leczenia biologicznego umożliwiających kontynuację leczenia biologicznego jak i również brak pełnej zgodności z proponowanym programem lekowym w zakresie kryteriów niepowodzenia klasycznych terapii ogólnych.

W opracowaniu uwzględniono wyniki zdrowotne określone w ramach badań klinicznych i badań obserwacyjnych pacjentów o charakterze najbardziej zbliżonym do pacjentów z populacji docelowej.

### **3.3.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

**Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [538].

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną oraz transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *Tumour Necrosis Factor*, TNF), hamując jego funkcjonalną aktywność [63].

Zarówno u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia jak i u osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w schemacie infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni, przez okres nieprzekraczający 2 lat [538].

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie infliksymabu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [63], opisem proponowanego programu lekowego [538] oraz zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (ewentualne różnice dotyczą tylko częstości dawek na etapie indukcji).

Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [63], [538] w opracowaniu uwzględniono również możliwość ponownego zastosowania leczenia biologicznego (ponowne włączenie pacjenta do programu), ale wyłącznie wśród pacjentów, u których po skutecznym i tolerowanym leczeniu wystąpił nawrót choroby w okresie po 16. tygodniu od zaprzestania leczenia w programie.

### **3.3.3. INTERWENCJE ALTERNATYWNE – KOMPARATORY (TECHNOLOGIE OPCJONALNE)**

Wnioskowana modyfikacja zasad realizacji programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) polega na przedłużeniu maksymalnego okresu leczenia infliksymabem w programie z 12 do 24 miesięcy [538].

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii, innych preparatów infliksymabu oraz adalimumabu w okresie nieprzekraczającym jednego roku [539]. Niemniej jednak program lekowy w aktualnym kształcie dopuszcza możliwość ponownego włączenia pacjenta do programu (kolejny cykl leczenia biologiczne w okresie nieprzekraczającym jednego roku) [539].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Remsima®; infliksymab) w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna pierwszej kolejności brano pod uwagę przede wszystkim aktualne schematy leczenia biologicznego przedstawione w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, tj. infliksymab i adalimumab stosowane w jednorocznych cyklach leczenia w programie [538].

**Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi** infliksymab stosowany w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz adalimumab stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy).

Po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego badań nie odnaleziono żadnych wiarygodnych randomizowanych badań klicznych dotyczących infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego

okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy). W związku z tym w niniejszej analizie przeprowadzenie porównania pomiędzy infliksymabem stosowanym w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) a infliksymabem stosowanym w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz adalimumabem stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) było niemożliwe. Z tego względu **ostatecznie w ramach niniejszej analizy możliwe było przeprowadzenie porównania infliksymabu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego względem następujących komparatorów:**

- placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego,
- adalimumabem stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

### 3.3.4. EFEKTY ZDROWOTNE

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - utrzymanie remisji choroby,
  - utrzymanie odpowiedzi na leczenie,
  - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych,
  - uzyskanie odpowiedzi na leczenie,
  - czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie,
  - nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI,
  - jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ,
  - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36,
  - wygojenie śluzówki jelita,
  - konieczność interwencji chirurgicznej,
  - liczba hospitalizacji,
  - konieczność przeprowadzenia zabiegów operacyjnych,
  - zamknięcie przetok,
  - czas do zamknięcia przetok,
  - powstawanie nowych ropni przetok jelitowych,
  - nawrót choroby,
  - poważny nawrót choroby,
  - brak objawów choroby,
  - nasilenie choroby oceniane za pomocą badania endoskopowego,

- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - rezygnacji z udziału w badaniu,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych,
  - ciężkich działań niepożądanych,
  - ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - określonych działań niepożądanych

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

#### **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

##### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (M.G., P.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu.



## 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

**Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne</b>			
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna	infliksymab vs placebo	Bezpośrednie	[1]–[6]
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami jelit			[7]–[10]
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelit			[11]–[13]
Populacja	Rodzaj badania / publikacji	Porównanie	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy</b>			
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna	Badania randomizowane	infliksymab	[17]–[20]
<b>Badania o niższej wiarygodności</b>			
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna	Badania retrospektywne z grupą kontrolną	Infliksymab vs adalimumab	[15], [16]
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelit	Badanie pilotażowe, prospektywne, otwarte	Infliksymab vs adalimumab	[14]
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami jelit, pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelit	Bez grupy kontrolnej – prospektywne	infliksymab	[21]–[26]
	Z grupą kontrolną – prospektywne	infliksymab	[27],[28]
	Badania pilotażowe	infliksymab	[29]
	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne	infliksymab	[36]–[43]
	Z grupą kontrolną –	infliksymab	[30]–[35]

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	retrospektywne		
	Badania kohortowe	infliksymab	[44]-[47]
	Opis przypadku/ opisy przypadków	infliksymab	[48]-[50]
<b>Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>)</b>			
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	infliksymab	[51]-[62]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna	EMA (ChPL, EPAR)	infliksymab	[63]-[64]
	Raporty FDA		[65]-[81]
	Raporty <i>Health Canada</i>		[82]-[85]
	Raporty <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[86]-[91]
	Raporty <i>Uppsala Monitoring Centre</i>		[92]-[94]
	Inne dowody naukowe (badania pierwotne, opracowania wtórne)		[95]-[462]
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>URPL</i>		-
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami jelit, pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelit	Przeglądy systematyczne	infliksymab	[463]-[477]
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą		[478]-[490]
	Raporty HTA		[491]-[494]

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z CHOROBAŁ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W związku z tym przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) jak i względem leczenia podtrzymującego adalimumabem (do 12 miesięcy) było niemożliwe. Zdecydowano więc o przeprowadzeniu porównania infliksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego, natomiast porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa infliksymabu względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu przeprowadzono w oparciu o wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem. W celu wzmocnienia przeprowadzonego wnioskowania w zakresie porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem adalimumabu zdecydowano również o przedstawieniu wyników przeprowadzonych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych metaanaliz sieciowych dotyczących zastosowania obydwu leków w analizowanym wskazaniu.

### **5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBAŁ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO**

Zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanych w leczeniu podtrzymującym, trwającym powyżej 12 miesięcy (okres obserwacji 54 tygodnie - 13,5 miesiąca), u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna – badanie o akronimie ACCENT I opisane w 6. referencjach pierwotnych [1]–[6], badanie o akronimie ACCENT II opisane w 4. referencjach pierwotnych [7]–[10] oraz badanie Regueiro i wsp. opisane w 3. referencjach pierwotnych [11]–[13].

Nie odnaleziono natomiast żadnych randomizowanych badań klinicznych oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanych w leczeniu podtrzymującym u dzieci w wieku 6–18 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Ponieważ zidentyfikowano 3 badania kliniczne porównujące zastosowanie infliksymabu względem placebo w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się nie możliwe, ze względu na istotne różnice w analizowanej populacji pacjentów, zastosowanym schemacie leczenia oraz braku wspólnych głównych punktów końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej oraz jego subanalizach.

**Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13].**

Punkt końcowy	Badanie		
	Badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6]	Badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10]	Badanie Regueiro i wsp. [11]–[13]
<b>Skuteczność kliniczna</b>			
<b>Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania (po pierwszej infuzji infliksymabu), utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako uzyskanie wartości wskaźnika CDAI <math>\geq 175</math> punktów, zwiększenie wskaźnika CDAI o co najmniej 35% oraz zwiększenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów względem wartości uzyskanej w 2. tygodniu badania utrzymujące się przez co najmniej 21 dni [1].</b>	+	-	-
<b>Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni, remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI <math>&lt; 150</math> punktów [1].</b>	+	-	-
<b>Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie, remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI <math>&lt; 150</math> punktów [1].</b>	+	-	-
<b>Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby ocenianą podczas każdej wizyty od 14. do 54. tygodnia badania, remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI <math>&lt; 150</math> punktów [1].</b>	+	-	-
<b>Odsetek pacjentów z remisją choroby, remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI <math>&lt; 150</math> punktów [3].</b>	+	-	-
<b>Utrzymanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie (utrzymanie odpowiedzi na leczenie definiowano jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych) [1].</b>	+	-	-
<b>Odpowiedź na leczenie definiowana jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 2., 6., 10., 14., 22., 30., 38., 46 i 54 tygodnie [3].</b>	+	-	-
<b>Utrzymanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję o 50% liczby przetok [7].</b>	-	+	
<b>Uzyskanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako odsetek pacjentów, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14.</b>	-	+	

Punkt końcowy	Badanie		
	Badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6]	Badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10]	Badanie Regueiro i wsp. [11]–[13]
tygodniu badania, a w okresie podtrzymania leczenia stwierdzono u nich redukcję o 50% liczby przetok [7].			
Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie definiowanej jako wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia [7].	-	+ [główny punkt końcowy badania]	
Utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7].	-	+	
Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI [mediana] wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania w okresie obserwacji wynoszącym 2., 6., 10., 14., 22., 30., 38., 46 i 54 tygodnie [1].	+	-	
Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI [mediana] wśród subpopulacji kobiet, które odpowiedziały na leczenie w 10. i 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 14., 30. i 54 tygodnie [8].	-	+	
Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 30. i 54. tygodnie [7].	-	+	
Jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ [mediana], wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 2., 6., 10., 14., 22., 30., 38., 46 i 54 tygodnie [1].	+	-	
Jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 30. i 54. tygodnie, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania [5]; wśród pacjentów zrandomizowanych do badania [7].	+	+	
Jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 30. i 54. tygodnie, w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit, stanu emocjonalnego, stosunków społecznych, stanu ogólnoustrojowego [5].	+	-	
Jakość życia związana za stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ [mediana] wśród subpopulacji kobiet, które odpowiedziały na leczenie w 10. i 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 14., 30. i 54 tygodnie [8].	-	+	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w poszczególnych podpunktach, w okresie obserwacji wynoszącym 30. i 54. tygodnie [5].	+	-	-
Przerwanie stosowania kortykosteroidów w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [3].	+	-	-
Zagojenie się śluzówki jelita definiowane jako odsetek pacjentów, u których obserwowano podczas badania endoskopowego całkowity brak owrzodzeń błony śluzowej [3].	+	-	-
Konieczność interwencji chirurgicznej definiowana jako odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje wewnętrzzbrzusne związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna [3].	+	-	-
Liczba hospitalizacji wśród pacjentów [3], [10].	+	+	-
Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu nowych ropni przetok jelitowych [9].	-	+	-

Punkt końcowy	Badanie		
	Badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6]	Badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10]	Badanie Regueiro i wsp. [11]–[13]
Średnia liczba dni hospitalizacji na jednego pacjenta [10].	-	+	
Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji [10].	-	+	-
Liczba zabiegów i procedur operacyjnych przypadających na 100 pacjentów [10].	-	+	-
Liczba szpitalnych zabiegów i procedur operacyjnych przypadających na 100 pacjentów [10].	-	+	-
Liczba poważnych zabiegów operacyjnych przypadających na 100 pacjentów [10].	-	+	-
Zamknięcie przetoki odbytniczo-pochwowej [8].	-	+	-
Czas do zamknięcia przetoki odbytniczo-pochwowej [tygodnie] [8].	-	+	-
Odpowiedź na leczenie przetok jelitowych [8].	-	+	-
Utrzymanie odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych [8].	-	+	-
Powstawanie nowych ropni przetok jelitowych [9].	-	+	-
Powstawanie nowych ropni przetok jelitowych w okresie obserwacji 14–30 tygodni [9].	-	+	-
Powstawanie nowych ropni przetok jelitowych w okresie obserwacji 38–46 tygodni [9].	-	+	-
Całkowita odpowiedź na leczenie (brak przetok jelitowych) wśród pacjentów z przetokami jelitowymi, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [7]#.	-	+	-
Czas do wystąpienia konieczności pierwszej hospitalizacji wśród pacjentów z przetokami jelitowymi, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [10]#.	-	+	-
Nawrót choroby definiowany jako odsetek pacjentów, którzy podczas badania endoskopowego uzyskali wynik 2, 3 lub 4 według skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a [12].	-	-	+ [główny punkt końcowy badania]
Poważny nawrót choroby definiowany jako odsetek pacjentów, którzy podczas badania endoskopowego uzyskali wynik 3 lub 4 według skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a oraz ponad 10 zmian aftowych na jelicie krętym [12].	-	-	+
Remisja choroby definiowana jako odsetek pacjentów, którzy podczas badania endoskopowego uzyskali wynik 0 lub 1 według skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a [12].	-	-	+
Brak objawów choroby stwierdzony na podstawie badania endoskopowego: brak owrzodzeń i uzyskanie wyniku 0 według skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a [12].	-	-	+
Nasilenie choroby oceniane na podstawie badania endoskopowego za pomocą skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a (0-brak zmian śluzówki jelita; 1-pięć lub mniej zmian aftowych, 2- pięć lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego, 3-aftowe zapalenie jelita krętego z rozproszonym stanem zapalnym błony śluzowej; 4-rozproszone zapalenie błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami [12].	-	-	+
Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI [12].	-	-	+
Występowanie owrzodzeń [12].	-	-	+
<b>Profil bezpieczeństwa</b>			
Rezygnacja z udziału w badaniu.	+	-	-

Punkt końcowy	Badanie		
	Badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6]	Badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10]	Badanie Regueiro i wsp. [11]–[13]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.	+	+	+
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.	+	-	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane.	+	+	+
Ciężkie działania niepożądane.	+	+	-
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem.	+	+	-
Poszczególne działania niepożądane.	+	+	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu. #-w badaniu wyniki przedstawiono w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie analiz w zakresie danego punktu końcowego.

Randomizowane badanie kliniczne ACCENT I [1]–[6] dotyczące oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego Crohna opisano w 6 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu ACCENT I wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania otrzymali pierwszą infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0. Po dwóch tygodniach od pierwszej infuzji u pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie i zakwalifikowano do jednej z trzech grup badanych. Pierwsza grupa pacjentów otrzymywała infuzje placebo w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni do 46. tygodnia badania. Druga grupa pacjentów otrzymywała infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni do 46. tygodnia badania. Trzecia grupa pacjentów otrzymywała infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni do 46. tygodnia badania. **Dodatkowo, pacjenci, u których od 14. tygodnia badania obserwowano nasilenie objawów choroby, otrzymywali infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjenci z grupy I – placebo), 10 mg/kg (pacjenci z grupy II – infliksymab 5 mg/kg) lub 15 mg/kg (pacjenci z grupy III – infliksymab 10 mg/kg).** Obie zastosowane w badaniu dawki są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [63]. Należy zaznaczyć, że wnioskowaną prezentacją infliksymabu w analizowanym wskazaniu jest dawka 5 mg/kg m.c. w związku z czym w ramach niniejszej anlizy przedstawiono jedynie wyniki dla dawki wynoszącej 5 mg/kg m.c.. Okres obserwacji w badaniu ACCENT I [1]–[6] wynosił 54 tygodnie, natomiast pomiar poziomu przeciwciał anti-infliksymab przeprowadzono dodatkowo w tygodniu 62. i 72. Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono dla: ogólnej populacji pacjentów (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania) [3] oraz dla populacji pacjentów, którzy w 2. tygodniu badania odpowiedzieli na pierwszą dawkę infliksymabu (do analizy skuteczności nie włączono pacjentów, u których zaobserwowano nasilenie objawów choroby i zmieniono stosowaną dawkę leku) [1], [5] natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania [1], [3]. W

publikacjach referencyjnych [2], [4], [6] przedstawiono wyniki przeprowadzonych subanaliz opartych na badaniu ACCENT I, jednak ze względu na sposób przedstawienia wyników oraz analizę nieadekwatnych punktów końcowych przedstawienie wyników ww. subanaliz w ramach niniejszej analizy było niemożliwe. Raportowane w badaniu ACCENT I [1]–[6] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej szacowano metodą ITT (ang. *intention-to-treat*).

Randomizowane badanie kliniczne ACCENT II [7]–[10] dotyczące oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami międzyjelitowymi opisano w 4 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu ACCENT II wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania otrzymali infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu badania. W 10. i 14. tygodniu badania u pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie i zakwalifikowano do jednej z dwóch grup badanych. Grupa pierwsza otrzymywała infuzję placebo w 14., 22., 30., 38. i 46 tygodniu. Grupa druga otrzymywała infuzję infliksymabu 5 mg/kg w 14., 22., 30., 38. i 46 tygodniu. **Dodatkowo, pacjenci, u których od 22. tygodnia badania obserwowano utratę odpowiedzi na leczenie, otrzymywali infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjenci z grupy I – placebo), 10 mg/kg (pacjenci z grupy II – infliksymab 5 mg/kg).** Obie zastosowane w badaniu dawki są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [63]. Należy zaznaczyć, że wnioskowaną prezentacją infliksymabu w analizowanym wskazaniu jest dawka 5 mg/kg m.c. w związku z czym w ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla dawki wynoszącej 5 mg/kg m.c.. Okres obserwacji w badaniu ACCENT II [7]–[10] wynosił 54 tygodnie. Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono dla: ogólnej populacji pacjentów randomizowanych do badania [7], [10] populacji pacjentów, którzy w 14. tygodniu badania odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymabem [7],[9], [10], dla populacji pacjentów, którzy w 14. tygodniu badania nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymabem [9], [10], dla subpopulacji kobiet z przetokami odbytniczopochwowymi [8], dla subpopulacji pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące, u których obserwowano wystąpienie co najmniej jednego nowego ropnia przetoki jelitowej [9]. Natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania. Raportowane w badaniu ACCENT II [7]–[10] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej szacowano metodą ITT (ang. *intention-to-treat*).

Randomizowane badanie kliniczne Regueiro i wsp. [11]–[13] dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których przeprowadzono resekcje jelita grubego z pierwotnym zespoleniem opisano w 3. referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu pacjenci otrzymywali infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg lub placebo w 0., 2. i 6 tygodniu



badania, a następnie co 8. tygodni do 54. tygodnia badania. Zastosowana w badaniu dawka infliksymbabu 5 mg/kg jest zgodna z zaleceniami przedstawionymi w opisie programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [538] oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymbab) [63]. Okres obserwacji w badaniu [11]–[13] wynosił 54 tygodnie. Raportowane w badaniu [11]–[13] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej szacowano metodą ITT (ang. *intention-to-treat*).

### 5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNIANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie trzech publikacji pełnotekstowych do badania o akronimie ACCENT I [1], [3], [5] dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie. Natomiast w publikacjach referencyjnych [2], [4], [6] przedstawiono wyniki przeprowadzonych subanaliz opartych na badaniu ACCENT I. Ze względu na sposób przedstawienia wyników oraz analizę nieadekwatnych punktów końcowych przedstawienie wyników ww. subanaliz [2], [4], [6] w ramach niniejszej analizy było niemożliwe. Z kolei w przypadku badania o akronimie ACCENT II, dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych [7], [8], [9], [10], przy czym w publikacjach referencyjnych [8] i [9] przeprowadzono subanalizy oparte na badaniu ACCENT II dotyczące odpowiednio: subpopulacji pacjentów (kobiet) z przetokami odbytniczo-pochwowymi oraz subpopulacji pacjentów, u których pojawił się co najmniej jednej nowy ropień przetoki jelitowej.

#### 5.1.1.1. UTRZYMANIE REMISJI CHOROBY CROHNA

Tabela 6. Prawdopodobieństwo utrzymania remisji choroby Crohna przy podawaniu infliksymbabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=113 n (%)	Grupa kontrolna N=110 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni <sup>§</sup>	[1]	44 (39,0%)	23 (21,0%)	1,86 [1,22; 2,88]	=0,003 <sup>^</sup> <0,05*	6 [4; 17]
Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję	[1]	bd	bd	bd	=0,007 <sup>^</sup>	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=113 n (%)	Grupa kontrolna N=110 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
choroby w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie <sup>§</sup>						
Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby ocenianą podczas każdej wizyty od 14. do 54. tygodnia badania	[1]	28 (25,0%)	11 (12,0%)	2,48 [1,32; 4,71]	<0,05*	7 [5; 21]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 30 tygodni \*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; §- remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI<150 punktów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby** w okresie obserwacji: wynoszącym 30 tygodni (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo w grupie 6 pacjentów spowoduje u dodatkowo jednego z nich utrzymanie remisji choroby w analizowanym okresie obserwacji); oraz 14–54 tygodni (parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo w grupie 7 pacjentów spowoduje u dodatkowo jednego z nich utrzymanie remisji choroby w analizowanym okresie obserwacji wynoszącym 14–54 tygodni) [1].

**Tabela 7. Prawdopodobieństwo utrzymania remisji choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=192 n (%)	Grupa kontrolna N=188 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Odsetek pacjentów z remisją choroby - remisja definiowana jako uzyskanie wskaźnika CDAI<150 punktów	[3]^	2	bd	bd	bd	>0,05
		6	bd	bd	bd	>0,05
		10	bd	bd	bd	>0,05
		14	bd	bd	bd	<0,05
		22	bd	bd	bd	>0,05
		30	bd	bd	bd	>0,05
		38	bd	bd	bd	>0,05
		46	bd	bd	bd	>0,05
		54	bd	bd	bd	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*Wartości podane w publikacji referencyjnej. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie prawdopodobieństwa utrzymania remisji choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie [3],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem utrzymania remisji choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni [3].

### 5.1.1.2. UTRZYMANIE ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Tabela 8. Utrzymanie odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=113 n (%)	Grupa kontrolna N=110 n (%)	RB/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p
Utrzymanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych	[1]	30	bd	bd	bd	=0,0002 <sup>^</sup>
	[1]	54	bd	bd	bd	=0,0001 <sup>^</sup>

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. <sup>^</sup>-wartości przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [1].

Tabela 9. Utrzymanie odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT II.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NTT [95% CI]
Utrzymanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję o 50% liczby przetok	[7] <sup>^</sup>	42 (46,0%) N=91 <sup>§</sup>	23 (23,0%) N=98 <sup>§</sup>	1,97 [1,30; 3,01]	=0,001 <sup>^</sup> <0,05*	5 [3; 11]
		12 (36,0%) N=33 <sup>§§</sup>	2 (6,0%) N=31 <sup>§§</sup>	5,64 [1,59; 21,53]	0,004 <sup>^</sup> <0,05*	4 [3; 10]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>-wartości podane w publikacji referencyjnej. <sup>§</sup>-populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania; <sup>§§</sup>-populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania oraz którzy na początku badania użykali wartość wskaźnika CDAI na poziomie co najmniej 220 punktów. <sup>^</sup>w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 50 osób z grupy stosującej placebo i 28 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów**, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania **i utrzymali odpowiedź na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podanie infliksymbabu zamiast placebo 5 pacjentom wiąże się z utrzymaniem u jednego z nich odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie) [1],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów**, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania oraz którzy na początku badania uzyskali wartość wskaźnika CDAI na poziomie co najmniej 220 punktów **i w przypadku których doszło do utrzymania odpowiedzi na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podanie infliksymbabu zamiast placebo 4 pacjentom wiąże się z uzyskaniem u jednego z nich utrzymania odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji) [1].

**Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymbabu względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=192 n (%)	Grupa kontrolna N=188 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych</b>	[3]^	2	bd	bd	bd	<b>&lt;0,05</b>
		6	bd	bd	bd	<b>&lt;0,05</b>
		10	bd	bd	bd	<b>&lt;0,05</b>
		14	bd	bd	bd	>0,05
		22	bd	bd	bd	>0,05
		30	bd	bd	bd	>0,05
		38	bd	bd	bd	>0,05
		46	bd	bd	bd	>0,05
54	bd	bd	bd	bd	>0,05	

Grupa badana: infliksymbab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 30 tygodni \*Wartości podane w publikacji referencyjnej. ^w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymbab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymbabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie** (zmniejszenia wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych) w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6 i 10 tygodni [3],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie** (zmniejszenia wskaźnika CDAI o co najmniej 70

punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych) w okresie obserwacji wynoszącym 14, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie [3].

**Tabela 11. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=43 n (%)	Grupa kontrolna N=44 n (%)	RB/RR [95% CI]^	Wartość p
<b>Uzyskanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako odsetek pacjentów, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a w okresie podtrzymania leczenia stwierdzono u nich redukcję o 50% liczby przetok</b>	[7]	9 (21,0%)	7 (16,0%)	1,32 [0,55; 3,15]	=0,6* <0,05^

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wyniki podane w publikacji referencyjnej. ^-obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 10 osób z grupy stosującej placebo i 7 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie** (definiowanej jako odsetek pacjentów, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a w okresie podtrzymania leczenia stwierdzono u nich redukcję o 50% liczby przetok) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7].

**Tabela 12. Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	HR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie</b>	[1]^	38 [15; >54] N=113^	19 [10; 45] N=110^	bd	=0,002
	[7]##\$	>40 N=96^^	14 N=99^^	bd	<0,001

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Mediana podawana w tygodniach. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wyniki podane w publikacji referencyjnej. ^-populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I; ^^-populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II. #-utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako uzyskanie wartości wskaźnika CDAI $\geq$ 175 punktów, zwiększenie wskaźnika CDAI o co najmniej 35% oraz zwiększenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów względem wartości uzyskanej w 2. tygodniu badania utrzymujące się przez co najmniej 21 dni; ##- utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia. \$-w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 50 osób z grupy stosującej placebo i 28 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów** którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów,** którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7].

**Tabela 13. Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=96 n (%)	Grupa kontrolna N=99 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
<b>Utrata odpowiedzi na leczenie<sup>#</sup></b>	[7]^	40 (42,0%)	61 (62,0%)	0,68 [0,51; 0,89]	<b>&lt;0,05</b>	<b>6 [4; 17]</b>

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #- utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.^-w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 50 osób z grupy stosującej placebo i 28 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem utraty odpowiedzi na leczenie** w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo 6 pacjentom wiąże się z uniknięciem utraty odpowiedzi na leczenie u jednego z nich, w analizowanym okresie obserwacji) [7].

### 5.1.1.3. NASILENIE CHOROBY OCENIANE ZA POMOCĄ SKALI CDAI

**Tabela 14. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=113 Mediana	Grupa kontrolna N=110 Mediana	RB/RR [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI</b>	[1]	2	bd	bd	bd	>0,01
		6	bd	bd	bd	<b>=0,010</b>
		10	bd	bd	bd	<b>&lt;0,0001</b>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=113 Mediana	Grupa kontrolna N=110 Mediana	RB/RR [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
[mediana]		14	bd	bd	bd	<0,0001
		22	bd	bd	bd	<0,0001
		30	bd	bd	bd	<0,0001
		38	bd	bd	bd	<0,0001
		46	bd	bd	bd	<0,0001
		54	bd	bd	bd	<0,0001

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI w populacji pacjentów** którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie [1],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym nasileniem choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI w populacji pacjentów** którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 6, 10, 14, 22, 30, 38, 46, 54 tygodnie [1].

**Tabela 15. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet badania o akronimie ACCENT II z przetokami odbytniczo-pochwowymi.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=14 Mediana [zakres] Średnia*±SD*	Grupa kontrolna N=11 Mediana [zakres] Średnia*±SD*	MD [95% CI]*	Wartość p*
Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI	[8] <sup>^</sup>	14	145 [31; 290] 152,8 ± 74,9	132 [51; 365] 167,8 ± 90,4	-15,0 [-79,75; 49,75]	>0,05
		30	149 [14; 293] 151,3 ± 80,6	178 [153; 321] 207,5 ± 51,4	-56,2 [-111,03; -1,37]	<0,05
		54	129 [10; 336] 151,0 ± 95,0	171 [101; 321] 191,0 ± 64,5	-40,0 [-105,64; 25,64]	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^w trakcie trwania leczenia podtrzymującego pacjentki u których po 22 tygodniu badania obserwowano utratę odpowiedzi na leczenie, otrzymywały leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjentki stosujące placebo) lub 10 mg/kg (pacjentki stosujące infliksymab w dawce 5 mg/kg).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie zmiany nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI, w okresie obserwacji wynoszącym 14 i 54 tygodnie [8],**
- **istotnym statystycznie ( $p<0,05$ ) zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [8].**

**Tabela 16. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI względem wartości początkowych przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, zrandomizowanych do badania o akronimie ACCENT II.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=138 Średnia zmiana	Grupa kontrolna N=144 Średnia zmiana	MD [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI względem wartości początkowych	[7] <sup>^</sup>	30	42	16	Bd	<b>=0,004</b>
		54	40	15	Bd	<b>=0,04</b>

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie <sup>^</sup>Wyniki podane w publikacji referencyjnej. Ze względu na brak w publikacji referencyjnej informacji dotyczących wartości SD/SEM, obliczenie wartości MD było niemożliwe. <sup>^</sup>-w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród wszystkich pacjentów randomizowanych do badania, łącznie 60 osób z grupy stosującej placebo i 35 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ( $p<0,05$ ) zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [7].**

#### 5.1.1.4. JAKOŚĆ ŻYCIA

**Tabela 17. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=113 Mediana	Grupa kontrolna N=110 Mediana	RB/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ	[1]	2	bd	bd	bd	>0,01
		6	bd	bd	bd	>0,01
		10	bd	bd	bd	>0,01
		14	bd	bd	bd	=0,050
		22	bd	bd	bd	<b>=0,013</b>
		30	bd	bd	bd	<b>=0,015</b>



Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=113 Mediana	Grupa kontrolna N=110 Mediana	RB/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
		38	bd	bd	bd	=0,015
		46	bd	bd	bd	=0,060
		54	bd	bd	bd	=0,015

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10, 14 i 46 tygodni [1],**
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższą jakością życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 22, 30, 38 i 54 tygodnie [1].**

**Tabela 18. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I; jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana [Średnia zmiana]	Grupa kontrolna [Średnia zmiana]	MD [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ <sup>§</sup>	[5]	30	27,1 N=107	14,0 N=109	Bd	<0,05
		54	22,1 N=111	8,9 N=108	Bd	<0,05
Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ <sup>§</sup> w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit	[5]	30	8,1 N=107	3,5 N=109	Bd	<0,01
		54	6,9 N=111	1,9 N=108	Bd	<0,01
Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ <sup>§</sup> w części dotyczącej stanu emocjonalnego	[5]	30	8,6 N=107	5,0 N=109	Bd	≥0,05
		54	6,8 N=111	2,8 N=108	Bd	≥0,05
Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ <sup>§</sup> w części dotyczącej stosunków społecznych	[5]	30	5,2 N=107	2,8 N=109	Bd	<0,05
		54	4,1 N=111	2,2 N=108	Bd	≥0,05

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana [Średnia zmiana]	Grupa kontrolna [Średnia zmiana]	MD [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ <sup>§</sup> w części dotyczącej stanu ogólnoustrojowego		30	5,3 N=107	2,7 N=109	Bd	<0,01
		54	4,4 N=111	1,9 N=108	Bd	<0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej. §- oceniana jako średnia zmiana względem wartości początkowych. Bd-brak danych. Ze względu na brak informacji w publikacji referencyjnej dotyczącej wartości SD/SEM, obliczenie wartości MD przez Autorów analizy było niemożliwe. §- jakość życia definiowana jako średnia zmiana wyniku uzyskanego na podstawie kwestionariusza oceny jakości życia IBDQ względem wartości początkowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stanu emocjonalnego**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stosunków społecznych**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stosunków społecznych**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodnie [5],
- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit oraz stanu ogólnoustrojowego**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5].

**Tabela 19. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet badania o akronimie ACCENT II z przetokami odbytniczo-pochwowymi.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=14 Mediana [zakres] Średnia* ± SD*	Grupa kontrolna N=11 Mediana [zakres] Średnia* ± SD*	MD [95% CI]*	Wartość p*
Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ	[8]	14	174 [99; 206] 163,3 ± 31,5	182 [100; 222] 171,5 ± 35,7	-8,2 [-34,57; 18,17]	>0,05
		30	183 [76; 209] 162,8 ± 40,1	168 [60; 212] 152,0 ± 44,8	10,8 [-22,53; 44,13]	>0,05
		54	178 [76; 203] 158,8 ± 38,3	168 [60; 205] 150,3 ± 43,1	8,5 [-23,45; 40,45]	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^w trakcie trwania leczenia podtrzymującego pacjentki u których po 22 tygodniu badania obserwowano utratę odpowiedzi na leczenie, otrzymywały leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjentki stosujące placebo) lub 10 mg/kg (pacjentki stosujące infliksymab w dawce 5 mg/kg).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w okresie obserwacji wynoszącym 14., 30.i 54. tygodnie [8].

**Tabela 20. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, zrandomizowanych do badania o akronimie ACCENT II.**

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana N=138 Średnia zmiana	Grupa kontrolna N=144 Średnia zmiana	MD [95% CI]*	Wartość p^
Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ*	[7]^	30	14	4	Bd	<b>=0,002</b>
		54	10	5	Bd	<b>=0,03</b>

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej.#- jakość życia definiowana jako średnia zmiana wyniku uzyskanego na podstawie kwestionariusza oceny jakości życia IBDQ względem wartości początkowych. ^-w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród wszystkich pacjentów randomizowanych do badania, łącznie 60 osób z grupy stosującej placebo i 35 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotną statystycznie ( $p<0,05$ ) poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [7].

**Tabela 21. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.**

Punkt końcowy		Ref.	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana [Średnia zmiana]	Grupa kontrolna [Średnia zmiana]	MD	Wartość p <sup>^</sup>
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	Ocena stanu fizycznego (PCS)	[5]	30	7,3 N=107	3,1 N=109	Bd	<b>&lt;0,01</b>
			54	6,1 N=111	2,5 N=108	Bd	<b>&lt;0,05</b>
	Ocena stanu psychicznego (MCS)		30	4,6 N=107	2,9 N=109	Bd	≥0,05
			54	5,1 N=111	2,0 N=108	Bd	≥0,05
	Funkcjonowanie fizyczne		30	11,5 N=107	2,5 N=109	Bd	<b>&lt;0,01</b>
			54	7,7 N=111	1,6 N=108	Bd	≥0,05
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego		30	27,8 N=107	17,3 N=109	Bd	≥0,05
			54	28,4 N=111	15,1 N=108	Bd	<b>&lt;0,05</b>
	Dolegliwości bólowe		30	20,1 N=107	8,6 N=109	Bd	<b>&lt;0,01</b>
			54	17,0 N=111	6,8 N=108	Bd	<b>&lt;0,01</b>
	Ogólne poczucie zdrowia		30	8,6 N=107	3,9 N=109	Bd	≥0,05
			54	7,8 N=111	2,4 N=108	Bd	≥0,05
	Witalność		30	17,5 N=107	10,2 N=109	Bd	≥0,05
			54	17,0 N=111	8,6 N=108	Bd	<b>&lt;0,05</b>
	Funkcjonowanie społeczne		30	18,7 N=107	7,7 N=109	Bd	≥0,05
			54	17,7 N=111	4,7 N=108	Bd	<b>&lt;0,001</b>
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych		30	12,7 N=107	6,2 N=109	Bd	≥0,05
			54	14,7 N=111	3,5 N=108	Bd	≥0,05
	Poczucie zdrowia psychicznego		30	7,0 N=107	4,7 N=109	Bd	≥0,05
			54	6,9 N=111	3,7 N=108	Bd	≥0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej. \$- oceniana jako średnia zmiana względem wartości początkowych. Bd-brak danych. Ze względu na brak informacji w publikacji referencyjnej dotyczącej wartości SD/SEM, obliczenia wartości MD przez Autorów analizy było niemożliwe.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą jakości życia** mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak:
  - **ocena stanu fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **funkcjonowanie fizyczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
  - **dolegliwości bólowe**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **witalność**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
  - **funkcjonowanie społeczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany jakości życia** mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak:
  - **ocena stanu psychicznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **funkcjonowanie fizyczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [5],
  - **ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **witalność**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **funkcjonowanie społeczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - **ogólne poczucie zdrowia**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - **poczucie zdrowia psychicznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5].

#### 5.1.1.5. PRZERWANIE STOSOWANIA KORTYKOSTEROIDÓW

**Tabela 22. Prawdopodobieństwo możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów przy podawaniu infliksymabu względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=193 n (%)	Grupa kontrolna N=188 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
<b>Przerwanie stosowania kortykosteroidów</b>	[3]^	85* (44,0%)	55* (29,0%)	1,51 [1,15; 1,98]	<b>=0,03^ &lt;0,05*</b>	<b>7 [5; 20]</b>

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 30 tygodni. \*Obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej. ^w trakcie 30 tygodni badania 75 pacjentów z grupy stosującej placebo i 41 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni (parametr NNT wyniósł 7 co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo 7 chorym wiąże się z przerwaniem stosowania kortykosteroidów u jednego z nich, w analizowanym okresie obserwacji) [3].**

#### 5.1.1.6. WYGOJENIE ŚLIZÓWKI JELITA

**Tabela 23. Prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita oceniane za pomocą badania endoskopowego przy podawaniu infliksymabu względem placebo;**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=19 n (%)	Grupa kontrolna N=22 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p
Zagojenie śluzówki jelita <sup>§</sup>	[3] <sup>^</sup>	8 (42,1%*)	4 (18,2%*)	2,32 [0,88; 6,42]	=0,093 <sup>^</sup> >0,05*

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>Wyniki podane w publikacji referencyjnej. <sup>§</sup>-zagojenie się śluzówki definiowano jako odsetek pacjentów, u których obserwowano podczas badania endoskopowego całkowity brak owrzodzeń błony śluzowej. <sup>^</sup>w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie wygojenia śluzówki jelita, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3].**

#### 5.1.1.7. KONIECZNOŚĆ INTERWENCJI CHIRURGICZNEJ

**Tabela 24. Konieczność interwencji chirurgicznej w grupie pacjentów z chorobą Crohna przy podawaniu infliksymabu względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania ACCENT I;**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=193 n (%)	Grupa kontrolna N=188 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p
Konieczność interwencji chirurgicznej <sup>§</sup>	[3] <sup>^</sup>	5 (2,6%*)	14 (7,4%*)	0,35 [0,13; 0,91]	=0,04 <sup>^</sup> <0,05*

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>Wyniki podane w publikacji referencyjnej. <sup>§</sup>-definiowane jako odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje wewnątrzbrzuszne związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna. <sup>^</sup>w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem konieczności interwencji chirurgicznej, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3].**

### 5.1.1.8. KONIECZNOŚĆ HOSPITALIZACJI

**Tabela 25. Liczba hospitalizacji związanych z chorobą na 100 pacjentów przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/100 pacjentów (n)	Grupa kontrolna n/100 pacjentów (n)	Wartość p*
Liczba hospitalizacji	[3]^	23/100 N=193#	38/100 N=188#	=0,047
	[10]	14/100 (19) N=139 ##	31/100 (45) N=143 ##	<0,05
		11/100 (11) N=96 ###	31/100 (31) N=99 ###	<0,05
		19/100 N=43 ####	32/100 N=44 ####	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wyniki podane w publikacji referencyjnej. #-ogólna populacja pacjentów badania ACCENT I, w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy stosującej placebo i 56 pacjentów z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg; ##-ogólna populacja pacjentów, zrandomizowanych do badania ACCENT II; w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród wszystkich pacjentów randomizowanych do badania, łącznie 60 osób z grupy stosującej placebo i 35 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg; ###- populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 50 osób z grupy stosującej placebo i 28 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg. ####- populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 10 osób z grupy stosującej placebo i 7 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą hospitalizacji**, w ogólnej populacji pacjentów [3], [10] oraz w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania [10], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie liczby hospitalizacji** w populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania [10], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.

**Tabela 26. Konieczność hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego, z co najmniej jednym nowym ropniem przetoki jelitowej, w badaniu ACCENT II.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=21 n (%)	Grupa kontrolna N=27 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Konieczność hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami</b>	[9]^	2 (6,0%)	10 (37,0%)	0,26 [0,07; 0,89]	<b>&lt;0,05</b>	<b>4 [3; 35]</b>

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^w trakcie trwania leczenia podtrzymującego pacjenci, u których po 22 tygodniu badania obserwowano utratę odpowiedzi na leczenie, otrzymywali leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjentki stosujące placebo) lub 10 mg/kg (pacjentki stosujące infliksymab w dawce 5 mg/kg).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia konieczności hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo 4. chorym wiąże się z uniknięciem konieczności hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami u jednego z nich, w analizowanym okresie obserwacji) [9].

**Tabela 27. Liczba dni hospitalizacji przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana średnia	Grupa kontrolna średnia	MD [95% CI]*	Wartość p*
<b>Liczba dni hospitalizacji^</b>	[10]	0,8 N=139 #	2,4 N=143 #	-1,6	=0,110
		0,5 N=96 ##	2,5 N=99 ##	-2,0	<b>&lt;0,05</b>
		1,6 N=43 ###	2,3 N=44 ###	-0,7	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wyniki podane w publikacji referencyjnej. #- populacja pacjentów, randomizowanych do badania ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród wszystkich pacjentów randomizowanych do badania, łącznie 60 osób z grupy stosującej placebo i 35 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg; ##- populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 50 osób z grupy stosującej placebo i 28 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg, ###- populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 10 osób z grupy stosującej placebo i 7 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg. Ze względu na brak w publikacji referencyjnej informacji dotyczących wartości SD/SEM, obliczenie 95% CI przez Autorów analizy było niemożliwe.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą dni hospitalizacji w subpopulacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [10],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie liczby dni hospitalizacji w ogólnej populacji pacjentów oraz w subpopulacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [10].

**Tabela 28. Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji w przypadku podawania infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji	[10]	12* (8,6%) N=139 #	27* (18,9%) N=143 #	0,46 [0,24; 0,85]	<0,05	10 [6; 45]
		7* (7,3%) N=96 ##	18* (18,2%) N=99 ##	0,40 [0,18; 0,89]	<0,05	10 [5; 64]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wyniki podane w publikacji referencyjnej. #- populacja pacjentów, randomizowanych do badania ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród wszystkich pacjentów randomizowanych do badania, łącznie 60 osób z grupy stosującej placebo i 35 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg; ##- populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 50 osób z grupy stosującej placebo i 28 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem hospitalizacji**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10].

**Tabela 29. Prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegów operacyjnych w przypadku podawania infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/100 pacjentów (liczba wszystkich zdarzeń)	Grupa kontrolna n/100 pacjentów (liczba wszystkich zdarzeń)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Liczba zabiegów i procedur operacyjnych przypadających na 100 pacjentów	[10]	60/100 (83) N=139 #	118/100 (169) N=143 #	Bd	<0,01
		65/100 (62) N=96 ##	126/100 (125) N=99 ##	Bd	<0,05
		49/100 N=43 ###	100/100 N=44 ###	Bd	>0,05
Liczba szpitalnych zabiegów i procedur operacyjnych przypadających na 100 pacjentów	[10]	10/100 (14) N=139 #	45/100 (65) N=143 #	Bd	<0,001
		7/100 (7) N=96 ##	41/100 (41) N=99 ##	Bd	<0,01
		16/100	55/100	Bd	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/100 pacjentów (liczba wszystkich zdarzeń)	Grupa kontrolna n/100 pacjentów (liczba wszystkich zdarzeń)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Liczba poważnych zabiegów operacyjnych przypadających na 100 pacjentów</b>		N=43 ###	N=44 ###		
		2/100 (3) N=139 #	13/100 (18) N=143 #	Bd	<0,05
		2/100 (2) N=96 ##	11/100 (11) N=99 ##	Bd	<0,05
		2/100 N=43 ###	16/100 N=44 ###	Bd	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wyniki podane w publikacji referencyjnej. #- populacja pacjentów, randomizowanych do badania ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród wszystkich pacjentów randomizowanych do badania, łącznie 60 osób z grupy stosującej placebo i 35 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg; #- populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 50 osób z grupy stosującej placebo i 28 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg, ###- populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 10 osób z grupy stosującej placebo i 7 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą: zabiegów i procedur operacyjnych, szpitalnych zabiegów i procedur hospitalizacyjnych, poważnych zabiegów operacyjnych**, wśród ogólnej populacji pacjentów oraz wśród populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10],
- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie liczby zabiegów i procedur operacyjnych, szpitalnych zabiegów i procedur hospitalizacyjnych, poważnych zabiegów operacyjnych**, wśród populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10].

#### 5.1.1.9. ZAMKNIĘCIE PRZETOKI ODBYTNICZO-POCHWOWEJ

**Tabela 30. Prawdopodobieństwo zamknięcia przetoki odbytniczo-pochwowej przy podawaniu infliksymabu względem placebo, populacja kobiet badania o akronimie ACCENT II z przetokami odbytniczo-pochwowymi.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=7 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*
<b>Zamknięcie przetok odbytniczo-pochwowych</b>	[8]^	5 (45,5%)	3 (42,9%)	1,06 [0,39; 3,28]	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wyniki podane w publikacji referencyjnej. N-liczba przetok odbytniczo-pochwowych. ^w trakcie trwania leczenia podtrzymującego pacjentki u których po 22 tygodniu badania obserwowano utratę odpowiedzi na leczenie, otrzymywały leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjentki stosujące placebo) lub 10 mg/kg (pacjentki stosujące infliksymab w dawce 5 mg/kg).

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem zamknięcia przetok odbytniczo-pochwowych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [8].

**Tabela 31. Czas do zamknięcia przetoki odbytniczo-pochwowej przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet badania o akronimie ACCENT II z przetokami odbytniczo-pochwowymi.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 Średnia $\pm$ SD (mediana); [zakres]	Grupa kontrolna N=7 Średnia $\pm$ SD (mediana); [zakres]	HR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Czas do zamknięcia przetoki odbytniczo-pochwowej [tygodnie]</b>	[8]	44,8 $\pm$ 12,7 (46,1) [10,1; 54,0]	25,1 $\pm$ 22,7 (33,3) [0,0; 47,6]	Bd	Bd

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie \*Wyniki podane w publikacji referencyjnej. N-liczba przetok odbytniczo-pochwowych. ^w trakcie trwania leczenia podtrzymującego pacjentki u których po 22 tygodniu badania obserwowano utratę odpowiedzi na leczenie, otrzymywały leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjentki stosujące placebo) lub 10 mg/kg (pacjentki stosujące infliksymab w dawce 5 mg/kg).

#### 5.1.1.10. UTRZYMANIE ODPOWIEDZI NA LECZENIE PRZETOK JELITOWYCH

**Tabela 32. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet badania o akronimie ACCENT II z przetokami odbytniczo-pochwowymi.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=14 n (%)	Grupa kontrolna N=11 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*
<b>Utrzymanie odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych</b>	[8]	13* (89,5%)	7 (60,0%)	1,46 [0,97; 2,65]	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 30 tygodni. \*-obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^w trakcie trwania leczenia podtrzymującego pacjentki u których po 22 tygodniu badania obserwowano utratę odpowiedzi na leczenie, otrzymywały leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjentki stosujące placebo) lub 10 mg/kg (pacjentki stosujące infliksymab w dawce 5 mg/kg).

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [8].

### 5.1.1.11. POWSTAWANIE NOWYCH ROPNI ZWIĄZANYCH Z PRZETOKAMI JELITOWYMI

**Tabela 33. Prawdopodobieństwo powstawania nowych ropni związanych z przetokami przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego, z co najmniej jednym nowym ropniem przetoki jelitowej, w badaniu ACCENT II.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=21 n (%)	Grupa kontrolna N=27 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Powstawanie nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi	[9]^	14 (67,0%)	16 (59,0%)	1,12 [0,71; 1,76]	>0,05
Powstawanie nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi w okresie obserwacji 14–30 tygodni		8 (38%)	13 (48,0%)	0,79 [0,39; 1,51]	>0,05
Powstawanie nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi w okresie obserwacji 38–46 tygodni		6 (29,0%)	3 (11,0%)	2,57 [0,79; 8,61]	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \* obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^w trakcie trwania leczenia podtrzymującego pacjenci, u których po 22 tygodniu badania obserwowano utratę odpowiedzi na leczenie, otrzymywali leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjentki stosujące placebo) lub 10 mg/kg (pacjentki stosujące infliksymab w dawce 5 mg/kg).

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem powstawania nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi**, wśród pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące, z co najmniej jednym nowym ropniem przetoki jelitowej, w okresie obserwacji wynoszącym 14–30 tygodni, 38–46 tygodni, 54 tygodnie [9].

**Tabela 34. Prawdopodobieństwo powstawania nowych ropni związanych z przetokami przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p
Powstawanie nowych ropni przetok jelitowych	[9]^	21* (15,2%) N=138 #	27* (18,8%) N=144 #	0,81 [0,48; 1,36]	=0,526^ >0,05*
		12* (12,6%) N=95 ##	13* (13,0%) N=100 ##	0,97 [0,47; 1,99]	>0,05*
		7* (16,3%) N=43 ###	12* (27,3%) N=44 ###	0,60 [0,26; 1,33]	>0,05*

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; #-populacja pacjentów, randomizowanych do badania ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród wszystkich pacjentów randomizowanych do badania, łącznie 60 osób z grupy stosującej placebo i 35 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg; ##- populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, łącznie 50 osób z grupy stosującej placebo i 28 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg, ###- populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II, w trakcie trwania leczenia podtrzymującego, wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania,

łącznie 10 osób z grupy stosującej placebo i 7 osób z grupy stosującej infliksymab w dawce 5 mg/dzień, u których obserwowano pogorszenie objawów od 22. tygodnia badania, otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci infuzji infliksymabu odpowiednio w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infiksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem powstawania nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi**, wśród ogólnej populacji pacjentów, populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [9].

#### **5.1.1.12. INNE OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE, DLA KTÓRYCH NIE MA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PEŁNEJ ANALIZY SKUTECZNOŚCI ZE WZGLĘDU NA BRAK SZCZEGÓŁOWYCH DANYCH W PUBLIKACJACH REFERENCYJNYCH**

Na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach referencyjnych dotyczących punktów końcowych dla których w analizowanych badaniach nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych stwierdzono wyniki / wnioski jak poniżej.

**Zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w porównaniu z placebo prawdopodobnie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których obserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (wygojenie przetok jelitowych)** wśród pacjentów z przetokami jelitowymi, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [7],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) dłuższym czasem do wystąpienia konieczności pierwszej hospitalizacji** wśród pacjentów z przetokami jelitowymi, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [10].

#### **5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM PACJENTÓW Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]**

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie dwóch publikacji pełnotekstowych do badania o akronimie ACCENT I [1], [3] dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie. W publikacji referencyjnej [5], dotyczącej badania o akronimie ACCENT I, nie przedstawiono danych dotyczących profilu bezpieczeństwa. Natomiast w publikacjach referencyjnych [2], [4], [6] przedstawiono wyniki przeprowadzonych subanaliz opartych na badaniu ACCENT I. Ze względu na sposób przedstawienia wyników oraz analizę nieadekwatnych punktów końcowych przedstawienie wyników ww. subanaliz [2], [4], [6] w ramach niniejszej analizy było

niemożliwe. Z kolei w przypadku badania o akronimie ACCENT II, dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych [7], [8], przy czym w publikacji referencyjnej [8] przeprowadzono subanalizę opartą na badaniu ACCENT II dotyczącą subpopulacji pacjentów (kobiet) z przetokami odbytniczo-pochwowymi. Z kolei w publikacji referencyjnej [9], dotyczącej badania o akronimie ACCENT II, nie przedstawiono danych dotyczących profilu bezpieczeństwa, a w publikacji referencyjnej [10] dotyczącej badania o akronimie ACCENT II, w ramach analizy profilu bezpieczeństwa Autorzy powołali się na wyniki przedstawione w publikacji referencyjnej [7].

**Tabela 35. Rezygnacja z udziału w badaniu w przypadku podawania infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
<b>Rezygnacja z udziału w badaniu</b>	[1]	49 (26,0%) N=193 <sup>§</sup>	38 (20,0%) N=188 <sup>^§</sup>	1,26 [0,87; 1,82]	>0,05	-
<b>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych</b>	[1]	29 (15,0%) N=193 <sup>§</sup>	5 (3,0%) N=188 <sup>^§</sup>	5,65 [2,32; 13,92]	<b>&lt;0,05</b>	9 [6;15]
	[3]	23 (12,0%) N=192 <sup>§</sup>	2 (1,0%) N=188 <sup>^§</sup>	11,26 [3,01; 42,76]	<b>&lt;0,05</b>	10 [7; 16]
	[7]	5 (4,0%) N=138 <sup>§§</sup>	12 (8,0%) N=144 <sup>§§</sup>	0,43 [0,16; 1,15]	>0,05	-
<b>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności</b>	[3]	19 (10,0%) N=193 <sup>§</sup>	23 (12,0%) N=188 <sup>^§</sup>	0,80 [0,46; 1,42]	>0,05	-

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^-92 (49,0%) pacjentów otrzymało w trakcie badania co najmniej dwie infuzje infliksymabu z powodu pogorszenia stanu zdrowia. §-populacja ogólna pacjentów badania o akronimie ACCENT I; §§-populacja ogólna pacjentów badania o akronimie ACCENT II.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pod względem rezygnacji z udziału w badaniu [1], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [7], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności [3], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,**
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [1], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podanie infliksymabu 9. pacjentom, zamiast placebo spowoduje, że jeden z nich zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, w analizowanym okresie obserwacji),**
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [3], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podanie infliksymabu 10. pacjentom, zamiast placebo spowoduje, że jeden z nich zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, w analizowanym okresie obserwacji).**

**Tabela 36. Ciężkie działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT[95% CI]*
Ciężkie działania niepożądane	[1]	54 (28,0%) N=193 <sup>§</sup>	55 (29,0%) N=188 <sup>^§</sup>	0,96 [0,70; 1,31]	>0,05	-
	[7]	19 (14,0%) N=138 <sup>§§</sup>	33 (23,0%) N=144 <sup>§§</sup>	0,60 [0,26; 0,99]	<b>&lt;0,05</b>	11 [6; 1256]
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	[1]	15 (8,0%) N=193 <sup>§</sup>	13 (7,0%) N=188 <sup>^§</sup>	1,12 [0,56; 2,27]	>0,05	-
	[7]	3 (2,0%) N=138 <sup>§§</sup>	9 (6,0%) N=144 <sup>§§</sup>	0,35 [0,10; 1,16]	>0,05	-

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^-92 (49,0%) pacjentów otrzymało w trakcie badania co najmniej dwie infuzje infliksymabu z powodu pogorszenia stanu zdrowia. §-populacja ogólna pacjentów badania o akronimie ACCENT I; §§-populacja ogólna pacjentów badania o akronimie ACCENT II.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pod względem wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych [1], ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem [1], [7], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,**
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych,** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNT wyniósł 11, co oznacza, że podanie infliksymabu 11. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uniknięciem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dodatkowo u jednego pacjenta) [7].

**Tabela 37. Określone działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Infekcje wymagające leczenia antybiotykowego	[1]	64 (33,0%) N=193 <sup>§</sup>	70 (37,0%) N=188 <sup>^§</sup>	0,89 [0,68; 1,17]	>0,05	-
	[7]	47 (34,0%) N=138 <sup>§§</sup> &	39 (27,0%) N=144 <sup>§§</sup> &	1,26 [0,88; 1,79]	>0,05	-
Poważne infekcje	[1]	8 (4,0%) N=193 <sup>§</sup>	8 (4,0%) N=188 <sup>^§</sup>	0,97 [0,39; 2,46]	>0,05	-
	[7]	4 (3,0%) N=138 <sup>§§</sup> &&	9 (6,0%) N=144 <sup>§§</sup> &&&	0,46 [0,15; 1,38]	>0,05	-
Reakcja na wlew	[1]	44 (23,0%) N=193 <sup>§</sup> #	17 (9,0%) N=188 <sup>^§</sup> #	2,52 [1,51; 4,25]	<b>&lt;0,05</b>	NNH=8 [5; 16]
	[7]	22 (16,0%) N=138 <sup>§§</sup>	24 (17,0%) N=144 <sup>§§</sup>	0,96 [0,57; 1,61]	>0,05	-
Reakcja na wlew w czasie leczenia podtrzymującego	[7]	13 (9,0%) N=138 <sup>§§</sup>	4 (3,0%) N=144 <sup>§§</sup>	3,39 [1,20; 9,71]	<b>&lt;0,05</b>	NNH=16 [8; 85]
Objawy przypominające chorobę posurowiczą <sup>##</sup>	[1]	5 (3,0%) N=193 <sup>§</sup>	3 (2,0%) N=188 <sup>^§</sup>	1,62 [0,43; 6,08]	>0,05	-
Zwężenie jelita	[1]	3 (2,0%) N=193 <sup>§</sup>	6 (3,0%) N=188 <sup>^§</sup>	0,49 [0,13; 1,75]	>0,05	-
Nowotwory	[3]	3 (2,0%) N=193 <sup>§</sup>	2 (1,0%) N=188 <sup>^§</sup>	1,46 [0,30; 7,25]	>0,05	-
Niedrożność jelit		12 (6,0%)	6 (3,0%)	1,95 [0,77; 4,93]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
		N=193 <sup>§</sup>	N=188 <sup>^§</sup>			
<b>Nowe ropnie związane z przetoką jelitową</b>	[7]	17 (12,0%) N=138 <sup>§§</sup>	25 (17,0%) N=144 <sup>§§</sup>	0,71 [0,40; 1,24]	>0,05	-

**Grupa badana:** infliksymab 5 mg/kg. **Grupa kontrolna:** placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. <sup>^</sup>-92 (49,0%) pacjentów otrzymało w trakcie badania co najmniej dwie infuzje infliksymabu z powodu pogorszenia stanu zdrowia. <sup>#</sup>-definiowane jako jakiegokolwiek działania niepożądane występujące w ciągu godziny po infuzji, zgłoszone działania niepożądane obejmowały działania niepożądane występujące po kolejnych infuzjach leku z wyjątkiem pierwszego wlewu. <sup>##</sup>-definiowane jako działania niepożądane występujące 1–14 dni po ponownej infuzji infliksymabu obejmujące: opóźnione reakcje nadwrażliwości, bóle mięśni, bóle stawów, gorączkę i/lub wysypkę. <sup>§</sup>-populacja ogólna pacjentów badania o akronimie ACCENT I; <sup>§§</sup>-populacja ogólna pacjentów badania o akronimie ACCENT II. &-analiza nie objęła jednej pacjentki, z pozytywnym wynikiem testu skórnoo czyszczonej pochodnej białkowej przed infuzją w 30. tygodniu badania, pacjentkę objęto leczeniem izoniazydym. &&-analiza objęła trzech chorych z ropniem wewnątrzbrzusznym, jednego pacjenta z ropniem około brzuszny i przestrzeni zewnątrztrzewnowej oraz jednego pacjenta z ropniem około brzuszny i ropniem odbytu. &&&-analiza objęła jednego pacjenta z ropniem kulszowo-odbytniczym oraz jednego pacjenta z ropniem odbytniczym.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pod względem wystąpienia: infekcji wymagających leczenia antybiotykowego [1], [7], poważnych infekcji [1], [7], reakcji na wlew [7], objawów przypominających chorobą posurowiczą [1], zwężenia jelit [1], nowotworu [3], niedrożności jelit [3], nowych ropni związanych z przetoką jelitową [7], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,**
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia reakcji na wlew [1], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podanie infliksymabu 8. pacjentom, zamiast placebo wiąże się wystąpieniem reakcji na wlew dodatkowo u jednego pacjenta w danym okresie obserwacji),**
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia reakcji na wlew w czasie leczenia podtrzymującego [7], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNH wyniósł 16, co oznacza, że podanie infliksymabu 16. pacjentom, zamiast placebo wiąże się wystąpieniem reakcji na wlew dodatkowo u jednego pacjenta).**

**Tabela 38. Działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, określone działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet z przetokami odbytniczo-pochwowymi badania ACCENT II.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=15 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RR/RB/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Działania niepożądane<sup>^</sup></b>	[8]	15 (100,0%)	13 (100,0%)	-	-
<b>Ciężkie działania niepożądane<sup>^</sup></b>		3 (20,0%)	0 (0,0%)	Peto OR=7,51 [0,71; 79, 36]	>0,05
<b>Infekcje<sup>^</sup></b>		10 (66,7%)	8 (61,5%)	1,08 [0,61; 2,01]	>0,05
<b>Poważne infekcje<sup>^</sup></b>		1 (6,7%)	0 (0,0%)	Peto OR=6,47 [0,13; 329,19]	>0,05
<b>Reakcje na wlew<sup>^</sup></b>		4 (26,7%)	3 (23,1%)	1,16 [0,34; 4,05]	>0,05



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=15 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RR/RB/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Ciężkie reakcje na wlew<sup>^</sup></b>		0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>-odsetek pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **placebo** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pod względem wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, infekcji, poważnych infekcji, reakcji na wlew**, w subpopulacji kobiet z przetokami odbytniczo-pochwowymi, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [8].

**Tabela 39. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT II.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Obecność przeciwciał antyjądrowych</b>	[7]	56 (45,9%) N=122 #	24 (18,2%) N=132 #	2,52 [1,69; 3,82]	<b>&lt;0,05</b>	4 [3; 7]
<b>Obecność przeciwciał anti-dsDNA</b>	[7]	27 (23,3%) N=116 ##	8 (6,3%) N=127 ##	3,7 [1,79; 7,73]	<b>&lt;0,05</b>	6 [4; 12]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. <sup>^</sup>Wyniki podane w publikacji referencyjnej. #- populacja pacjentów, u których przeprowadzono analizę obecności przeciwciał antyjądrowych na początku badania i okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. ##- populacja pacjentów, u których przeprowadzono analizę obecności przeciwciał anti-dsDNA na początku badania i okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia** w osoczu krwi **przeciwciał antyjądrowych** (parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podanie infliksymabu 4. pacjentom, zamiast placebo wiąże się wystąpieniem przeciwciał antyjądrowych dodatkowo u jednego pacjenta) oraz przeciwciał anti-dsDNA (parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podanie infliksymabu 6. pacjentom, zamiast placebo wiąże się wystąpieniem przeciwciał antyjądrowych dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7].

### **5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PO RESEKCJI JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]**

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie jednej publikacji pełnotekstowej do badania Requero i wsp. [12] dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie. W publikacji referencyjnej [11], nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności klinicznej. Natomiast w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono wyników przedstawionych w ramach publikacji referencyjnej [13], ponieważ przeprowadzona subanaliza, oparta na badaniu Requero i wsp., nie dotyczyła oceny skuteczności leczenia.

### 5.1.3.1. RYZYKO NAWROTU CHOROBY CROHNA

Tabela 40. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby przy podawaniu infliksymabu względem placebo.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
Nawrót choroby definiowany jako odsetek pacjentów, którzy podczas badania endoskopowego uzyskali wynik 2, 3 lub 4 według skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a	[12]	1 (9,1%)	11 (84,6%)	0,11 [0,02; 0,46]	=0,0006 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 3]
Poważny nawrót choroby definiowany jako odsetek pacjentów, którzy podczas badania endoskopowego uzyskali wynik 3 lub 4 według skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a oraz ponad 10 zmian aftowych śluzówki jelita krętego	[12]	1* (9,1%)	7* (53,8%)	0,17 [0,03; 0,81]	=0,0008 <sup>^</sup> <0,05*	3 [2; 15]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. <sup>^</sup>Wyniki podane w publikacji referencyjnej. \*-obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo 2. pacjentom wiąże się uniknięciem wystąpienia nawrotu choroby dodatkowo u jednego pacjenta z tej grupy, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie) [12],
- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnego nawrotu choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast placebo 3. pacjentom wiąże się uniknięciem wystąpienia poważnego nawrotu choroby dodatkowo u jednego pacjenta z tej grupy w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie) [12].

### 5.1.3.2. REMISJA CHOROBY

Tabela 41. Prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby przy podawaniu infliksymabu względem placebo.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Remisja choroby definiowana jako odsetek pacjentów, którzy podczas badania endoskopowego uzyskali wynik 0 lub 1 według skali oceny opracowanej przez	[12]	10* (90,9%)	2* (15,4%)	5,91 [2,06; 21,21]	<0,05	2 [2; 3]

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
<b>Rutgeerts'a</b>						

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem wystąpienia remisji choroby** (parametr NNT wyniósł 2. co oznacza, że podanie infliksymabu 2. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z wystąpieniem remisji choroby dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

### 5.1.3.3. PRAWDOPODOBIENSTWO WYSTĄPIENIA BRAKU OBJAWÓW CHOROBY

Tabela 42. Prawdopodobieństwo wystąpienia braku objawów choroby przy podawaniu infliksymabu względem placebo.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
<b>Brak objawów choroby stwierdzony na podstawie badania endoskopowego: brak owrzodzeń i uzyskanie wyniku 0 według skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a.</b>	[12]	9* (81,8%)	1* (7,7%)	10,64 [2,32; 60,47]	<b>0,0005<sup>^</sup> &lt;0,05*</b>	2 [2; 3]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem wystąpienia braku objawów choroby** (parametr NNT wyniósł 2. co oznacza, że podanie infliksymabu 2. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z wystąpieniem braku objawów choroby dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

### 5.1.3.4. NASILENIE CHOROBY OCENIANE NA PODSTAWIE BADANIA ENDOSKOPOWEGO

Tabela 43. Nasilenie choroby oceniane na podstawie badania endoskopowego przy podawaniu infliksymabu względem placebo.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RB/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
<b>Nasilenie 0-1</b>	[12]	10 (90,9%)	2 (15,4%)	5,91 [2,06; 21,21]	<b>&lt;0,05</b>	NNT=2 [2; 3]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RB/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
choroby oceniane za pomocą badania endoskopowego <sup>#</sup>	2-4	1 (9,1%)	11 (84,6%)	0,11 [0,02; 0,46]	<0,05	NNH=2 [2; 3]
	0	9 (81,8%)	1 (7,7%)	10,64 [2,32; 60,47]	<0,05	NNT=2 [2; 3]
	1	1 (9,1%)	1 (7,7%)	1,18 [0,13; 10,54]	>0,05	-
	2	0 (0,0%)	4 (30,8%)	Peto OR=0,12 [0,01; 0,99]	<0,05	NNH=4 [2; 332]
	3	1 (9,1%)	3 (21,1%)	0,39 [0,06; 2,35]	>0,05	-
	4	0 (0,0%)	4 (30,8%)	Peto OR=0,12 [0,01; 0,99]	<0,05	NNH=4 [2; 332]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \* obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #-nasilenie choroby oceniane na podstawie badania endoskopowego za pomocą skali oceny opracowanej przez Rutgeerts'a (0-brak zmian jelita; 1-pięć lub mniej zmian aftowych, 2- pięć lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego, 3-aftowe zapalenie jelita krętego z rozproszonym stanem zapalnym błony śluzowej; 4-rozproszone zapalenie błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą badania endoskopowego na 1 punkt** (obecność pięciu lub mniej zmian aftowych) oraz na 3 punkty (obecność aftowego zapalenia jelita krętego z rozproszonym stanem zapalnym błony śluzowej) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą badania endoskopowego na:**
  - **0–1 punktów** (parametr NNT wyniósł 2. co oznacza, że podanie infliksymabu 2. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uzyskaniem nasilenia choroby ocenionego za pomocą badania endoskopowego na 0–1 punktów dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **2–4 punktów** (parametr NNH wyniósł 2. co oznacza, że podanie infliksymabu 2. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uzyskaniem nasilenia choroby ocenionego za pomocą badania endoskopowego na 2–4 punktów dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **0 punktów – brak zmian jelita** (parametr NNT wyniósł 2. co oznacza, że podanie infliksymabu 2. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uzyskaniem nasilenia choroby ocenionego za pomocą badania endoskopowego na 0 punktów, dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **2 punkty – obecność pięciu lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego** (parametr NNH wyniósł 4. co oznacza, że podanie infliksymabu 4. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uzyskaniem

nasilenia choroby ocenionego za pomocą badania endoskopowego na 2 punkty dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],

- o **4 punkty – obecność rozproszonego zapalenia błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami** (parametr NNH wyniósł 4. co oznacza, że podanie infliksymabu 4. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uzyskaniem nasilenia choroby ocenionego za pomocą badania endoskopowego na 4 punkty dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

**Tabela 44. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RB/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI	≤150	[12]	8 (80,0%)	7 (53,8%)	RB=1,35 [0,71; 2,66]	>0,05	-
	>150		2 (20,0%)	6 (46,2%)	RR=0,39 [0,10; 1,33]	>0,05	-
	≤200		10 (100,0%)	8 (61,5%)	RB=1,48 [0,92; 2,61]	>0,05	-
	>200		0 (0,0%)	5 (38,5%)	Peto OR=0,11 [0,02; 0,74]	<b>&lt;0,05</b>	3 [2; 14]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. CDAI≤150 punktów wskazywał na remisję choroby; CDAI>200 wskazywał na nawrót choroby.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą wskaźnika CDAI na: ≤150 punktów, >150 punktów, ≤ 200 punktów, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],**
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą wskaźnika CDAI na >200 punktów** (parametr NNT wyniósł 3. co oznacza, że podanie infliksymabu 3. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uniknięciem uzyskania nasilenia choroby ocenionego za pomocą wskaźnika CDAI na >200 punktów, dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

### 5.1.3.5. ODSETEK PACJENTÓW Z OWRZODZENIAMI ŚLIZÓWKI JELITA

Tabela 45. Odsetek pacjentów z owrzodzeniami śluzówki jelita przy podawaniu infliksymabu względem placebo.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Owrzodzenia	Brak	9 (81,8%)	1 (7,7%)	10,64 [2,32; 60,47]	<0,05	2 [2; 3]
	1–10	1 (9,1%)	5 (38,5%)	0,24 [0,04; 1,23]	>0,05	-
	>10	1 (9,1%)	7 (53,8%)	0,17 [0,03; 0,81]	<0,05	3 [2; 15]

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono występowanie 1–10 owrzodzeń śluzówki jelita**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono brak owrzodzeń śluzówki jelita** (parametr NNT wyniósł 2. co oznacza, że podanie infliksymabu 2. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z brakiem wystąpienia owrzodzeń śluzówki jelita, dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono >10 owrzodzeń śluzówki jelita** (parametr NNT wyniósł 3. co oznacza, że podanie infliksymabu 3. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uniknięciem wystąpienia >10 owrzodzeń śluzówki jelita, dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

### 5.1.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PO RESEKCJI JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie dwóch publikacji pełnotekstowych do badania Requerio i wsp. – [11], [12], dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie. Natomiast w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono wyników przedstawionych w ramach publikacji referencyjnej [13], ponieważ przeprowadzona subanaliza, oparta na badaniu Requerio i wsp., nie dotyczyła oceny profilu bezpieczeństwa infliksymabu.

**Tabela 46. Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych</b>	[12]	2 (18,2%*)	1 (7,7%*)	2,36 [0,34; 16,80]	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

**Tabela 47. Jakiegokolwiek działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane</b>	[12]	8 (72,7%*)	11 (84,6%*)	0,86 [0,50; 1,35]	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

**Tabela 48. Określone działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo.**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	[12]	1	0	Peto OR=8,86 [0,17; 452,79]	>0,05
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>		1	2	0,59 [0,08; 4,00]	>0,05
<b>Guzki płuc</b>		0	1	Peto OR=0,16 [0,003; 8,06]	>0,05
<b>Ból brzucha</b>		1	0	Peto OR=8,86 [0,17; 452,79]	>0,05
<b>Częściowa niedrożność jelita cienkiego</b>		0	1	Peto OR=0,16 [0,003; 8,06]	>0,05
<b>Zapalenie żołądka i jelit</b>		0	1	Peto OR=0,16 [0,003; 8,06]	>0,05
<b>Bóle stawów</b>		0	2	Peto OR=0,15 [0,008; 2,49]	>0,05
<b>Odmiedniczkowe zapalenie nerek</b>		1	0	Peto OR=8,86 [0,17; 452,79]	>0,05
<b>Gorączka</b>		0	1	Peto OR=0,16 [0,003; 8,06]	>0,05

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=13 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Reakcja przypominająca toczeń			1	0	Peto OR=8,86 [0,17; 452,79]	>0,05
Reakcja na wlew	Flushing (zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała)		0	1	Peto OR=0,16 [0,003; 8,06]	>0,05
	Pokrzywka		1	0	Peto OR=8,86 [0,17; 452,79]	>0,05
	Ucisk w klatce piersiowej		1	0	Peto OR=8,86 [0,17; 452,79]	>0,05
Ropnie	Jamy brzusznej		1	0	Peto OR=8,86 [0,17; 452,79]	>0,05
	Odbytu		0	1	Peto OR=0,16 [0,003; 8,06]	>0,05
Zaostrzenie choroby Crohna			0	1	Peto OR=0,16 [0,003; 8,06]	>0,05

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem wystąpienia określonych działań niepożądanych** takich jak: zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardzieli, guzki płuc, ból brzucha, częściowa niedrożność jelita cienkiego, zapalenie żołądka i jelit, bóle stawów, odmiedniczkowe zapalenie nerek, gorączka, reakcje przypominające toczeń, reakcje na wlew (flushing, pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej), ropnie (jamy brzusznej, odbytu), zaostrzenie choroby Crohna, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

**Tabela 49. Określone działania niepożądane przypadające na jednego pacjenta, przy podawaniu infliksymabu względem placebo**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Ref.	Grupa badana N=11 Liczba zdarzeń/ 1 pacjenta	Grupa kontrolna N=13 Liczba zdarzeń/ 1 pacjenta	RB [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	54	[11]	1	1	Bd	1,0
	9–54		0	0	Bd	1,0
Ropień	54		1	1	Bd	1,0
	9–54		1	1	Bd	1,0
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	54		1	0	Bd	0,46
	9–54		1	0	Bd	0,46
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	54		0	1	Bd	1,0
	9–54		0	1	Bd	1,0
Reakcja na wlew	54		3	3	Bd	1,0
	9–54		2	1	Bd	0,58
Łagodne guzki płuc	54		0	1	Bd	1,0
	9–54		0	1	Bd	1,0
Niewielka niedrożność	54		0	1	Bd	1,0



Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Ref.	Grupa badana N=11 Liczba zdarzeń/ 1 pacjenta	Grupa kontrolna N=13 Liczba zdarzeń/ 1 pacjenta	RB [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
jelit	9–54		0	0	Bd	1,0
Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	54		1	0	Bd	0,46
	9–54		1	0	Bd	0,46
Kamica nerkowa	54		1	0	Bd	0,46
	9–54		1	0	Bd	0,46
Reakcja przypominająca toczeń	54		1	0	Bd	0,46
	9–54		1	0	Bd	0,46
Wrzody żołądka	54		1	0	Bd	0,46
	9–54		1	0	Bd	0,46
Bóle stawów	54		1	1	Bd	1,0
	9–54		1	0	Bd	0,46
Bóle brzucha	54		1	0	Bd	0,46
	9–54		0	0	Bd	1,0
Słabe gojenie ran	54		0	0	Bd	1,0
	9–54		0	0	Bd	1,0
Zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna	54		0	1	Bd	1,0
	9–54		0	1	Bd	1,0
Śmierć	54		0	0	Bd	1,0
Całkowita liczba pacjentów u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane	54		7	6	Bd	0,44
	9–54		6	4	Bd	0,41

Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 54 tygodnie. ^-wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia u jednego pacjenta określonych działań niepożądanych takich jak:** wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, ropień, odmiedniczkowe zapalenie nerek, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, reakcja na wlew, łagodne guzki płuc, niewielka niedrożność jelit, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, kamica nerkowa, reakcja przypominająca toczeń, wrzody żołądka, bóle stawów, bóle brzucha, słabe gojenie ran, zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna, śmierć **oraz pod względem całkowitej liczby pacjentów u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [11].

## 5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymbabu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu stosowanych w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy), u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zidentyfikowano natomiast 1 otwarte randomizowane badanie pilotażowe [14] oraz 2 retrospektywne badania kohortowe [15], [16] dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymbabu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu stosowanych w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Nie zidentyfikowano natomiast żadnych randomizowanych badań klinicznych oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymbabu w porównaniu do adalimumabu stosowanych w leczeniu podtrzymującym u dzieci w wieku 6–18 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej

**Tabela 50. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [14], [15], [16].**

Punkt końcowy	Badanie		
	[14]	[15]	[16]
<b>Skuteczność kliniczna</b>			
Zagojenie śluzówki jelita definiowane jako uzyskanie podczas badania endoskopowego wyniku równego 0–2 punktów (nieaktywna choroba) w skali SES-CD.	-	+	-
Komplikacje w gojeniu śluzówki jelita definiowane jako wystąpienie podczas gojenia się śluzówki, zaburzeń profilu jelita grubego i/lub obecność blizn uniemożliwiających wykonanie badania endoskopowego.	-	+	-
Zamknięcie przetok okołodobytniczych.	-	+	-
Utrzymanie remisji, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy#.	-	+ [główny punkt końcowy badania]	-
Zagojenie śluzówki jelita, ocenianego na podstawie badania endoskopowego (0–2 punkty w skali SES-CD), w okresie obserwacji wynoszącym 6, 12, 24 i 36 miesięcy#.	-	+	-
Zagojenie śluzówki jelita, ocenianego na podstawie badania histologicznego (wynik ≤ 1 punkt w skali oceny wg Geboes), w okresie obserwacji wynoszącym 12, 24 i 36 miesięcy#.	-	+	-
Konieczność hospitalizacji	-	-	+
Konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego	-	-	+
Nawrót choroby oceniany na podstawie badania endoskopowego definiowany jako uzyskanie wyniku w skali Rutgeerts'a wynoszącego co najmniej 2 punkty	+ [główny punkt końcowy]	-	-
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali Rutgeerts'a podczas badania endoskopowego	+	-	-
Odsetek pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby definiowanym jako uzyskanie co najmniej	+	-	-

Punkt końcowy	Badanie		
	[14]	[15]	[16]
<b>4,1 punktu w skali Geboes'a podczas badania histologicznego</b>			
<b>Odsetek pacjentów z klinicznym nawrotem choroby</b>	+	-	-
<b>Profil bezpieczeństwa</b>			
<b>Wycofanie z udziału w badaniu podczas leczenia podtrzymującego</b>	-	+	-
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	-	+	-
<b>Reakcje na wlew</b>	-	+	-

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu. #-wyniki odczytane z wykresów.

Zidentyfikowane randomizowane prospektywne otwarte badanie pilotażowe [14] dotyczące oceny skuteczności klinicznej infliksymabu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu stosowanych w zapobieganiu nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po zabiegu resekcji jelita. Jedna grupa pacjentów (N=10) przyjmowała infliksymab w dawce 5 mg/kg w 0., 2., i 6. tygodniu leczenia, a następnie co 8 tygodni przez okres 1 roku. Druga grupa pacjentów (N=10) otrzymała pierwszą dawkę 160 mg adalimumabu podawanego podskórnie w 0. tygodniu, po 14 dniach drugą dawkę leku – 80 mg adalimumabu podawaną podskórnie, a następnie trzecią i kolejne dawki leku – 40 mg adalimumabu podawane podskórnie co 2 tygodnie przez okres 1 roku. Podawanie leków biologicznych rozpoczęło pacjentów 4–6 tygodni po operacji. Wszyscy pacjenci otrzymywali metronidazol w dawce 500 mg dwa razy dziennie przez 2 tygodnie po operacji. Zastosowane w badaniu dawki leków są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Remsima® [63], Humira® [540] oraz z zaleceniami przedstawionymi w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [538]. **Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.**

Zidentyfikowane retrospektywne badanie kohortowe [15] dotyczyło oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa infliksymabu w porównaniu do adalimumabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci z grupy przyjmującej infliksymab, po wstępnym leczeniu metylopredyzolonem w dawce 20 mg podawanym dożylnie (lub chlorfenaminą 10 mg domięśniowo, w przypadku pacjentów z nietolerancją sterydów) rozpoczęli leczenie infliksymabem (N=58) stosowanym dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0., 2., i 6. tygodniu leczenia, a następnie co 8 tygodni, w celu utrzymania remisji. Dodatkowo 24 pacjentów, przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem, przyjmowało doustne leki immunosupresyjne (azatiopryna 1,5–2,0 mg/kg/dzień). W trakcie badania 52 pacjentów przyjmowało azatioprynę, której podawanie zakończono 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia infliksymabem w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań mogących prowadzić do zgonu pacjenta. Osoby z grupy przyjmującej adalimumab (N=67) otrzymali pierwszą dawkę leku – 160 mg adalimumabu podawaną podskórnie, po 14 dniach drugą dawkę leku – 80 mg adalimumabu podawaną podskórnie, a następnie

trzecią i kolejne dawki leku – 40 mg adalimumabu podawane podskórnym co 2 tygodnie. W momencie rozpoczęcia leczenia adalimumabem 28 chorych przyjmowało azatioprynę, a w trakcie trwania badania azatioprynę stosowało 47 pacjentów. Podawanie azatiopryny zakończono 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia adalimumabem. Ocenę skuteczności leczenia u wszystkich pacjentów przeprowadzono na zakończenie okresu leczenia indukcyjnego, a następnie co dwa miesiące w trakcie okresu leczenia podtrzymującego. Zastosowane w badaniu dawki leków są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Remsima® [63], Humira® [540] oraz z zaleceniami przedstawionymi w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [538]. **Okres obserwacji w badaniu wyniósł 36 miesięcy.**

Zidentyfikowane retrospektywne badanie kohortowe [16] dotyczyło oceny skuteczności klinicznej infliksymbabu w porównaniu do adalimumabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W badaniu nie przedstawiono schematu dawkowania leków ani dokładnego czasu trwania okresu obserwacji, nie przedstawiono również danych dotyczących profilu bezpieczeństwa leku.

## 5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

### 5.2.1.1. ZAGOJENIE ŚLIZÓWKI JELITA

**Tabela 51. Zagojenie śluzówki jelita oceniane na podstawie badania endoskopowego przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [15].**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Grupa badana N=58 n (%)	Grupa kontrolna N=67 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Zagojenie śluzówki jelita<sup>#</sup></b>	6	38* (66,0%) <sup>^</sup>	40* (60,0%) <sup>^</sup>	1,10 [0,83; 1,45]	>0,05
	12	49* (85,0%) <sup>^</sup>	50* (75,0%) <sup>^</sup>	1,13 [0,94; 1,37]	>0,05
	24	44* (76,0%) <sup>^</sup>	52* (78,0%) <sup>^</sup>	0,98 [0,79; 1,19]	>0,05
	36	37* (63,0%) <sup>^</sup>	46* (69,0%) <sup>^</sup>	0,93 [0,71; 1,19]	>0,05

Grupa badana: infliksymbab. Grupa kontrolna: adalimumab. #-zagojenie śluzówki jelita definiowane jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali podczas badania endoskopowego wynik równy 0–2 punktów (nieaktywna choroba) w skali SES-CD. ^-wartości odczytano z wykresu, przedstawionego w publikacji referencyjnej; \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymbabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pod względem odsetka pacjentów, u których obserwowano podczas badania endoskopowego zagojenie śluzówki jelita, w okresie obserwacji wynoszącym 6, 12, 24 i 36 miesięcy [15].**

**Tabela 52. Zagojenie śluzówki jelita oceniane za pomocą badania histologicznego przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; dane z referencji [15].**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Grupa badana N=58 n (%)	Grupa kontrolna N=67 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Zagojenie śluzówki jelita <sup>#</sup>	12	19* (32,0%) <sup>^</sup>	31* (46,0%) <sup>^</sup>	0,71 [0,45; 1,10]	>0,05
	24	49* (84,0%) <sup>^</sup>	50* (74,0%) <sup>^</sup>	1,13 [0,94; 1,37]	>0,05
	36	24* (42,0%) <sup>^</sup>	38* (56,0%) <sup>^</sup>	0,73 [0,50; 1,05]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. #-zagojenie śluzówki jelita definiowane jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali podczas badania histologicznego wynik  $\leq 1$  punkt w skali oceny wg Geboes, ^-wartości odczytano z wykresu z publikacji referencyjnej. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pod względem odsetka pacjentów, u których stwierdzono zagojenie śluzówki jelita na podstawie badania histologicznego, w okresie obserwacji wynoszącym 12, 24 i 36 miesięcy [15].**

**Tabela 53. Zagojenie śluzówki jelita przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; populacja pacjentów w zależności od lokalizacji zmian; dane z referencji [15].**

Punkt końcowy		Grupa badana n (%)	Grupa kontrolna n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Zagojenie śluzówki jelita <sup>^</sup>	Górny odcinek jelita	3* (100,0%) N=3	2* (100,0%) N=2	-	-
	Jelito kręte	10* (69,5%) N=14	13* (73,3%) N=18	0,99 [0,60; 1,56]	>0,05
	Odcinek krętniczo-kątniczy	16* (50,8%) N=27	14* (49,3%) N=28	1,19 [0,73; 1,96]	>0,05
	Okreźnica	5* (32,2%) N=14	7* (37,4%) N=19	0,97 [0,38; 2,33]	>0,05
	Odbyt	3* (40,7%) N=8	5* (44,8%) N=11	0,82 [0,26; 2,31]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. Okres obserwacji: 36 miesięcy. ^-zagojenie śluzówki jelita definiowane jako uzyskanie podczas badania endoskopowego wyniku równego 0–2 punktów (nieaktywna choroba) w skali SES-CD. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pod względem odsetka pacjentów, u których obserwowano zagojenie śluzówki jelita w obszarze: górnego odcinka jelita, jelita krętego, odcina krętniczo-kątniczego, okreźnicy, odbytu, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15].**

**Tabela 54. Komplikacje w gojeniu śluzówki jelita przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; dane z referencji [15].**

Punkt końcowy	Grupa badana N=58 n (%)	Grupa kontrolna N=67 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Komplikacje w gojeniu śluzówki jelita<sup>^</sup></b>	17 (28,8%)	7 (10,6%)	2,81 [1,29; 6,23]	<b>&lt;0,05</b>	<b>6 [4; 20]</b>

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. Okres obserwacji: 36 miesięcy. <sup>^</sup>-definiowane jako wystąpienie podczas gojenia się śluzówki, odkształceń profilu jelita grubego i/lub obecność blizn uniemożliwiających wykonanie badania endoskopowego. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) większym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły komplikacje z gojenia śluzówki jelita**, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15] (parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podanie infliksymabu zamiast adalimumabu 6. pacjentom, spowoduje wystąpienie komplikacji w gojeniu śluzówki jelita dodatkowo u jednego pacjenta).

### 5.2.1.2. ZAMKNIĘCIE PRZETOK OKOŁOODBYTNICZYCH

**Tabela 55. Zamknięcie przetok okołoodbytniczych przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; subpopulacja pacjentów z przetokami okołoodbytniczymi; dane z referencji [15].**

Punkt końcowy	Grupa badana N=8 n (%)	Grupa kontrolna N=11 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*
<b>Zamknięcie przetok okołoodbytniczych</b>	6 (75,0%)	8 (72,7%)	1,03 [0,53; 1,86]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. Okres obserwacji: 36 miesięcy. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pod względem odsetka pacjentów, u których obserwowano zamknięcie przetok okołoodbytniczych** (w subpopulacji pacjentów z przetokami okołoodbytniczymi), w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15].

### 5.2.1.3. KONIECZNOŚĆ PRZEPROWADZENIA ZABIEGU OPERACYJNEGO

**Tabela 56. Konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; dane z referencji [16].**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana n (roczny wskaźnik/100 osobolat)	Grupa kontrolna n (roczny wskaźnik/100 osobolat)	HR [95% CI]*	Wartość p
<b>Konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego</b>	Bd	122 (5,5) N=1445	91 (6,9) N=865	0,79 [0,60; 1,05]	>0,05
	1 rok	79 (6,9) N=1445	52 (7,6) N=865	0,88 [0,61; 1,27]	>0,05

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa badana n (roczny wskaźnik/100 osobołat)	Grupa kontrolna n (roczny wskaźnik/100 osobołat)	HR [95% CI]*	Wartość p
	90 dni od zaprzestania terapii	77 (5,8) N=1445	47 (7,0) N=865	0,84 [0,58; 1,23]	>0,05
	Bd	59 (5,6)^ N=bd	47 (7,2)^ N=bd	0,77 [0,51; 1,14]	>0,05
	Bd	63 (5,3)^ <sup>^</sup> N=bd	44 (6,5)^ <sup>^</sup> N=bd	0,82 [0,55; 1,23]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. \*wyniki przedstawione w publikacji referencyjnej. ^pacjenci stosujący steroidy w momencie rozpoczęcia leczenia; ^^pacjenci nie stosujący steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia. bd- brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem konieczności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego:**

- o w ogólnej populacji pacjentów [16],
- o w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16],
- o w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni od zaprzestania terapii [16],
- o w populacji pacjentów stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16].

#### 5.2.1.4. KONIECZNOŚĆ HOSPITALIZACJI

Tabela 57. Konieczność hospitalizacji przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; dane z referencji [16].

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Grupa badana n (roczny wskaźnik/100 osobołat)	Grupa kontrolna n (roczny wskaźnik/100 osobołat)	HR [95% CI]*	Wartość p
Konieczność hospitalizacji	Pacjenci z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą	bd	245 (11,8) N=1445	185 (15,4) N=865	0,88 [0,72; 1,07]	>0,05
		1 rok	165 (8,0) N=1445	117 (9,7) N=865	0,95 [0,74; 1,22]	>0,05
		90 dni od zaprzestania terapii	163 (12,8) N=1445	101 (16,0) N=865	0,96 [0,74; 1,25]	>0,05
		bd	126 (13,1)^ N=bd	100 (17,3)^ N=bd	0,86 [0,65; 1,12]	>0,05
		bd	119 (10,7)^ <sup>^</sup> N=bd	85 (13,5)^ <sup>^</sup> N=bd	0,90 [0,67–1,20]	>0,05
	Pacjenci z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą	bd	369 (19,5) N=1445	263 (24,0) N=865	0,90 [0,77; 1,07]	>0,05
		1 rok	284 (27,7) N=1445	178 (29,1) N=865	1,05 [0,87; 1,28]	>0,05
		90 dni od zaprzestania terapii	283 (23,5) N=1445	165 (27,8) N=865	1,00 [0,81; 1,22]	>0,05

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Grupa badana n (roczny wskaźnik/100 osobołat)	Grupa kontrolna n (roczny wskaźnik/100 osobołat)	HR [95% CI]*	Wartość p
		bd	179 (20,3) N=bd	140 (27,4) N=bd	0,82 [0,65; 1,04]	>0,05
		bd	190 (18,7) N=bd	123 (21,0) N=bd	1,00 [0,78; 1,26]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. \*wyniki przedstawione w publikacji referencyjnej. ^pacjenci stosujący steroidy w momencie rozpoczęcia leczenia; ^^pacjenci nie stosujący steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia. bd- brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem konieczności hospitalizacji:**

- o w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą [16],
- o w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16],
- o w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni od zaprzestania terapii [16],
- o w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16],
- o w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą [16],
- o w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16],
- o w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni od zaprzestania terapii [16],
- o w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16].

#### **5.2.1.5. INNE OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE, DLA KTÓRYCH NIE MA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PEŁNEJ ANALIZY SKUTECZNOŚCI ZE WZGLĘDU NA BRAK SZCZEGÓŁOWYCH DANYCH W PUBLIKACJI REFERENCYJNEJ**

Na podstawie informacji przedstawionych w publikacji referencyjnej dotyczących punktów końcowych dla których w analizowanych badaniach nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych stwierdzono, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu z adalimumabem prawdopodobnie wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie utrzymania remisji**, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15].



## 5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Tabela 58. Profil bezpieczeństwa(dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu względem adalimumabu; dane z referencji [15].

Punkt końcowy	Grupa badana N=58 n (%)	Grupa kontrolna N=67 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Wycofanie z udziału w badaniu podczas leczenia podtrzymującego	12 (20,7%*)	16 (23,9%*)	0,87 [0,45; 1,65]	>0,05
Ciężkie działania niepożądane	2 (3,4%*)	1 (1,5%*)	2,31 [0,31; 17,39]	>0,05
Reakcje na wlew	8 (13,5%)	5 (7,6%)	1,85 [0,67; 5,13]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. Okres obserwacji: 36 miesięcy. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: wycofania z udziału w badaniu podczas leczenia podtrzymującego, ciężkich działań niepożądanych, reakcji na wlew**, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15].

## 5.2.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PO RESEKCJI JELITA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

### 5.2.3.1. NAWRÓT CHOROBY

Tabela 59. Nawrót choroby przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; dane z referencji [14].

Punkt końcowy	Grupa badana N=10 n (%)	Grupa kontrolna N=10 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Nawrót choroby oceniany na podstawie badania endoskopowego definiowany jako uzyskanie wyniku w skali Rutgeerts'a wynoszącego co najmniej 2 punkty	2 (20,0%)	1 (10,0%)	2,00 [0,30; 14,09]	>0,05
Kliniczny nawrót choroby	1 (10,0%)	1 (10,0%)	1,00 [0,11; 8,85]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. Okres obserwacji: 12 miesięcy. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby ocenianego na podstawie badania endoskopowego jak i klinicznego nawrotu choroby**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14].

### 5.2.3.2. ODSETEK PACJENTÓW Z UMIARKOWANYM NASILENIEM CHOROBY

Tabela 60. Odsetek pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; dane z referencji [14].

Punkt końcowy	Grupa badana N=10 n (%)	Grupa kontrolna N=10 n (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Odsetek pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby definiowanym jako uzyskanie co najmniej 4,1 punktu w skali Geboes'a podczas badania histologicznego</b>	3 (30,0%)	2 (20,0%)	1,50 [0,36; 6,53]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. Okres obserwacji: 12 miesięcy. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem odsetka pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14].

### 5.2.3.3. NASILENIE CHOROBY

Tabela 61. Nasilenie choroby oceniane w skali Rutgeerts'a przy podawaniu infliksymabu względem adalimumabu; dane z referencji [14].

Punkt końcowy		Grupa badana N=10 n (%)	Grupa kontrolna N=10 n (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Nasilenie choroby oceniane w skali Rutgeerts'a<sup>^</sup> podczas badania endoskopowego</b>	0	0	0	-	-
	1	0	0	-	-
	2	1	1	1,00 [0,11; 8,85]	>0,05
	3	0	0	-	-
	4	1	0	PetoOR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05

Grupa badana: infliksymab. Grupa kontrolna: adalimumab. Okres obserwacji: 12 miesięcy. \*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>Skala Rutgeerts'a: 0-brak zmian w śluzówce jelita; 1- pięć lub mniej zmian aftowych, 2- pięć lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego, 3-aftowe zapalenie jelita krętego z rozproszonym stanem zapalnym błony śluzowej; 4-rozproszone zapalenie błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **infliksymabu** w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pod względem odsetka pacjentów z nasileniem choroby ocenianym na 2 punkty** (pięć lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego) **i 4 punkty** (rozproszone zapalenie błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami) **w skali Rutgeerts'a podczas badania endoskopowego**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14].

#### **5.2.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PO RESEKCJI JELITA W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]**

W badaniu [14] nie przeprowadzono analizy profilu bezpieczeństwa infliksymabu względem adalimumabu.

#### **5.2.5. METAANALIZY SIECIOWE**

Ze względu na fakt, że zidentyfikowano tylko trzy badania o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujące infliksymab względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu zdecydowano o przedstawieniu w ramach niniejszej analizy, wyników zidentyfikowanych metaanaliz sieciowych w celu wzmocnienia wniosku na temat porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem adalimumabu.

Na podstawie przeglądu medycznych baz danych, Autorzy analizy zidentyfikowali 6 opracowań wtórnych (3 publikacje pełnotekstowe [478], [479], [482], 3 abstrakty konferencyjne [480], [481], [483]) w których przeprowadzono metaanalizy sieciowe porównujące efektywność kliniczną między innymi infliksymabu oraz adalimumabu.

##### **Hazlewood i wsp. 2015 [478]**

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic **między infliksymabem a adalimumabem w zakresie utrzymania remisji choroby (OR=1,8; 95%CrI: 1,0; 3,8)** oraz wycofania z udziału w badaniu (OR=0,60; 95%CrI: 0,27; 1,30). Natomiast stosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (OR=0,18; 95%CrI: 0,09; 0,34).

##### **Singh i wsp. 2014 [479]**

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem pod względem skuteczności w utrzymaniu remisji choroby (RR=1,56; 95%CrI: 0,26; 8,92)**. Ogólnie, prawdopodobieństwo uznania za najbardziej skuteczny lek stosowany w celu podtrzymania remisji wynosiło 48% w przypadku adalimumabu i 11% w przypadku infliksymabu.

### **Bounthavong i wsp. 2015 [480] (abstrakt konferencyjny)**

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że szansa na wystąpienie remisji choroby była zbliżona podczas terapii adalimumabem niż infliksymabem (OR=1,40; 95%CrI: 0,86; 2,53), **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami**. Zbliżone prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zakażeń obserwowano w przypadku infliksymabu (0,010%) niż adalimumabu (0,008%); również prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych działań niepożądanych było podobne w przypadku infliksymabu (10%) niż adalimumabu (7%); różnice nieistotne statystycznie. Autorzy opracowania wtórnego [480] **nie stwierdzili żadnych istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi lekami biologicznymi w zakresie remisji choroby, występowania poważnych infekcji oraz poważnych działań niepożądanych.

### **Rezaie i wsp. 2013 (abstrakt konferencyjny) [481]**

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że prawdopodobieństwo, że infliksymab jest bardziej skuteczny niż adalimumab w zakresie utrzymania remisji choroby wynosiło 1% (OR=0,4; 95%CrI: 0,2; 0,9).

### **Stidham i wsp. 2014 [482]–[483]**

**Przeprowadzona metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w zakresie utrzymania remisji choroby** (adalimumab vs infliksymab: RR=1,42; 95%CrI: 0,17; 9,27 [482]; RR=1,88; 95%CrI: 0,31; 10,72 [483]). Prawdopodobieństwo uznania za najbardziej skuteczny lek stosowany w celu podtrzymania remisji wynosiło 61% w przypadku adalimumabu oraz 29% w przypadku infliksymabu.

## **6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

### **6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 32 badania o niższej wiarygodności:

- 6 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej: [21]–[26],
- 2 prospektywne badanie kliniczne z grupą kontrolną: [27],[28],
- 1 badanie pilotażowe: [29],
- 8 retrospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną: [15], [16], [30]–[35] (badania [15] i [16] zostały omówione z rozdziale 5.2.)
- 8 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej: [36]–[43],
- 4 badania kohortowe: [44]–[47],
- 3 opisy przypadku: [48]–[50],

dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo w niniejszym rozdziale omówiono 4 badania RCT nie kwalifikujące się do włączenia do zasadniczej części analizy: [17]–[20].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

## **6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

**Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności oraz badań RCT, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy** potwierdzają skuteczność infliksymabu w leczeniu podtrzymującym zarówno osób dorosłych [24], [26], [27], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [41], [46], [47], [48], [49], [50] jak i u dzieci [18], [20], [22], [23], [30], [42], [43], [44], [45] z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Autorzy opracowań o niższej wiarygodności wskazują także na skuteczność infliksymabu w zapobieganiu nawrotom choroby po przeprowadzeniu resekcji jelita [17], [21], [29] oraz w leczeniu przetok występujących u niektórych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [26], [27], [36] co potwierdza wyniki uzyskane w niniejszej analizie.

Badania o niższej wiarygodności porównujące bezpośrednio skuteczność infliksymabu względem adalimumabu wskazują na porównywalną skuteczność obu leków stosowanych zarówno w przedłużonym okresie leczenia podtrzymującego [15] (36 miesięcy) jak i w standardowym okresie leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) [16], [14], [28]. Dodatkowo w badaniu [19] stwierdzono, że zmiana leczenia z infliksymabu na adalimumab prowadzi do utraty tolerancji leczenia oraz skuteczności klinicznej terapii. W związku z tym zalecane jest prowadzenie leczenia pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF- $\alpha$ .

Co istotne, Autorzy badań o niższej wiarygodności dotyczących nawrotu choroby zalecają stosowanie leczenia podtrzymującego infliksymabem w celu wydłużenia okresu utrzymania remisji choroby Crohna [25], [34]. Z kolei wyniki uzyskane w badaniu [40] wskazują na zasadność wydłużenia powyżej 12 miesięcy okresu leczenia podtrzymującego infliksymabem, przy równoczesnym stosowaniu immunomodulatorów co prowadzi do wzmocnienia odpowiedzi na leczenie.

Należy także zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane w ramach randomizowanego badania o akronimie REACH [18] wskazują na skuteczność infliksymabu w zakresie utrzymania odpowiedzi na leczenie jak i remisji choroby w populacji pediatrycznej. W okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie 63,5% oraz 55,8% pacjentów przyjmujących infuzje infliksymabu co 8 tygodni utrzymało odpowiednio odpowiedź

na leczenie i remisję choroby w porównaniu do 33,3% i 23,5% pacjentów stosujących infliksymab co 12 tygodni. Autorzy badania [18] zaznaczają, że wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi infuzjami z 8 do 12 tygodni wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby u dzieci, u których nie stosowano zwiększania stosowanej dawki leku. Dodatkowo wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi infuzjami nie wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych w populacji pediatrycznej.

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności oraz badań RCT, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy potwierdzają dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów zarówno dorosłych [17], [24], [32], [37], [39], [46], [49], [50] jak i przez dzieci oraz młodzież [18], [20], [22], [30], [42], [43], [44], [45] z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Podsumowując**, wyniki badań o niższej wiarygodności oraz badań RCT, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy wskazują, że stosowanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym, w tym także w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego, daje korzystne efekty w zakresie utrzymania remisji choroby u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów. Dodatkowo wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują na porównywalną skuteczność leczenia podtrzymującego pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w analizowanym wskazaniu.

## 7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa infliksymabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,

- *Thompson Micromedex*®.

## 7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® [63]**

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymbab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymbabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posuwowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane z danych z badań klinicznych leku oraz od momentu wprowadzenia do obrotu, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 62. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymbabu [63].**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Bardzo często	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes).
	Często	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
	Niezbyt często	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza).
	Rzadko	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.
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Rzadko	Chłoniak, chłoniak niezziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak.
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla.
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Często	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
	Rzadko	Agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Często	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Często	Depresja, bezsenność.
	Niezbyt często	Amnezja, pobudzenie, splątanie, sennaść, nerwowość.
	Rzadko	Apatia.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Ból głowy.
	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
	Niezbyt często	Napad padaczkowy, neuropatia.
	Rzadko	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).
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Zapalenie spojówek.
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoooczdolowy, jęczmień.
	Rzadko	Wewnętrzne zapalenie oka.
	Częstość nieznaną	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Tachykardia, kołatania serca.
	Niezbyt często	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
	Rzadko	Sinica, wysięk osierdziowy.
	Częstość nieznaną	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
	Rzadko	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
	Często	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
	Niezbyt często	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
	Rzadko	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności.
	Często	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
	Niezbyt często	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Często	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką.
	Częstość nieznaną	Niewydolność wątroby.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, tojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.
	Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność.
	Częstość nieznaną	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	Zakażenie układu moczowego.
	Niezbyt często	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Niezbyt często	Zapalenie pochwy.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Reakcje związane z infuzją, ból.
	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
	Niezbyt często	Zaburzenia procesów gojenia.
	Rzadko	Zmiany ziarniniakowe.
<b>Badania diagnostyczne</b>	Niezbyt często	Dodatnie autoprzeciwičila.
	Rzadko	Nieprawidłowy układ dopełniacza.

### Objawy związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją zdefiniowano w badaniach klinicznych jako każde zdarzenie niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 1 godziny po infuzji. W badaniach klinicznych III fazy, u około 18% pacjentów leczonych infliksymbabem w porównaniu z 5% pacjentów otrzymującymi placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Reakcja poinfuzyjna wystąpiła u większej liczby pacjentów z grupy przyjmującej infliksymbab w monoterapii niż u pacjentów przyjmujących infliksymbab jednocześnie z lekami immunomodulującymi. Zaprzestano leczenia u około 3% pacjentów z powodu działań związanych z infuzją. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów w wyniku wdrożenia odpowiedniego leczenia lub samoistnie. W grupie lezonej infliksymbabem, w której reakcja poinfuzyjna wystąpiła w fazie indukcji (do 6 tygodnia), w okresie leczenia podtrzymującego (od 7 do 54 tygodnia) reakcja poinfuzyjna wystąpiła u 27% pacjentów. W grupie, w której w fazie indukcji nie wystąpiła reakcja poinfuzyjna, w okresie leczenia podtrzymującego wystąpiła ona u 9% pacjentów. W badaniu klinicznym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (ASPIRE), czas trwania pierwszych trzech wlewów miał wynosić 2 godziny. U pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie reakcje poinfuzyjne, czas trwania kolejnych wlewów mógł być skrócony do nie mniej niż 40 minut. W tym badaniu klinicznym, 66% pacjentów (687 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 90 minut lub krócej, a 44% pacjentów (454 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję

o skróconym czasie trwania –60 minut lub krócej. Wśród pacjentów leczonych infliksymabem, którzy otrzymali przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15% pacjentów a ciężkie reakcje związane z infuzją u 0,4% pacjentów. W badaniu klinicznym SONIC z udziałem pacjentów z chorobą Crohna reakcje związane z infuzją wystąpiły u 16,6% (27/163) pacjentów przyjmujących infliksymab w monoterapii, u 5% (9/179) pacjentów przyjmujących infliksymab w skojarzeniu z AZA oraz u 5,6% (9/161) pacjentów przyjmujących AZA w monoterapii. Jedna ciężka reakcja związana z infuzją (< 1%) wystąpiła u pacjenta przyjmującego infliksymab w monoterapii. Z doświadczenia po wprowadzeniu infliksymabu na rynek wiadomo że z jego podawaniem związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek. Niezmiernie rzadko obserwowano także przypadki przemijającej utraty wzroku oraz niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego, występujące w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji infliksymabu.

#### *Reakcje na wlew po ponownym podaniu infliksymabu*

Przeprowadzono badanie kliniczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu w porównaniu z ponownym leczeniem według schematu indukcyjnego (maksymalnie cztery wlewy w tygodniu zerowym, 2., 6. i 14.) po rzucie choroby. Pacjenci nie otrzymywali równolegle żadnych leków immunosupresyjnych. Poważne reakcje na wlew stwierdzono u 4% (8/219) pacjentów z grupy poddanej ponownemu leczeniu oraz u < 1% (1/222) pacjentów z grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu. Większość poważnych reakcji na wlew miała miejsce podczas drugiego wlewu w 2. tygodniu. Odstęp pomiędzy ostatnią dawką podtrzymującą a pierwszą dawką reindukcyjną wynosił od 35 do 231 dni. Objawy obejmowały między innymi duszność, pokrzywkę, obrzęk twarzy i niedociśnienie. We wszystkich przypadkach leczenie infliksymabem przerwano i (lub) zastosowano inne leczenie, uzyskując całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych.

#### *Nadwrażliwość typu późnego*

W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. W badaniach dotyczących łuszczycy 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 pacjentów 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 infliksymabu dłuższej niż 1 rok. Jednakże ograniczone dane z badań klinicznych sugerują, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu. W trwającym rok badaniu klinicznym z powtarzanymi infuzjami u pacjentów z

chorobą Crohna (badanie ACCENT I) częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą wynosiła 2,4%.

### *Immunogenność*

U pacjentów, u których powstały przeciwciała przeciwko infliksymabowi, było większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u tych, którzy nie mieli przeciwciał (około 2-3 razy). Równoczesne zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się zmniejszać częstość reakcji związanych z infuzją. W badaniach klinicznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym infliksymabu w dawkach od 1 do 20 mg/kg, wykryto przeciwciała przeciwko infliksymabowi u 14% pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 24% pacjentów niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Wśród pacjentów z RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 8% leczonych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. sam lub w skojarzeniu z metotreksatem, obecność przeciwciał stwierdzono u 15% pacjentów (przeciwciała były obecne u 4% pacjentów otrzymujących metotreksat i u 26% pacjentów, którzy nie stosowali metotreksatu przed rozpoczęciem leczenia). U pacjentów z chorobą Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 3,3% pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u 13,3% pacjentów, którzy ich nie przyjmowali. Częstość występowania przeciwciał była 2-3 razy większa niż u pacjentów leczonych epizodycznie. Z powodu ograniczeń metody, negatywny wynik nie wykluczał obecności przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi. U pacjentów, u których oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko infliksymabowi, odnotowano zmniejszenie skuteczności leku. U pacjentów z łuszczycą, u których stosowano infliksymab w leczeniu podtrzymującym bez równoczesnego podawania immunomodulatorów, przeciwciała wobec infliksymabu powstały u około 28% pacjentów.

### *Zakażenia*

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. W badaniach klinicznych 36% pacjentów leczonych infliksymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 25% pacjentów, którym podawano placebo. W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa u pacjentów leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych samym metotreksatem, szczególnie po podaniu dawek 6 mg/kg mc. lub większych. W spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek zakażenia są najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi. Niektóre z tych

przypadków były śmiertelne. Prawie 50% opisanych zgonów związanych było z wystąpieniem zakażenia. Informowano o wystąpieniu śmiertelnych przypadków gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy o pozapłucnej lokalizacji.

#### *Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

W badaniach klinicznych infliksymabu, w których leczono 5 780 pacjentów, obejmujących 5 494 pacjento-lat, 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 pacjentów w grupie placebo, obejmującej 941 pacjento-lat. W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych infliksymabu i obejmującej 6 234 pacjento-lat (3 210 pacjentów) 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 pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych pacjentów leczono infliksymabem w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby Crohna. 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 pacjentów 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. Ponadto, w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono, rzadko, przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych infliksymabem, z których większość stanowiła młodzież oraz młodzi dorośli mężczyźni.

#### *Niewydolność serca*

W II fazie badań oceniających wpływ infliksymabu na wystąpienie zastoinowej niewydolności serca (CHF - congestive heart failure) obserwowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem większą śmiertelność z powodu pogarszającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg mc. (tj. podwójna maksymalna zatwierdzona dawka). W tym badaniu 150 pacjentom z klasą III-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory  $\leq$  35%) podano 3 infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze 101 pacjentów leczonych infliksymabem (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek stwierdzono przypadki pogorszenia niewydolności serca u pacjentów przyjmujących infliksymab, u których występowały lub nie czynniki precypitujące. Istnieją również doniesienia o nowych przypadkach

niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby serca w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat.

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

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano łagodne lub średnio nasilone zwiększenie aktywności AlAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT  $\geq 5$  razy niż górna granica normy (patrz Tabela 2). Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej AlAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby pacjentów otrzymujących infliksymab niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania infliksymabu 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 pacjentów stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, nie mieli objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania infliksymabu albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego. Po wprowadzeniu na rynek, u pacjentów otrzymujących infliksymab, bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

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

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

#### Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość*

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki

przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymbabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymbabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymbabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymbabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymbabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remsima. 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 produktu leczniczego Remsima. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

### *Zakażenia*

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remsima. Eliminacja infliksymbabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remsima należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Remsima. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  - ang. tumour necrosis factor alpha) 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 pacjentów leczonych infliksymbabem. 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. Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych infliksymbabem obserwowano

występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima, u których wystąpiło nowe zakażenie, powinni zostać poddani ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remsima i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

### *Gruźlica*

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima. 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 produktem leczniczym Remsima. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remsima. Inwazyjne zakażenia grzybicze. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima 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 pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów 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 pacjentów, 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 produktu leczniczego Remsima przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

#### *Choroba Crohna z przetokami*

U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.

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

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remsima oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

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

Po wprowadzeniu infliksymabu na rynek bardzo rzadko 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. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w



kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczką i (lub) aktywność AIAT jest  $\geq 5$  razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Remsima i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń. Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry. W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF $\alpha$  - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF $\alpha$ . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remsima z anakinrą.

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

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w skojarzeniu z abataceptem.

#### *Równoczesne podawanie innych leków biologicznych*

Ilość informacji dotyczących podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się infliksymabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania infliksymabu 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 DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS. Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

#### *Szczepienia*

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF. Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

#### *Zjawiska autoimmunizacyjne*

Względny niedobór TNF $\alpha$  wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Remsima wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima.

#### *Przypadki neurologiczne*

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, 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 anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

#### *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 pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 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 infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów 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 pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku  $\leq 18$  lat), w tym infliksymabem, 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 pacjentów leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. *Hepatosplenic T-cell Lymphoma*, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami

hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Wszystkie przypadki tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiły u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i w większości dotyczyły młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z infliksymabem lub bezpośrednio przed przyjęciem infliksymabu. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima. U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo, czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego. Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta muszą być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

#### *Niewydolność serca*

Produkt leczniczy Remsima należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Remsima.

#### *Reakcje hematologiczne*

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci 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 pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

#### *Inne*

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Remsima muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki. W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane sugerują, że infliksymab nie pogarsza i nie powoduje wystąpienia zwężenia jelita.

### **Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Remsima®**

#### **[64]**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktu Remsima®, były: zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia), zapalenie zatok (stan zapalny zatok), nudności (mdłości), ból brzucha (żołądka), a także reakcje i ból związane z infuzją. Niektóre działania niepożądane, w tym zakażenia, mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych.

Leku Remsima nie wolno stosować u pacjentów, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość (alergia) na infliksymab, ani u pacjentów z nadwrażliwością (alergią) na białka mysie lub inne składniki leku Remsima. Leku Remsima nie wolno stosować u pacjentów z gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub niewydolnością serca (niezdolność serca do pompowania wystarczającej ilości krwi) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

#### **Raporty FDA [65]-[81]**

Na stronach FDA zidentyfikowano ostrzeżenia [65]-[68] dotyczące możliwości wystąpienia chłoniaków oraz innych nowotworów, w tym także nowotworów prowadzących do zgonu, u dzieci i młodzieży leczonych blokerami TNF (w tym preparatem Remicade). Po wprowadzeniu leków będących blokerami TNF do obrotu, odnotowano przypadki wystąpienia ostrej przewlekłej białaczki, podczas leczenia tymi środkami reumatoidalnego zapalenia stawów, a także innych chorób, w których stosuje się blokery TNF. Jednak u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jak i z chorobą Crohna, ryzyko rozwoju nowotworu może być nawet kilkakrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [66], [73]. Autorzy raportów podkreślają, że zarówno w trakcie leczenia blokerami TNF, jak i po jego zakończeniu, pacjenci powinni być dokładnie badani pod kątem ewentualnego rozwoju nowotworu. W 2004 roku FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centocor) poinformował służby zdrowia o możliwości rozwoju nowotworów podczas stosowania leku Remicade [73] oraz o zmianach, które zostały wprowadzone do informacji o leku Remicade dotyczące ostrzeżeń i działań niepożądanych podczas stosowania tego produktu. W przeprowadzonych kontrolowanych badaniach, odnotowano więcej przypadków

wystąpienia chłoniaka u pacjentów przyjmujących blokery TNF niż w grupie kontrolnej. Występowanie nowotworów złośliwych obserwowano także w niekontrolowanych badaniach otwartych, gdzie częstość ich występowania była znacznie wyższa niż przewidywano. Ryzyko wystąpienia chłoniaków może być znacznie wyższe wśród pacjentów z chorobą Crohna i reumatoidalnym zapaleniem stawów, a w szczególności u pacjentów z wysoką aktywnością choroby oraz w przypadku długiego leczenia immunosupresyjnego niż ryzyko wystąpienia chłoniaków w populacji ogólnej [77], [78].

Odnaleziono także ostrzeżenia [69], [75], [80], dotyczące możliwości wystąpienia zakażeń grzybiczych podczas stosowania leków takich jak Humira (adalimumab), Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), oraz Remicade (infliksymab). Gdy u pacjenta wystąpi zakażenie grzybicze, leczenie blokerami TNF powinno być natychmiast zawieszane, aż do czasu wyleczenia infekcji. Brak właściwego rozpoznania u pacjentów leczonych blokerami TNF chorób takich jak: płucna, rozsiana postać histoplazmozy, kokcydioidomikoza, drożdżycy, a także inne zakażenia grzybicze było przyczyną wdrożenia odpowiedniego leczenia z opóźnieniem, co w niektórych przypadkach mogło być przyczyną zgonu [80].

Zidentyfikowano także ostrzeżenie [70] dotyczące możliwości wystąpienia raka skóry, czerniaka oraz raka neuroendokrynnego skóry u pacjentów leczonych blokerami TNF, w tym preparatem Remicade (infliksymab). Dodatkowo autorzy zwracają uwagę na fakt, że pomimo braku wystarczających danych dotyczących równoczesnego stosowania infliksymabu z innymi lekami biologicznymi, nie jest zalecane stosowanie infliksymabu w połączeniu z innym lekiem biologicznym, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia infekcji. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie infliksymabu i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji, przy braku wyraźnych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania terapii łączonej [70]. Nie ma także wystarczających danych na temat stosowania żywych szczepionek podczas terapii blokerami TNF, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia infekcji, stosowania żywych szczepionek nie jest zalecane podczas leczenia infliksymabem [71].

W październiku 2001 roku FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centcor) poinformował służby zdrowia, że zarówno podczas badań klinicznych jak i po wprowadzeniu leku Remicade do obrotu odnotowano podczas leczenia infliksymabem przypadki wystąpienia gruźlicy oraz innych poważnych zakażeń oportunistycznych w tym histoplazmozy, listeriozy czy pneumocystodozy. Z czego niektóre z nich były śmiertelne [74].

Także w październiku 2001 na stronach FDA, opublikowano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii z wykorzystaniem preparatu Remicade u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (CHF). Po przeglądzie wstępnych wyników z badań drugiej fazy,

wśród 150 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością serca, odnotowano wyższą częstość zgonów oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u pacjentów otrzymujących Remicade, zwłaszcza w wyższej dawce - 10 mg/kg. Siedmiu ze 101 pacjentów podczas terapii infliksymabem zmarło, natomiast w grupie 49 osób otrzymujących placebo nie odnotowano żadnego zgonu [73].

W grudniu 2004 FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centcor) poinformował służby zdrowia, że od momentu wprowadzenia preparatu Remicade do obrotu, u pacjentów leczonych infliksymabem odnotowano występowanie ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak ostra niewydolność wątroby, żółtaczkę, zapalenie wątroby czy cholestaza. Dodatkowo w niektórych przypadkach zdiagnozowano także występowanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby [76], [79].

W raporcie FDA z marca 2009 roku [81] przedstawiono ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia podczas stosowania infliksymabu takich zdarzeń niepożądanych jak: poważne infekcje, chłoniak T-komórkowy śledzionowo-wątrobowy, reaktywacja HBV, hepatotoksyczność, powikłania u pacjentów z niewydolnością serca, zmiany hematologiczne, nadwrażliwość na lek, zmiany neurologiczne, nowotwory, reakcje autoimmunologiczne. Zgłaszane przez pacjentów zakażenia obejmowały: czynną gruźlicę (w tym reaktywację utajnionej formy gruźlicy), zakażenia grzybicze (w tym histoplazmoza, kandydoza, aspergilozy, blastomykozy, pneumocystozy), a także bakteryjne, wirusowe oraz inne infekcje wywoływane przez patogeny oportunistyczne. Obserwowane u pacjentów leczonych blokerami TNF, przypadki występowania rzadkiego chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego miały bardzo agresywny przebieg i prowadziły do śmierci. Wszystkie przypadki wystąpienia tego typu chłoniaka podczas stosowania preparatu Remicade obserwowano u młodych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Jednak wszyscy ci pacjenci otrzymywali infliksymab w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Reaktywacja HBV, podczas stosowania blokerów TNF była obserwowana u pacjentów będących nosicielami wirusa i w niektórych przypadkach prowadziła do śmierci. W większości doniesień dotyczących reaktywacji HBV pacjenci oprócz blokerów TNF otrzymywali także inne leki hamujące aktywność układu odpornościowego, co również mogło przyczynić się do nawrotu choroby. Po wprowadzeniu preparatu Remicade do obrotu stosunkowo rzadko opisywano przypadki wystąpienia u pacjentów ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak ostra niewydolność wątroby, żółtaczkę, zapalenie wątroby oraz zastój żółci. Natomiast autoimmunologiczne zapalenie wątroby zdiagnozowano tylko w nielicznych przypadkach. Wśród pacjentów stosujących Remicade opisano także przypadki leukopenii, neutropenii, trombocytopenii i pancytopenii, z czego niektóre z nich kończyły się zgonem. Stosowanie Remicadu wiązało się u niektórych pacjentów z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, czasami wymagających hospitalizacji. Większość reakcji nadwrażliwości takich jak duszność, pokrzywka, niedociśnienie tętnicze występowało podczas lub w ciągu 2 godzin od infuzji leku. W

rzadkich przypadkach, podczas stosowania blokerów TNF (w tym Remicade), obserwowano u pacjentów wystąpienie zapalenia nerwu wzrokowego czy też wystąpienie lub zaostrzenie objawów zaburzeń demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Dodatkowo autorzy przestrzegają przed możliwością powstawania przeciwciał w trakcie leczenia infliksymabem oraz wystąpienia zespołu toczniopodobnego [81].

### **Raporty Health Canada [82]-[85]**

W opublikowanym na stronach Health Canada podsumowaniu decyzji dotyczącej dopuszczenia do stosowania preparatu Remsima [82], przedstawiono zagrożenia związane ze stosowaniem infliksymabu, które znajdują się także w charakterystyce produktu. Zidentyfikowane problemy dotyczące bezpieczeństwa obejmują ryzyko wystąpienia: zakażeń (gruźlicy, zakażeń grzybiczych oraz innych zakażeń oportunistycznych), chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego oraz chłoniaków i innych nowotworów, które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonów. Odnaleziono także raport [83], w którym zamieszczono podsumowanie wydawanych biuletynów w 2001 roku, wśród których znalazł się także biuletyn dotyczący stosowania infliksymabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Z kolei w raporcie Health Canada [84], opublikowanym w 2004 roku, omówiono ryzyko występowania poważnych infekcji w tym także gruźlicy podczas stosowania infliksymabu oraz etanerceptu. Wśród poważnych infekcji odnotowanych w trakcie stosowania infliksymabu wymieniono: ropień, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia grzybicze, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zapalenie pęcherza, sepsę, septyczne zapalenie stawów oraz gruźlicę.

### **Raporty Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [86]-[91]**

Na stronach Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb odnaleziono raport [87] zawierający opis przypadku kobiety z chorobą Crohna, u której wprowadzono leczenie infliksymabem, przy równoczesnym stosowaniu azatiopryny oraz prednizolonu. Dwa tygodnie po pierwszym podaniu infliksymabu, u pacjentki zdiagnozowano zapalenie opon mózgowych wywołane przez *Listeria monocytogenes*. W raporcie autorzy wskazują na powiązanie pomiędzy stosowaniem infliksymabu, a możliwością wystąpienia zakażenia *Listeria monocytogenes*.

Odnaleziono także raporty [88], [89] dotyczące występowania podczas stosowania infliksymabu przypadków gruźlicy. Pomimo zalecenia przez EMEA, przeprowadzania przesiewowych badań pod kątem występowania gruźlicy, u pacjentów leczonych blokerami TNF wciąż odnotowywane są nowe przypadki gruźlicy.

W kolejnym raporcie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [90] opisano trzy przypadki wystąpienia dwustronnej neuropatii nerwu wzrokowego podczas stosowania infliksymabu. Wszyscy pacjenci zgłaszali pierwsze objawy po trzeciej infuzji leku, co może sugerować, że efekt leku może wzrastać wraz z kumulowaniem dawki bądź z upływem czasu.

Zidentyfikowano także raport dotyczący oceny ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych [91], spontanicznych poronień, przerywania ciąży, wcześniejszych porodów oraz zmniejszonej wagi urodzeniowej po pierwszym tryestrze ciąży podczas stosowania brokerów TNF. Uzyskane w prospektywnym badaniu kohortowym wyniki świadczą o zwiększonym ryzyku wystąpienia poważnych wad wrodzonych podczas stosowania inhibitorów TNF, jednak konieczne jest przeprowadzenie większych badań w celu potwierdzenia tego doniesienia.

W opublikowanym na stronach Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb odnaleziono raport ze sprawozdań składanych do Centrum Lareb, w którym przedstawiono zestawienie opisywanych działań niepożądanych występujących podczas terapii infliksymbabem. Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane w trakcie stosowania infliksymbabu podawanego dożylnie [86].

**Tabela 63. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymbabu [86].**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Leukopenia, anemia, niedokrwistość hemolityczna, skaza krwotoczna, leukocytoza, zaburzenia układu chłonnego, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie węzłów chłonnych, pancytopenia, małopłytkowość, plamica, trombocytoza, powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia, agranulocytoza, granulocytopenia.
<b>Zaburzenia w pracy serca</b>	Choroba zastawkowa serca, dławica piersiowa, sinica, kardiomiopatia, dodatkowe skurcze komorowe, niewydolność krążenia, niewydolność serca, ostry zawał serca, niewydolność zastawek serca, kołatanie serca, kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca, zakrzepica tętnicy wieńcowej, arytmia, zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, tachykardia, tachykardia zatokowa.
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Ból ucha, nagła utrata słuchu.
<b>Zaburzenia oka</b>	Zakrzepica żył siatkówki, ślepotą, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zwyrodnienie plamki żółtej, retinopatia, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, krwotok oczu, choroby powiek, ból oczu, niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, błądzenie siatkówki oka, okluzja naczyń siatkówki, zmniejszona ostrość widzenia, zaćma, oftalmoplegia, niewyraźne widzenie.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ostry brzuch, zapalenie trzustki, perforowane zapalenie wyrostka robaczkowego, krwawe wymioty, krwawienie przełyku, krwawienie z odbytu, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, zapalenie otrzewnej, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, perforacja jelita, zwężenie jelit, biegunka, małe perforacje jelit, zapalenie jelita, przetoka jelitowa, dysfagia, obrzęk języka, perforacja jelita krętego, zwężenie jelita krętego, podrażnienie gardła, obrzęk warg, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego, zapalenie przełyku, bóle w górnej części brzucha, zaburzenia gruczołów ślinowych, zespół Mallory'ego-Weissa, zaburzenia zębów, bóle zębów, krwawienie dziąseł, zmiana czynności jelit, choroba Crohna, choroba Whipple'a.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Ból twarzy, wynacznienie w miejscu wlewu, brak odpowiedzi terapeutycznej, nieskuteczność leku, zmniejszenie skuteczności leku, interakcje międzylekowe, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, stwardnienie w miejscu wlewu, rumień w miejscu wlewu, gorączka, dreszcze, osłabienie, złe samopoczuciem obrzęki, dyskomfort w klatce piersiowej, śmierć, ból, ból w klatce piersiowej, reakcje związane z infuzją, reakcje podobne do choroby posurowiczej, niewydolność wielonarządowa, przebarwienia w miejscu wlewu, spadek odpowiedzi terapeutycznej, zmęczenie, pogorszenie stanu zdrowia, zaburzenia gojenia, obrzęk.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Nieprawidłowa czynność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, kamica żółciowa, toksyczne uszkodzenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zespół Gilberta.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Choroba posurowicza, reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny, immunosupresja, nadwrażliwość, sarkoidoza, choroby układu immunologicznego, zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej.



<p><b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b></p>	<p>Ropień, ropień bakteryjny, brodawki odbytu i narządów płciowych, atypowe zakażenie <i>Mycobacterium</i>, bakteryjne zapalenie stawów, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, infekcje bakteryjne, bakteryjne zapalenie płuc, posocznica, bakteremia, ropień miednicy, sepsa miednicy, zakażenie beta hemolitycznym paciorkowcem, gruźlica bydła, zapalenie oskrzeli, oskrzelowa aspergilloza, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia <i>Candida</i>, próchnica zębów, zakażenia <i>Citobacter</i>, zakażenia <i>Clostridium</i>, zapalenie wsierdza, ostra uogólniona osutka krostkowa, róża, zakażenia <i>Escherichia</i>, zapalenie gardła, zainfekowane owrzodzenia skóry, miejscowe infekcje, gruźlica, półpasiec, infekcja <i>Haemophilus</i>, wirusowe zapalenie wątroby typu C, zapalenie opon mózgowych, zakażenia szpitalne, zakażenia oportunistyczne, zakażenie wirusem cytomegalii, infekcje <i>Pseudomonas</i>, zakażenie wirusem <i>Epsteina-Barr</i>, podwyższona podatność na zakażenia, opryszczka, zapalenie płuc wywołane przez <i>Legionella</i>, zapalenie opon mózgowych wywołane przez <i>Listeria</i>, ropień płuc, zakażenie płuc, zapalenie płuc, gruźlica płuc, gruźlicze zapalenie opon mózgowych, zapalenie ucha środkowego, zakażenie <i>Mycobacterium marinum</i>, nokardioza, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie mieszków włosowych, kandydoza jamy ustnej, opryszczka jamy ustnej, zakażenie parwowirusem, ropień krocza, gruźlica otrzewnej, pneumokokowi zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, bakteremia wywołana przez <i>Salmonella</i> oraz sepsa wywołana przez <i>Salomonella</i>, zapalenie jajowodu, gronkowcowe zapalenie wsierdza, czyrak, zakażenia paciorkowcowe, paciorkowcowe zapalenie płuc, ropień zęba, zapalenie tchawicy, gruźlica, rozsiana postać gruźlicy, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, mięczak zakaźny, ospa wietrzna, urosepsis.</p>
<p><b>Zranienia i zatrucia</b></p>	<p>Nieprawidłowości w trakcie podawania leku, przedawkowanie, ekspozycja przed oraz w czasie ciąży, krwotok po wykonaniu zabiegu.</p>
<p><b>Badania laboratoryjne</b></p>	<p>Pozytywne przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe, nieprawidłowy puls, wzrost częstości oddechów, nieprawidłowa morfologia limfocytów, nieprawidłowy wynik testu na przeciwciała, pozytywny wynik testu na przeciwciała, pozytywny test na autoprzeciwciała, pozytywny test na obecność bakterii, zmniejszenie poziomu albumin we krwi, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, wzrost stężenia fibrynogenu we krwi, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, czas częściowej tromboloplastyny po aktywacji, nieprawidłowa morfologia krwi, wzrost wskaźnika sedymentacji czerwonych krwinek, wzrost ośrodkowego ciśnienia żylnego, wzrost aktywności kinazy keratynowej we krwi, wzrost poziomu kreatyniny we krwi, pomiar ciśnienia mózgowo-rdzeniowego, pozytywny test na bakterie <i>Escherichia</i>, obecność specyficznych przeciwciał dla leku, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie częstości pracy serca, spadek poziomu hemoglobiny, wzrost poziomu potasu we krwi, pozytywny test na bakterie <i>Klebsiella</i>, wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywność enzymów wątrobowych, zwiększenie temperatury ciała, wydłużony czas protrombinowy, stężenie ferrytyny, wzrost stężenia leku, pozytywna próba tuberkulinowa, zwiększenie aktywność aminotransferaz, zwiększenie stężenia C-reaktywnego białka, spadek funkcji płuc, zmniejszenie stopni nasycenia tlenem, wydłużony czas krzepnięcia, badanie ostrości wzroku, wzrost liczby białych krwinek.</p>
<p><b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b></p>	<p>Hipowolemia, hiperkalciuria, hipoglikemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiponatremia, kwasica metaboliczna, odwodnienie, hiperkalcemia, zmniejszenie apetytu, otyłość.</p>
<p><b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b></p>	<p>Zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, kraniosynostoza, przetoka, artropatia, bóle stawów, obrzęk stawów, dolegliwości mięśniowo-szkieletowe, zespół toczniopodobny, zapalenie błony maziowej, układowy toczень rumieniowaty, bóle kończyn, bóle szczęki, bóle szyi, reumatoidalne zapalenie stawów, bóle pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, sztywność mięśni i stawów, zapalenie wielomięśniowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, wysięki w stawach.</p>
<p><b>Nowotwory</b></p>	<p>Nerwiak akustyczny, ostra białaczka, ostra białaczka limfo blastyczna, rak trzustki, rak szyjki macicy, rak podstawno komórkowy, chłoniak z komórek B, rak pęcherza moczowego, gruczolakowłóknik piersi, rak piersi, rak piersi z przerzutami, rak oskrzeli, rakowiak, rak jelita grubego, rak okrężnicy, torbiel, duży rozlany chłoniak z limfocytów B, rak jajnika, włókniak, tłuszczak, rak wątrobowo komórkowy, nowotwór złośliwy mózgu, choroba Hodgkina, ziarniak grzybiasty, rak płaskonabłonkowy, rak skóry, inwazyjny rak przewodowy sutka, rak odbytu, drobnokomórkowy rak płuc, nowotwory złośliwe, nowotwór złośliwy płuc, rak krtani, przerzuty do wątroby, tłuszczakomięsak, rak płuc z przerzutami, rak przewodu pokarmowego z przerzutami, rak żołądkowo-przełykowy, czerniak złośliwy, oponiak, przerzuty nowotworów, zespoły mielodysplastyczne, białaczka szpikowa, rak neuroendokryny skóry, rak nerki, niedrobnokomórkowy rak płuca, chłoniaki nieziarnicze, rak jamy ustnej i gardła, niespecyficzny chłoniak z obwodowych komórek T, rak prostaty, gruczolakorak odbytnicy, nasieniak, rak przełyku, rak ślinianek, rak płaskonabłonkowy komórek skóry, Chłonia z komórek T, nowotwór jąder, chłoniak, choroba Hodgkina.</p>

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zaburzenia uwagi, abazja, atakcja, udar mózgu, dyskinezy, odczucie pieczenia, zespół cieśni nadgarstka, śpiączka, demencja, demielinizacja, zawroty głowy, dysstasia, padaczka, drgawki, omdlenie, niedowład połowiczny, niedowład, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia pola widzenia, zespół Guillaina-Barrego, zapalenie mózgu, ból głowy, udar niedokrwieny mózgu, szczękocisk, migrena, mononeuropatia, stwardnienie rozsiane, uszkodzenie nerwów obwodowych, neuropatia obwodowa, porażenie nerwu strzałkowego, polineuropatie, zespół bezdechu sennego, mioklonie, zaburzenia mowy, dyzartria, afazja, chrypka, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, parestezje, drżenie, omamy węchowe, porażenie siódmego nerwu, zapalenie nerwów, nerwobóle, neuropatia czuciowa.
<b>Zaburzenia ciąży i okołoporodowe</b>	Aborcja spontaniczna, przedwczesny poród, wcześniaki, nadciśnienie ciążowe, skrajne wcześniactwo
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Agresja, lęk, apatia, zaburzenia dwubiegunowe, depersonalizacja, depresja, obniżenie nastroju, dezorientacja, chwilejność emocjonalna, delirium, koszmary, celowe samookaleczenia, niepokój, bezsenność, stan splątania, myśli samobójcze, próby samobójcze.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Zaburzenia oddawania moczu, nefropatia toczniowa, zespół nerczycowy, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, marskość nerki, bezmocz, zmiana zabarwienia moczu.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Krwawienie po menopauzie, ból piersi, krwotok miesięczkowy, nieregularne miesiączki, ból sutków, tkliwość piersi, przetoka pochwy, krwotok maciczny.
<b>Zaburzenia oddechowe i śródpiersia</b>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność oddechowa, krwawienie z nosa, skurcz oskrzeli, zaburzenia przepony, porażenie przepony, rozedma płuc, kaszel, świst krtaniowy, śródmiąższowa choroba płuc, duszność, duszność wysiłkowa, tłuszczowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zapalenie opłucnej, zaburzenia układu oddechowego, organizujące się zapalenie płuc, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia gardła, świszczący oddech, ból podczas oddychania, wysięk, odma, chrapanie, nadciśnienie płucne, obrzęk gardła.
<b>Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej</b>	Martwica skóry, obrzęk naczynioruchowy, odleżyny, wyprysk, pokrzywka, obrzęk twarzy, łysienie, odczucie ciepła na skórze, wysypka polekowa, zwłóknienie skóry, zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, reakcje skórne, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, przebarwienia skóry, obrzędki, świąd, atopowe zapalenie skóry, swędząca wysypka, siniaki, choroby paznokci, alergiczne zapalenie naczyń, nadmierne pocenie, nadmierne rogowacenie, łuszczyca, wybroczyny skórne, nadwrażliwość na światło, wysypka rumieniowa, rumień guzowaty, rumień, trądzik różowaty, rogowacenie słoneczne, obrzęk języka, złuszczenie skóry.
<b>Zaburzenia społeczne</b>	Karmienie piersią.
<b>Zabiegi chirurgiczne i medyczne</b>	Operacje zastawki, operacje stawu biodrowego, resekcje jelit, cięcia cesarskie, mesektomia, okluzje bocznikowe.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty, miażdżyca, przetoka aortalno-dwunastnicza, zakrzepica tętnic, bladeść, krwotok, krwiak, okluzje naczyń, zapaść, udar mózgu, wstrząs hipowolemiczny, przemijający napad niedokrwieny, hipotensja, hipotonia ortostatyczna, zatorowość płucna, uderzenia gorąca, pęknięcie tętniaka aorty, zakrzepica, zakrzepica żył głębokich, zapalenie naczyń, nadciśnienie tętnicze.

### **Raporty Uppsala Monitorin Centre [92]-[94]**

Na stronach Uppsala Monitorin Centre odnaleziono raport dotyczący zdobywania wiedzy na temat bezpieczeństwa leku z dostępnych baz danych, po jego wprowadzeniu do obrotu [93]. W raporcie tym odnotowano, że jednym z pierwszych, opisanych na podstawie informacji z baz danych WHO, działań niepożądanych było wystąpienie zapalenia naczyń podczas leczenia infliksymbabem. Zidentyfikowano także raport nadzoru farmaceutycznego dotyczący występowania białaczki podczas leczenia inhibitorami TNF [94]. Po przeszukaniu baz danych *VigiBase* (w okresie do listopada 2006 roku) odnaleziono 74 opisy przypadków wystąpienia białaczki, która mogła być związana ze stosowaniem infliksymbabu.

### **URPL, Thompson Micromedex®**

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu infliksymabu.

## **7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA**

### **Badania kliniczne oceniające jedynie profil bezpieczeństwa**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 208 badań pierwotnych [95]-[323], które dotyczyły profilu bezpieczeństwa podczas stosowania infliksymabu. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych zidentyfikowanych badań pierwotnych znajdują się w aneksie (rozd.14.11) niniejszej analizy.

Wśród najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu znalazły się:

- infekcje [100], [111], [136], [160], [165], [179], [184], [188], [194], [195], [219], [232], [246], [278], [281], [282], [302], [307], [320] w tym dość często wskazywano na wpływ infliksymabu na zakażenie prątkami gruźlicy, bądź reaktywację utajonego zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* [102], [167], [174], [180], [207], [213], [289], [290], [304],
- wzrost masy ciała [95], [96], [99], [130], [131], [137],
- powstawanie przeciwciał: anti-infliksymab [132], [172], anti-jądrowych, anti-dsDNA [105], [159], [255],
- występowanie zmian skórnych [109], [110], [113], [134], [139], [155], [157], [158], [161], [162], [166], [170], [172], [201], [202], [218], [233], [235], [236], [237], [241], [244], [249], [256], [260], [267], [272], [273], [280], [286], [287], [296], [297], [303], [309], [314] w tym także wystąpienie łuszczycy [140], [141], [163], [176], [178], [189], [183], [185], [186], [187], [193], [199], [200], [211], [215], [221], [223], [225], [227], [230], [238], [239], [245], [247], [248], [250], [251], [252], [253], [259], [262], [263], [271], [276], [279], [284], [285], [291], [293], [294], [295], [298], [299], [300], [310], [312], [313], [317], [319], [321], zazwyczaj wtedy gdy infliksymab był stosowany w innym wskazaniu niż terapia łuszczycy,
- zaburzenia pracy i uszkodzenia wątroby [153], [204], [222], [224], [226],[269], [277], [323],
- sarkoidoza [206], [208].

### **Opracowania wtórne**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 74 opracowania wtórne [359]-[432] dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych zidentyfikowanych opracowań wtórnych znajdują się w aneksie (rozd.14.11) niniejszej analizy.

Wśród najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu znalazły się:

- infekcje: [362], [366], [371], [373], [374], [376], [381], [385], [387], [388], [400], [401], [409], [413], [427], [428],
- powstawanie przeciwciał: anti-infliksymab [360], [369], [370], [377], [403], [431], anti-jądrowe [360], [408], [411], [412], [429] anti-dsDNA [360], [429],
- zmiany łuszczykowe [363], [365], [367], [368], [373], [379], [390], [394], [397], [401], [415], [416], [417], [418], [419], [425], [426],
- zmiany skórne [382], [383], [399], [401], [408], [414], [416], [429],
- sarkoidoza [420], [421], [422], [424].

**Podsumowując**, większość Autorów wskazuje, że terapia infliksymabem jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a występujące zdarzenia niepożądane o charakterze ciężkim pojawiają się raczej rzadko. Jednak w wielu przypadkach określenie czy dane zdarzenie niepożądane było wynikiem stosowania infliksymabu było utrudnione ze względu na równoczesne przyjmowanie przez pacjentów innych leków. Dość często raportowane działanie niepożądane w postaci występowania zmian skórnych podczas terapii infliksymabem w większości przypadków pojawiało się w trakcie leczenia innych jednostek chorobowych niż łuszczyca.

### **7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA**

**Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [63]-[462]** to przede wszystkim Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, streszczenie EPAR, dane z raportów o działaniach niepożądanych wnioskowanej interwencji opublikowane na stronach agencji FDA, Health Canada, The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i The Uppsala Monitoring Centre oraz zidentyfikowane badania pierwotne i opracowania wtórne.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją [63].

Z kolei w streszczeniu EPAR [64] podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktu Remsima®, były: zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia), zapalenie zatok (stan zapalny zatok), nudności (mdłości), ból brzucha (żołądka), a także reakcje i ból związane z infuzją. Niektóre działania niepożądane, w tym zakażenia, mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych.

Odnalezione na stronach FDA raporty zawierały ostrzeżenia przed możliwością rozwoju różnych rodzajów nowotworów podczas terapii infliksymabem [65]-[68], [70], [73], [77],[78] wraz z zaleceniem monitorowania pacjentów podczas terapii w kontekście wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego. W raportach FDA znalazły się także ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zakażenia grzybicze [69], [75], [80], poważne infekcje [70], [71], przypadki gruźlicy i poważnych zakażeń oportunistycznych [74], zaostrzenie niewydolności serca u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca [73] oraz zaburzenia czynności wątroby [76], [79].

W opublikowanych na stronach Health Canada raportach zidentyfikowane problemy dotyczące bezpieczeństwa obejmowały ryzyko wystąpienia: chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego, chłoniaków i innych nowotworów, zaostrzenia niewydolności serca oraz poważnych infekcji takich jak: ropień, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia grzybicze, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zapalenie pęcherza, sepsa, septyczne zapalenie stawów, gruźlica, zakażenia grzybicze [82], [83], [84].

Natomiast w raportach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* opisano przypadki występowania podczas leczenia infliksymabem: zakażenia *Listeria monocytogenes*, gruźlicy, dwustronnej neuropatii nerwu wzrokowego, oraz działań niepożądanych będących wynikiem stosowania infliksymabu w czasie ciąży [86]-[91].

Odnalezione na stronach *Uppsala Monitoring Centre* raporty wskazywały na możliwość wystąpienia podczas terapii infliksymabem białaczki oraz zapalenia naczyń [92]-[94].

Natomiast na podstawie wyników uzyskanych przez Autorów badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych [95]-[430], które dotyczyły profilu bezpieczeństwa infliksymabu stwierdzono, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: infekcje, wzrost masy ciała, powstawanie przeciwciał (anty-infliksymab, anty-dsDNA i przeciwciał przeciwwądrowych, zmiany skórne (w tym zmiany łuszczykowe), zaburzenia pracy i uszkodzenia wątroby oraz sarkoidoza.

**Podsumowując, terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod wpływem infliksymabu jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ .**

## **8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE**

### **8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 32 opracowania (badania) wtórne dotyczących m.in. zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Odnaleziono:

- 15 przeglądów systematycznych: [463]–[477],
- 12 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [478]–[490] (opisanych w 13 referencjach),
- 4 raporty HTA: [491]–[494].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.8). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

### **8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

**W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [463]–[494], które dotyczyły zastosowania infliksymabu względem adalimumabu lub placebo w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Autorzy opracowań wtórnych wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [463], [464], [465], [466], [467], [468], [469], [470], [472], [476], [477], [478], [479], [480], [481], [482]–[483], [485], [486], [488], [490], [491], [493], [494], w tym także w populacji pacjentów pediatrycznych [476], u pacjentów, u których występują przetoki jelitowe [465], [466], [468] jak również na skuteczność infliksymabu w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów po zabiegu resekcji jelita [471].

Wyniki uzyskane w ramach opracowań wtórnych wskazują również na stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu [477], [480], [484]. Jednak Autorzy opracowania wtórnego [473]

zwracają uwagę na fakt, że niepowodzenie terapii infliksymabem w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, w tym także pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jest zależne od stężenia infliksymabu w osoczu. Jeśli stężenie jest niskie bądź niewykrywalne, sugeruje to wysoki poziom przeciwciał przeciwko infliksymabowi, co prowadzi do braku skuteczności leczenia – w takim wypadku zaleca się przerwanie terapii i jej zmianę na inny lek. Niemniej według Autorów badania [474] stosunek korzyści do ryzyka podczas terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ , w tym także infliksymabem, przemawia za stosowaniem leków biologicznych w przypadku schorzeń należących do grupy nieswoistych zapaleń jelit, takich jak między innymi choroba Leśniowskiego-Crohna.

Na podstawie przeglądu medycznych baz danych, Autorzy analizy zidentyfikowali 5 opracowań wtórnych opisanych w 6 referencjach (3 publikacje pełnotekstowe [478], [479], [482], 3 abstrakty konferencyjne [480], [481], [483]) w których przeprowadzono metaanalizy sieciowe porównujące efektywność kliniczną leków biologicznych [479], [480], leków biologicznych i immunosupresantów [478], inhibitorów TNF- $\alpha$  [482]– [483], stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

#### **Hazlewood i wsp. 2015 [478]**

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej przeprowadzonych w ramach opracowania [478] było porównanie efektywności klinicznej terapii biologicznych i immunosupresantów stosowanych w celu indukcji i podtrzymania remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Autorzy opracowania przeprowadzili przeszukanie medycznych baz danych takich jak: *Medline*, *Embase* oraz *Cochrane Central database*, w okresie do czerwca 2014 roku. Po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, do analizy włączono 35 randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną: metotreksatu, azatiopryny/6-merkaptopuryny, **infliksymabu**, **adalimumabu**, certolizumabu, vedolizumabu i terapii skojarzonych w porównaniu do placebo lub aktywnego komparatora, stosowanych w celu indukcji i podtrzymania remisji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Autorzy opracowania [478] przeprowadzili porównanie wymienionych terapii w analizowanym wskazaniu za pomocą metaanalizy sieciowej z zastosowaniem modelu bayesowskiego.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że w porównaniu do azatiopryny/6-merkaptopuryny, zarówno adalimumab (OR=2,9; 95%CrI: 1,6; 5,1), infliksymab (OR=1,6; 95% CrI: 1,0; 2,5) jak i infliksymab + azatiopryna (OR=3,0; 95%CrI: 1,7; 5,5) wykazywały większą skuteczność w utrzymaniu remisji choroby.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania infliksymabu, terapii skojarzonych z infliksymabem, adalimumabu i placebo, uzyskane po przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej badań dotyczących utrzymania remisji choroby Leśniowskiego-Crohna.

**Tabela 64. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej infliksymabu, adalimumabu, terapii skojarzonych z infliksymabem, placebo w utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna przedstawione w ramach opracowania [478].**

Interwencja	Komparator OR* (95% CrI); [P%]			
	Placebo	Infliksymab	Adalimumab	Infliksymab + azatiopryna
<b>Infliksymab</b>	2,8 (1,8; 4,5) [>99%]	-	-	-
<b>Adalimumab</b>	5,1 (3,3; 8,1) [>99%]	1,8 (1,0; 3,8) [96%]	-	-
<b>Infliksymab + azatiopryna</b>	5,2 (2,8; 11,0) [>99%]	1,8 (1,0; 3,8) [98%]	1,0 (0,48; 2,50) [53%]	-
<b>Infliksymab + metotrekstat</b>	2,6 (0,96; 6,6) [>99%]	0,91 (0,41; 2,10) [41%]	0,51 (0,17; 1,40) [9%]	0,48 (0,16; 1,30) [8%]

P-prawdopodobieństwo, że interwencja jest skuteczniejsza niż komparator (większa szansa na utrzymanie remisji); \*-wartość OR>1 wskazuje na większą skuteczność interwencji (wiersze) niż komparatora (kolumny), co wskazuje na większą szansę na utrzymanie remisji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania infliksymabu, terapii skojarzonych z infliksymabem, adalimumabu i placebo, uzyskane po przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej badań w zakresie wycofania z udziału w badaniu oraz wycofania z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.

**Tabela 65. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej infliksymabu, adalimumabu, terapii skojarzonych z infliksymabem, placebo w zakresie wycofania z udziału w badaniu oraz wycofania z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, przedstawione w ramach opracowania [478].**

Interwencja	Komparator OR* (95% CrI); [P%]			
	Placebo	Infliksymab	Adalimumab	Infliksymab + azatiopryna
<b>Wycofanie z udziału w badaniu</b>				
<b>Infliksymab</b>	0,71 (0,39; 1,30) [88%]	-	-	-
<b>Adalimumab</b>	0,43 (0,26; 0,69) [>99%]	0,60 (0,27; 1,30) [91%]	-	-
<b>Infliksymab + azatiopryna</b>	0,27 (0,08; 0,72) [99%]	0,39 (0,11; 1,10) [96%]	0,64 (0,18; 1,90) [79%]	-
<b>Infliksymab + metotrekstat</b>	0,76 (0,20; 2,90) [66%]	1,1 (0,33; 3,50) [45%]	1,8 (0,44; 7,40) [20%]	2,8 (0,59; 16,0) [10%]
<b>Wycofanie z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych</b>				
<b>Infliksymab</b>	2,7 (1,60; 4,70) [<1%]	-	-	-
<b>Adalimumab</b>	0,48 (0,31; 0,74) [>99%]	0,18 (0,09; 0,34) [>99%]	-	-
<b>Infliksymab + azatiopryna</b>	3,2 (1,60; 6,10) [<1%]	1,10 (0,64; 2,00) [32%]	6,50 (3,00; 14,00) [<1%]	-
<b>Infliksymab + metotrekstat</b>	6,6 (0,47; 201,0) [8%]	2,40 (0,18; 71,00) [25%]	14,00 (0,95; 411,00) [3%]	2,10 (0,15; 63,00) [29%]

P-prawdopodobieństwo, że interwencja jest skuteczniejsza niż komparator (mniejsze ryzyko wycofania z udziału w badaniu); \*-wartość OR<1 wskazuje na większą skuteczność interwencji (wiersze) niż komparatora (kolumny), co wskazuje na mniejsze ryzyko wycofania z udziału w badaniu.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, Autorzy opracowania stwierdzili, że adalimumab oraz infliksymab w połączeniu z azatiopryną stanowią najbardziej skuteczne opcje terapeutyczne w indukcji i utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna. **Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w zakresie utrzymania remisji choroby oraz wycofania z udziału w badaniu.**



Autorzy opracowania wtórnego [478] zwracają jednak uwagę na ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, w związku z czym uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością. Ze względu na niewielką ilość badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną analizowanych interwencji, przeprowadzona metaanaliza sieciowa opierała się głównie na dowodach pośrednich co ma wpływ na zmniejszenie dokładności przedziałów wiarygodności. Kolejnym istotnym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest heterogeniczność badań między innymi pod względem nasilenia choroby w analizowanych populacjach, ciężkości choroby w momencie randomizacji, wcześniejszego przyjmowania przez pacjentów inhibitorów TNF- $\alpha$  czy definicji pierwotnych punktów końcowych.

### **Singh i wsp. 2014 [479]**

Celem przeprowadzonej metaanalizy sieciowej było porównanie efektywności klinicznej leków biologicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy wcześniej nie stosowali terapii biologicznych. Autorzy opracowania przeprowadzili przeszukanie medycznych baz danych takich jak: *Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Scopus* w okresie od stycznia 1985 roku do września 2013 roku.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy włączono 17 randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną 6 leków biologicznych (**infliksymabu, adalimumabu**, certolizumabu, natalizumabu, vedolizumabu i ustekinumabu) względem placebo. Autorzy opracowania [479] przeprowadzili porównanie wymienionych terapii w analizowanym wskazaniu za pomocą metaanalizy sieciowej z zastosowaniem modelu bayesowskiego.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że w porównaniu do placebo utrzymanie remisji choroby u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenia indukcyjnie było znacznie bardziej prawdopodobne w przypadku terapii infliksymabem (RR=3,31; 95%CrI: 0,98; 14,1) i adalimumabem (RR=5,16; 95%CrI: 1,78; 18,00) niż w przypadku pozostałych terapii porównywanych względem placebo.

Wszystkie leki biologiczne wykazywały porównywalną skuteczność w utrzymaniu remisji choroby. **Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem pod względem skuteczności w utrzymaniu remisji choroby.** Ogólnie, prawdopodobieństwo uznania za najbardziej skuteczny lek stosowany w celu podtrzymania remisji wynosiło 48% w przypadku adalimumabu i 11% w przypadku infliksymabu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej porównującej efektywność kliniczną infliksymabu, adalimumabu oraz placebo w utrzymaniu remisji u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne.

**Tabela 66. Wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie utrzymania remisji choroby u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne przedstawione w ramach opracowania [479].**

Komparator	Interwencja RR [95% CrI]	
	Infliksymab	Adalimumab
Placebo	3,31 [0,98; 14,01]	5,16 [1,78; 18,00]
Infliksymab	-	1,56 [0,26; 8,92]

RR>1 wskazuje na większą skuteczność interwencji (kolumny) niż komparatora (wiersze) w zakresie utrzymania remisji choroby.

### **Bounthavong i wsp. 2015 [480] (abstrakt konferencyjny)**

Celem przeprowadzonej metaanalizy sieciowej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii biologicznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Autorzy opracowania przeprowadzili przeszukanie medycznych baz danych takich jak: *Pubmed, Embase, Cochrane library* w okresie do 10 października 2014 roku.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 11 badań klinicznych z randomizacją, kontrolowanych placebo, z okresem obserwacji trwającym co najmniej 50 tygodni, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu, adalimumabu, certolizumabu, vedolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Szansa na wystąpienie remisji choroby była większa podczas terapii adalimumabem niż infliksymabem (OR=1,40; 95%CrI: 0,86; 2,53), jednak nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami.** Autorzy opracowania wtórnego [480] nie stwierdzili żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami biologicznymi w zakresie remisji choroby, występowania poważnych infekcji oraz poważnych działań niepożądanych.

### **Rezaie i wsp. 2013 (abstrakt konferencyjny) [481]**

Celem przeprowadzonej metaanalizy sieciowej było porównanie skuteczności klinicznej terapii podtrzymujących stosowanych u dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych. Autorzy opracowania przeprowadzili przeszukanie medycznych baz danych między innymi takich jak: *Pubmed* oraz *Embase* w okresie do lutego 2013 roku.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do metaanalizy sieciowej włączono 17 badań klinicznych oraz 2 abstrakty konseferencyjne dotyczące oceny efektywności klinicznej: metotreksatu, azatiopryny/6-merkaptopuryny, **infliksymabu, adalimumabu**, certolizumabu i terapii skojarzonych w porównaniu do placebo lub aktywnego komparatora, stosowanych w celu podtrzymania remisji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Autorzy opracowania [481] przeprowadzili porównanie wymienionych terapii w analizowanym wskazaniu za pomocą metaanalizy sieciowej z zastosowaniem modelu bayesowskiego.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że zarówno infliksymab jak i adalimumab były istotnie statystycznie bardziej skuteczne niż placebo, a prawdopodobieństwo, że infliksymab jest bardziej skuteczny niż adalimumab w zakresie utrzymania remisji choroby wynosiło 1%. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania infliksymabu, terapii skojarzonych z infliksymabem, adalimumabu i placebo, uzyskane po przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej badań dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Tabela 67. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej infliksymabu, adalimumabu, terapii skojarzonych z infliksymabem , placebo, przedstawione w ramach opracowania [481].**

Interwencja	Komparator OR* (95% CrI); [P%]			
	Placebo	Infliksymab	Adalimumab	Infliksymab + azatiopryna
<b>Infliksymab</b>	2,7 (1,7; 4,8) [>99%]	-	0,4 (0,2; 0,9) [1%]	-
<b>Adalimumab</b>	6,6 (4,1; 10,0) [>99%]	-	-	-
<b>Infliksymab + azatiopryna</b>	5,1 (2,4; 13,0) [>99%]	1,9 (0,8; 4,7) [95%]	0,8 (0,3; 2,2) [29%]	-
<b>Infliksymab + metotreksat</b>	2,9 (0,9; 9,6) [96%]	1,1 (0,3; 3,0) [54%]	0,45 (0,1; 1,6) [9%]	0,6 (0,1; 2,1) [20%]

P-prawdopodobieństwo, że interwencja jest skuteczniejsza niż komparator

### **Stidham i wsp. 2014 [482]–[483]**

Celem przeprowadzonej metaanalizy sieciowej było porównanie efektywności klinicznej inhibitorów TNF- $\alpha$  w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Autorzy opracowania przeprowadzili przeszukanie medycznych baz danych: *Pubmed* oraz *Embase* w okresie do 31 sierpnia 2013 roku. Na podstawie przeszukania, do metaanalizy sieciowej włączono 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących utrzymania remisji choroby podczas terapii **infliksymabem**, **adalimumabem** oraz certolizumabem. Autorzy opracowania [482]–[483] przeprowadzili porównanie wymienionych terapii w analizowanym wskazaniu za pomocą metaanalizy sieciowej z zastosowaniem modelu bayesowskiego, natomiast w celu porównania skuteczności klinicznej inhibitorów TNF- $\alpha$  względem placebo przeprowadzono tradycyjną metaanalizę.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z 1,86 razy większym prawdopodobieństwem utrzymania remisji choroby (95%CI: 1,21; 2,86), natomiast stosowanie adalimumabu w porównaniu do placebo wiąże się z 2,06 razy większym prawdopodobieństwem utrzymania remisji choroby (95%CI:1,50; 2,82).

**Przeprowadzona metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w zakresie utrzymania remisji choroby (adalimumab vs infliksymab: RR=1,42; 95%CrI: 0,17; 9,27 [482]; RR=1,88; 95%CrI: 0,31; 10,72 [483]).** Prawdopodobieństwo uznania za najbardziej skuteczny lek stosowany w celu podtrzymania remisji wynosiło 61% w przypadku adalimumabu oraz 29% w przypadku infliksymabu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej metaanalizy porównującej skuteczność terapii anty-TNF $\alpha$  względem placebo w zakresie utrzymania remisji choroby.

**Tabela 68. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej infliksymabu i adalimumabu względem placebo, przedstawione w ramach opracowania [483].**

Punkt końcowy	RR [95% CI]	
	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs placebo
Utrzymanie remisji choroby	1,86 [1,21; 2,86]	2,39 [1,37; 4,18]

**Podsumowując**, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów oraz na większą skuteczność kliniczną tego leku w porównaniu do placebo oraz porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa względem adalimumabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

## 9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®) w porównaniu do wybranych komparatorów – adalimumabu oraz placebo w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, roztwór do infuzji) w ramach wykazu leków refundowanych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest pełnościennym, nieswoistym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego. Proces zapalny w chorobie Crohna rozpoczyna się w błonie śluzowej i stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa i wciąż nie w pełni poznana, ale uważa się, że w rozwoju choroby uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne [546].

Na chwilę obecną (wrzesień 2015) według Rejestru choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce w zarejestrowanych 95 ośrodkach medycznych leczy się 6 147 pacjentów [569].

Celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest indukcja i utrzymanie remisji choroby, a więc zmniejszenie procesu zapalnego w jelicie, jak również zapobieganie powikłaniom, zmniejszenie liczby hospitalizacji i konieczności leczenia operacyjnego oraz poprawa jakości życia pacjentów [570].

Lekami stosowanymi w celu indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna są przede wszystkim glikokortykosteroidy, jednak ich stosowanie jest związane z wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych. Natomiast w celu utrzymania remisji choroby stosuje się leki immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat), leki biologiczne (m.in. infliksymab i adalimumab) bądź terapie skojarzoną [570].

Interwencja wnioskowana — infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną oraz transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *Tumour Necrosis Factor*; TNF), hamując jego funkcjonalną aktywność [63].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W związku z tym przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) jak i względem leczenia podtrzymującego adalimumabem (do 12 miesięcy) było niemożliwe. Zdecydowano więc o przeprowadzeniu porównania infliksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego oraz względem leczenia podtrzymującego adalimumabem (do 12 miesięcy).

W wyniku ponownego przeszukania medycznych baz danych, zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z: 3. randomizowanych badań klinicznych (badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6], badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10], badanie Requeiro i wsp. [11]–[13]), w których bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej (infliksymabu w leczeniu podtrzymującym) względem placebo. Przeprowadzenie agregacji wyników z ww. badań okazało się niemożliwe, ze względu na istotne różnice w analizowanej populacji pacjentów oraz zastosowanym schemacie leczenia. Nie odnaleziono natomiast żadnych badań z randomizacją porównujących efektywność kliniczną infliksymabu w leczeniu podtrzymującym względem placebo w analizowanym wskazaniu w populacji pediatrycznej.

W przypadku drugiego komparatora (adalimumab) zidentyfikowano 1 otwarte randomizowane badanie pilotażowe [14] oraz 2 badania retrospektywne z grupą kontrolną [15], [16], w których bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej (infliksymabu) względem komparatora – adalimumabu w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Nie odnaleziono natomiast żadnych badań porównujących efektywność kliniczną infliksymabu

względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu w populacji pediatrycznej. Autorzy niniejszej analizy biorąc pod uwagę, że wartość wyników porównań pośrednich z wykorzystaniem badań randomizowanych cechuje umiarkowana wiarygodność (porównanie pośrednie zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator kilku różnych badań klinicznych, co może się następnie przełożyć na ograniczenie wiarygodności analizy otrzymanych wyników) zdecydowali o przeprowadzeniu analizy w oparciu o zidentyfikowane 1 otwarte randomizowane badanie pilotażowe i [14] i dwa badania o niższej wiarygodności [15], [16] bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję z komparatorem w długim okresie leczenia podtrzymującego (12–36 miesięcy), a dodatkowo w przypadku badań [15] i [16] dla stosunkowo dużej populacji pacjentów (N=125 w badaniu [15] i N=2310 w badaniu [16]) co pozwala uzyskać wyniki o większej wiarygodności niż w przypadku porównań pośrednich. W celu wzmocnienia przeprowadzonego wnioskowania w zakresie porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem adalimumabu zdecydowano również o przedstawieniu wyników przeprowadzonych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych metaanaliz sieciowych dotyczących zastosowania obydwu leków w analizowanym wskazaniu.

W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: 4 badania RCT, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy [17]–[20], badania o niższej wiarygodności (6 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej [21]–[26], 2 badania prospektywne z grupą kontrolną [27],[28] 1 badanie pilotażowe [29], 6 badań retrospektywnych z grupą kontrolną [30]–[35], 8 badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej [36]–[43], 4 badania kohortowe [44]–[47], 3 opisy przypadku [48]–[50]), 12 badań nieopublikowanych [51]–[62], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [63]–[462] oraz opracowania (badania) wtórne ( 15 przeglądów systematycznych [463]–[477], 12 przeglądów systematycznych z metaanalizą (opisanych w 13 referencjach) [478]–[490], 4 raporty HTA [491]–[494]).

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych randomizowane badania kliniczne [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13], [14] są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych. W ww. badaniach **nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*).** Autorzy analizy **założyli, że badania te były badaniami typu *superiority* względem placebo, a w przypadku badania [14] *superiority* względem adalimumabu. W skali GRADE metodyka badań [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13] została oceniona wysoko (badania randomizowane i podwójnie zamaskowane), a w przypadku badania [14] metodykę badania oceniono jako średnią ze względu na brak zamaskowania próby.** Natomiast w skali *Jadad* badania o akronimie ACCENT I [1]–[6] oraz ACCENT II [7]–[10] **oceniono na 4 punkty, a badań [11]–[13] i [14] na 2 punkty.**

**Metodyka badań o niższej wiarygodności [15], [16] w skali GRADE została oceniona jako niska.**

W uwzględnionych w zasadniczej części niniejszej analizy randomizowanych badaniach klinicznych oraz badaniach o niższej wiarygodności dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczyli: dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna [1]–[6], [15], [16], dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami międzyjelitowymi [7]–[10], dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których przeprowadzono resekcję jelita [11]–[13], [14]. Biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych można wnioskować że populacje wyjściowe w nich analizowane są zbieżne pod kątem większości cech demograficznych oraz klinicznych z docelową populacją pacjentów, którzy mają być leczeni w ramach wnioskowanego programu lekowego. Populacja chorych uwzględniona we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową. Kryteria włączenia jak i wykluczenia chorych w referencyjnych badaniach klinicznych były jasno zdefiniowane. **Zatem można uznać, że populacja oceniana w badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego infliksymabem u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zasadniczo odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.**

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie zarejestrowane dawki leków, zgodne z zaleceniami zawartymi w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [538] oraz w Charakterystykach Produktów Leczniczych Remsima® [63] i Humira® [540]. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13], [15], [14]. Adalimumab podawano podskórnym w schemacie: pierwsza dawka 160 mg w 0. tygodniu, po 14 dniach druga dawka leku – 80 mg adalimumabu, a następnie trzecia i kolejne dawki leku – 40 mg adalimumabu co 2 tygodnie [15], [14]. Jedynie w retrospektywnym badaniu [16] nie przedstawiono schematu podawania leków. **Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków.**

Okres obserwacji wynosił 13,5 miesiąca (54 tygodnie) w badaniach [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13], 36 miesięcy w badaniu [15], 12 miesięcy w badaniu [14], natomiast w przypadku badania [16] nie podano czasu trwania okresu obserwacji. Zastosowane w ww. badaniach okresy obserwacji pozwalają na ocenę efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z

chorobą Leśniowskiego-Crohna, a także częściowo odpowiadają założeniom wydłużenia okresu leczenia podtrzymującego infliksymabem z 12 do 24 miesięcy.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

**W badaniach z randomizacją oraz badaniach o niższej wiarygodności, stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty** (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: zagojenie śluzówki jelita, zamknięcie przetok, konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, konieczność hospitalizacji, nawrót choroby oceniany na podstawie badania endoskopowego, nasilenie choroby oceniane na podstawie badania endoskopowego za pomocą skali Rutgeerts'a, czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, utrata odpowiedzi na leczenie oceniana na podstawie wskaźnika CDAI, utrzymanie remisji choroby oceniane na podstawie wskaźnika CDAI, czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ lub SF-36, przerwanie stosowania kortykosteroidów. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania: rezygncji z udziału w badaniu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, określonych działań niepożądanych.

Do oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna najczęściej wykorzystywana jest wskaźnik CDAI, którego wartość stanowi wypadkową następujących paramterów/objawów: liczba luźnych stolców, bóle brzucha, samopoczucie, występowanie objawów dodatkowych i powikłań, stosowanie leków antyperystaltycznych, obecność guzów w jamie brzusznej, hematokryt i masa ciała. Wartość wskaźnika CDAI: <150 punktów wskazuje na remisję choroby, 150–220 punktów – mała aktywność choroby, 220–450 punktów – średnia aktywność choroby, >450 – duża aktywność choroby. Również relatywnie często do oceny nasilenia choroby na podstawie badania endoskopowego stosuje się skalę 5-punktową opracowaną przez Rutgeerts'a gdzie: 0-brak zmian śluzówki jelita; 1-pięć lub mniej zmian aftowych, 2- pięć lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego, 3-aftowe zapalenie jelita krętego z rozproszonym stanem zapalnym błony śluzowej; 4- rozproszone zapalenie błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami.

Przeprowadzona analiza na podstawie wyników z badań [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13] wskazuje na istotnie statystycznie większą skuteczność leczenia podtrzymującego infliksymabem niż placebo w



zakresie większości analizowanych punktów końcowych u pacjentów dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w tym u pacjentów z przetokami [7]–[10] oraz u pacjentów po zabiegu resekcji jelita [11]–[13]. Przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki wskazują także na szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie infliksymabem u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, której towarzyszy występowanie przetok jelitowych, co ma istotne znaczenie dla opieki nad takimi pacjentami. Wyniki ww. badań wskazują również na stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu. Dodatkowo dla uzyskania efektów terapeutycznych duże znaczenie wydaje się mieć lokalizacja przetok. W badaniu [7]–[10] wykazano skuteczność infliksymabu w indukowaniu remisji przetok okołoodbytniczych, a długotrwałą remisję (w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie) uzyskano u 36% pacjentów. Wyniki te potwierdzają efektywność infliksymabu w leczeniu przetok okołoodbytniczych, co jest istotne, ponieważ stanowią one ponad połowę wszystkich przetok w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenie przeprowadzonej analizy w oparciu o badania ACCENT I i ACCENT II wynikające z przedstawienia wyników z zakresu skuteczności klinicznej dla ogólnej populacji pacjentów zrandomizowanych do badania, co wiązało się z równoczesnym uwzględnieniem w grupie pacjentów stosujących placebo lub infliksymab 5 mg/kg pacjentów, którzy w przypadku pogorszenia objawów/utruty odpowiedzi na leczenie otrzymywali odpowiednio infliksymab w dawce 5 mg/kg lub infliksymab w dawce 10 mg/kg. Taki sposób prezentacji wyników może mieć wpływ na wykazywany brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a placebo w przypadku niektórych punktów końcowych.

Natomiast przeprowadzona analiza w oparciu o badania [15], [16], [14] wskazuje na porównywalną skuteczność (z wyjątkiem istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większego odsetka pacjentów, u których wystąpiły komplikacje z gojeniu śluzówki jelita, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy) i profil bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu stosowanych u pacjentów dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w tym u pacjentów po zabiegu resekcji jelita [14]. Porównywalną skuteczność infliksymabu i adalimumabu w analizowanym wskazaniu potwierdzają także wyniki przeprowadzonych w ramach opracowań wtórnych metaanaliz sieciowych [478], [479], [480], [481], [482]–[483].

Ponieważ głównym celem leczenia podtrzymującego pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest utrzymanie remisji choroby, **zatem w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty.**

Należy podkreślić, że wykorzystanie w niniejszej analizie badań o niższej wiarygodności stanowi pewne ograniczenie przeprowadzonego wniosku, ze względu na stosunkowo niską jakość metodologiczną takich badań. W związku z tym uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Jednak należy także zaznaczyć stosunkowo małe prawdopodobieństwo, że kiedykolwiek zostaną przeprowadzone badania bezpośrednio porównujące różne terapie z zastosowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$  ze względu na ich ogromne koszty i ryzyko finansowe koncernów farmaceutycznych. W związku z tym badania obserwacyjne bezpośrednio porównujące różne terapie z zastosowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$  dostarczają najlepszych i najbardziej wiarygodnych danych dotyczących skuteczności tych środków.

Wyniki i wnioski przedstawione w ramach odnalezionych opracowań wtórnych, w których przeprowadzono metaanalizy sieciowe potwierdzają większą skuteczność leczenia podtrzymującego infliksymabem w porównaniu do placebo oraz porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego infliksymabem w porównaniu do adalimumabu [478], [479], [480], [481], [482]–[483]. Dodatkowo Autorzy opracowań wtórnych wskazują poza wysoką skutecznością infliksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów [463], [464], [465], [466], [467], [468], [469], [470], [472], [476], [477], [478], [479], [480], [481], [482]–[483], [485], [486], [488], [490], [491], [493], [494] także na skuteczność infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów pediatrycznych [476], u pacjentów, u których występują przetoki jelitowe [465], [466], [468] oraz na skuteczność infliksymabu w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów po zabiegu resekcji jelita [471].

**Podsumowując, wyniki i wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych, które dotyczyły stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu potwierdzają wyniki i wnioski uzyskane w niniejszej analizie wskazując na skuteczność infliksymabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.**

Badania o niższej wiarygodności oraz badania RCT, które nie zostały włączone do zasadniczej części analizy również potwierdzają skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu podtrzymującym zarówno osób dorosłych jak i u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a także na skuteczność infliksymabu w zapobieganiu nawrotom choroby po przeprowadzeniu resekcji jelita oraz w leczeniu przetok występujących u niektórych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna co potwierdza wyniki uzyskane w niniejszej analizie. Co istotne, wyniki badań porównujących stosowanie infliksymabu w ramach ciągłego leczenia podtrzymującego (wlewy infliksymabu co 8 tygodni po zakończeniu terapii indukcyjnej) względem podawania infuzji leku „na żądanie” lub w momencie utraty odpowiedzi na leczenie sugerują, że podtrzymanie leczenia jest bardziej skuteczne w zakresie utrzymania odpowiedzi na leczenie i stanowi korzystniejszą opcję terapeutyczną dla pacjentów. Dodatkowo Autorzy badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie terapii przerywanej może przyczyniać się do wytwarzania przeciwciał anti-infliksymab, co w konsekwencji może zwiększać prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie. W związku z tym zaleca się stosowanie stałych odstępów pomiędzy kolejnymi infuzjami leku w trakcie leczenia podtrzymującego. Na podstawie tych

wyników można przypuszczać, że stosowanie infliksymabu w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) może prowadzić do uzyskania lepszych efektów leczenia niż w przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia infliksymabem u pacjentów z nawrotem choroby po zakończeniu rocznego cyklu terapii podtrzymującej.

**Podsumowując, infliksymab stosowany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazuje wyższą skuteczność niż placebo i porównywalną skuteczność kliniczną względem adalimumabu. W zakresie oseny profilu bezpieczeństwa infliksymab był równie dobrze tolerowany co adalimumab.** Ponadto, **terapia z zastosowaniem infliksymabu istotnie statystycznie poprawiła jakość życia chorych w porównaniu do placebo.** Jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy wynikające między innymi z braku randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących infliksymab względem analizowanych komparatorów w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy).

## 10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących infliksymab stosowany w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) z infliksymabem stosowanym w ramach standardowego okresu podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz z adalimumabem stosowanym w ramach standardowego okresu podtrzymującego (do 12 miesięcy),
- nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) w związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania infliksymabu względem adalimumabu stosowanych w ramach rocznego leczenia podtrzymującego oraz infliksymabu stosowanego w ramach rocznego leczenia podtrzymującego względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego,

- porównanie efektywności klinicznej infliksymabu względem adalimumabu przeprowadzono w oparciu o jedno randomizowane otwarte badanie kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab z adalimumabem stosowanych w ramach rocznego leczenia podtrzymującego i 2 retrospektywne badania obserwacyjne bezpośrednio porównujące infliksymab względem adalimumabu stosowane w leczeniu podtrzymującym,
- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości mediany oraz przedziału ufności (CI) na wartości średniej oraz odchylenia standardowego (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu StatsDirect,
- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było odczytanie wartości z wykresów przedstawionych w publikacjach referencyjnych,
- w badaniach o akronimie ACCENT I [1]–[6] i ACCENT II [7]–[10] wyniki w przypadku niektórych punktów końcowych podawano dla ogólnej populacji pacjentów zrandomizowanych do badania, która obejmowała pacjentów stosujących placebo lub infliksymab w dawce 5 mg/kg, przy czym część pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów [1]–[6] lub utrata odpowiedzi na leczenie [7]–[10] otrzymywali infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjenci z grupy przyjmującej placebo), lub 10 mg/kg (pacjenci z grupy przyjmującej infliksymab 5 mg/kg),
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuski, niemiecki i polski.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej**

#### **Badania RCT:**

- brak opisu metody randomizacji: [1]–[6],
- brak opisu metody zamaskowania: [11]–[13],
- brak zamaskowania próby: [14],
- badania jednośrodkowe: [11]–[13],
- niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu): [7]–[10], [11]–[13], [14],
- utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): [1]–[6],
- brak informacji o utracie uczestników z okresu obserwacji: [11]–[13], [14],
- brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniach, autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu *superiority* względem placebo [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13] lub względem adalimumabu [14],
- badania różniły się pod względem długości okresu obserwacji: :
  - 54 tygodnie (13,5 miesiąca) w badaniach [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13],
  - 12 miesięcy w badaniu [14],
- badania różniły się w ocenie wiarygodności w skali *Jadad*:
  - 4/5 punktów: [1]–[6], [7]–[10],
  - 2/5 punktów: [11]–[13], [14],
- badania różniły się w ocenie jakości dowodów naukowych w skali GRADE:

- A: [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13],
- B: [14],
- badania różniły się w ocenie metodyki badania w skali GRADE:
  - wysoka: [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13],
  - średnia: [14].

#### **Badanie o niższej wiarygodności:**

- badanie RCT [17] uwzględniono w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym względem braku leczenia, było badaniem przeprowadzonym bez zaślepienia próby, a także nie uzyskano dostępu do pełnego tekstu badania,
- badania RCT [18] i [20] uwzględniono w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło bezpośredniego porównania różnych schematów podawania infliksymabu w ramach leczenia podtrzymującego,
- badanie RCT [19] uwzględniono w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania pomiędzy kontynuacją leczenia podtrzymującego infliksymabem a zamianą leczenia z infliksymabu na adalimumab,
- brak randomizacji i zamaskowania,
- brak grupy kontrolnej w badaniach: [20]–[25], [29], [36]–[47],
- niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników: [17]–[29], [31]–[36], 42–[44],
- brak opisu dawkowania leków: [24], [25], [28], [30], [31], [33]–[42], [44]–[47],
- brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa w publikacjach dotyczących badań: [21], [23], [25], [26], [28],
- badania dostępne były tylko w postaci abstraktu, z tego względu brak części danych: [17], [28], [29], [31], [32],
- badania [48]–[50] to publikacje o charakterze opisów przypadku, czyli dotyczą obserwacji pojedynczych pacjentów, stąd są dowodami naukowymi o ograniczonej wiarygodności.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanych w leczeniu podtrzymującym, trwającym powyżej 12 miesięcy (okres obserwacji 54 tygodnie - 13,5 miesiąca), u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna – badanie o akronimie ACCENT I opisane w 6. referencjach pierwotnych [1]–[6], badanie o akronimie ACCENT II opisane w 4. referencjach pierwotnych [7]–[10] oraz badanie Regueiro i wsp. opisane w 3. referencjach pierwotnych [11]–[13]. Ze względu na różnice pomiędzy ww. badaniami pod względem analizowanej populacji pacjentów, zastosowanym schemacie leczenia oraz brak wspólnych głównych punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy. Dlatego wyniki z badań [1]–[6], [7]–[10] i [11]–[13] przedstawiono oddzielnie.

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej **infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna** wykazała, że **stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z:**

- a. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby w okresie obserwacji:** wynoszącym 30 tygodni, 54 tygodnie oraz 14–54 tygodni [1],
- b. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem:**
  - o **utrzymania remisji choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni [3],
  - o **utrzymania odpowiedzi na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [1],
  - o **uzyskania odpowiedzi na leczenie** (zmniejszenia wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych) w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6 i 10 tygodni [3],
  - o **możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [3],
- c. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania i utrzymali odpowiedź na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
- d. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania oraz którzy na początku badania uzyskali wartość wskaźnika CDAI na poziomie co najmniej 220 punktów i w przypadku których doszło do utrzymania odpowiedzi na leczenie** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],

- e. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów** którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
- f. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów,** którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7].
- g. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem utraty odpowiedzi na leczenie** w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
- h. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym nasileniem choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI w populacji pacjentów** którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 6, 10, 14, 22, 30, 38, 46, 54 tygodnie [1],
- i. **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI,** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [8],
- j. **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI względem wartości początkowych,** w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [7],
- k. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą jakością życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ,** w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 22, 30, 38 i 54 tygodnie [1],
- l. **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą w zakresie:**
  - o **jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ,** w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - o **jakości życia związanej ze stanem zdrowia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stosunków społecznych,** w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodnie [5],
  - o **jakości życia związanej ze stanem zdrowia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stanu funkcjonalnego jelit oraz stanu ogólnoustrojowego,** w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - o **jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ,** w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [7],

- m. **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą jakości życia** mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak:
- o **ocena stanu fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - o **funkcjonowanie fizyczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - o **ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
  - o **dolegliwości bólowe**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - o **witalność**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
  - o **funkcjonowanie społeczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
- n. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem konieczności interwencji chirurgicznej**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3],
- o. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą hospitalizacji**, w ogólnej populacji pacjentów [3], [10] oraz w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania [10], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
- p. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia konieczności hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [9],
- q. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą dni hospitalizacji w subpopulacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [10],
- r. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem hospitalizacji**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10],
- s. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszą liczbą: zabiegów i procedur operacyjnych, szpitalnych zabiegów i procedur hospitalizacyjnych, poważnych zabiegów operacyjnych**, wśród ogólnej populacji pacjentów oraz wśród populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10],
- t. **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie zmiany jakości życia** mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak:
- o **ocena stanu psychicznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - o **funkcjonowanie fizyczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [5],
  - o **ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - o **witalność**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - o **funkcjonowanie społeczne**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [5],
  - o **ogólne poczucie zdrowia**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],



- o **ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
- o **poczucie zdrowia psychicznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
- u. **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - o **prawdopodobieństwa utrzymania remisji choroby** w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie [3],
  - o **prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie** (zmniejszenia wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych) w okresie obserwacji wynoszącym 14, 22, 30, 38, 46 i 54 tygodnie [3].
  - o **prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie** (definiowanej jako odsetek pacjentów, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a w okresie podtrzymania leczenia stwierdzono u nich redukcję o 50% liczby przetok) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
  - o **nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI w populacji pacjentów** którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie [1],
  - o **zmiany nasilenia choroby ocenianego za pomocą wskaźnika CDAI**, w okresie obserwacji wynoszącym 14 i 54 tygodnie [8],
  - o **jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 2, 6, 10, 14 i 46 tygodni [1],
  - o **zmiany jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stanu emocjonalnego**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie [5],
  - o **zmiany jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w części dotyczącej stosunków społecznych**, w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [5],
  - o **zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ**, w okresie obserwacji wynoszącym 14., 30. i 54. tygodnie [8],
  - o **wygojenia śluzówki jelita**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3],
  - o **liczby hospitalizacji** w populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania [10], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
  - o **zakresie liczby zabiegów i procedur operacyjnych, szpitalnych zabiegów i procedur hospitalizacyjnych, poważnych zabiegów operacyjnych**, wśród populacji

- pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [10]
- **liczby dni hospitalizacji w ogólnej populacji pacjentów oraz w subpopulacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [10],
  - **zamknięcia przetok odbytniczo-pochwowych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodni [8],
  - **prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych**, w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [8],
  - **powstawania nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi**, wśród pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące, z co najmniej jednym nowym ropniem przetoki jelitowej, w okresie obserwacji wynoszącym 14–30 tygodni, 38–46 tygodni, 54 tygodnie [9],
  - **powstawania nowych ropni związanych z przetokami jelitowymi**, wśród ogólnej populacji pacjentów, populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [9].

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z:

- a. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1], [3],
- b. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7].
- c. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia reakcji na wlew** [1], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
- d. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia reakcji na wlew w czasie leczenia podtrzymującego** [7], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,
- e. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia przeciwciał antyjądrowych oraz przeciwciał anty-dsDNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
- f. **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - **rezygnacji z udziału w badaniu** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1],
  - **rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [7],
  - **rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [3]

- **ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [1], ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem [1], [7], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,**
- **ryzyka wystąpienia infekcji wymagających leczenia antybiotykowego [1], [7], poważnych infekcji [1], [7], reakcji na wlew [7], objawów przypominających chorobą posurowiczą [1], zwężenia jelit [1], nowotworu [3], niedrożności jelit [3], nowych ropni związanych z przetoką jelitową [7], w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,**
- **ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, infekcji, poważnych infekcji, reakcji na wlew, w subpopulacji kobiet z przetokami odbytniczo-pochwowymi, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [8].**

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej **infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita grubego,** wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z:

- a. **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnego nawrotu choroby w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],**
- b. **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym prawdopodobieństwem wystąpienia remisji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],**
- c. **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym prawdopodobieństwem wystąpienia braku objawów choroby w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],**
- d. **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą wskaźnika CDAI na  $>200$  punktów w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],**
- e. **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono brak owrzodzeń śluzówki jelita w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],**
- f. **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono  $>10$  owrzodzeń śluzówki jelita w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].**
- g. **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą badania endoskopowego na:**
  - **0–1 punktów** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **2–4 punktów** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],

- **0 punktów – brak zmian jelita** (parametr NNT wyniósł 2. co oznacza, że podanie infliksymabu 2. pacjentom, zamiast placebo wiąże się z uzyskaniem nasilenia choroby ocenionego za pomocą badania endoskopowego na 0 punktów, dodatkowo u jednego pacjenta) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **2 punkty – obecność pięciu lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **4 punkty – obecność rozproszonego zapalenia błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
- h. **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie**
- **odsetka pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą badania endoskopowego na 1 punkt** (obecność pięciu lub mniej zmian aftowych) oraz na 3 punkty (obecność aftowego zapalenia jelita krętego z rozproszonym stanem zapalnym błony śluzowej) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **odsetka pacjentów, u których nasilenie choroby oceniono za pomocą wskaźnika CDAI na:  $\leq 150$  punktów,  $> 150$  punktów,  $\leq 200$  punktów**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **odsetka pacjentów, u których stwierdzono występowanie 1–10 owrzodzeń śluzówki jelita**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12].

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita grubego, wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z

- a. **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**
- **rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **ryzyka wystąpienia działań niepożądanych**, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],
  - **ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych** takich jak: zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardzieli, guzki płuc, ból brzucha, częściowa niedrożność jelita cienkiego, zapalenie żołądka i jelit, bóle stawów, odmiedniczkowe zapalenie nerek, gorączka, reakcje przypominające toczeń, reakcje na wlew (flushing, pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej), ropnie (jamy brzusznej, odbytu), zaostrzenie choroby Crohna, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [12],

- o **prawdopodobieństwa wystąpienia u jednego pacjenta określonych działań niepożądanych takich jak:** wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, ropień, odmiedniczkowe zapalenie nerek, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, reakcja na wlew, łagodne guzki płuc, niewielka niedrożność jelit, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, kamica nerkowa, reakcja przypominająca toczeń, wrzody żołądka, bóle stawów, bóle brzucha, słabe gojenie ran, zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna, śmierć w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [11],
- o **całkowitej liczby pacjentów u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane,** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [11].

B. W wyniku przeglądu medycznych baz danych identyfikowano 1 otwarte randomizowane badanie pilotażowe [14] oraz 2 retrospektywne badania kohortowe [15], [16] dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu stosowanych w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo zdecydowano o przedstawieniu w ramach niniejszej analizy, wyników zidentyfikowanych metaanaliz sieciowych w celu wzmocnienia wnioskowania na temat porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem adalimumabu.

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej **infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna**, wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z:

- a. **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły komplikacje z gojeniu śluzówki jelita,** w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15]
- b. **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - o **odsetka pacjentów, u których obserwowano podczas badania endoskopowego zagojenie śluzówki jelita,** w okresie obserwacji wynoszącym 6, 12, 24 i 36 miesięcy [15],
  - o **odsetka pacjentów, u których stwierdzono zagojenie śluzówki jelita na podstawie badania histologicznego,** w okresie obserwacji wynoszącym 12, 24 i 36 miesięcy [15],
  - o **odsetka pacjentów, u których obserwowano zagojenie śluzówki jelita** w obszarze: górnego odcinka jelita, jelita krętego, odcina krętniczo-kątniczego, okrężnicy, odbytu, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15],
  - o **odsetka pacjentów, u których obserwowano zamknięcie przetok okołoodbytniczych** (w subpopulacji pacjentów z przetokami około odbytniczymi), w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15]
  - o **konieczności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego:** w ogólnej populacji pacjentów [16], w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16], w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni

od zaprzestania terapii [16], w populacji pacjentów stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16],

- o **konieczności hospitalizacji:** w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą [16], w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16], w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni od zaprzestania terapii [16], w populacji pacjentów z pierwotnie zdiagnozowaną chorobą stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16], w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą [16], w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [16], w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni od zaprzestania terapii [16], w populacji pacjentów z pierwotnie lub wtórnie zdiagnozowaną chorobą stosujących jak i niestosujących steroidów w momencie rozpoczęcia leczenia [16].

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: wycofania z udziału w badaniu podczas leczenia podtrzymującego, ciężkich działań niepożądanych, reakcji na wlew, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy [15].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zabiegu resekcji jelita, wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg w bezpośrednim porównaniu z placebo wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie:**
  - o **prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby ocenianego na podstawie badania endoskopowego jak i klinicznego nawrotu choroby,** w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14],
  - o **odsetka pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby,** w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14],
  - o **odsetka pacjentów z nasileniem choroby ocenianym na 2 punkty (pięć lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego) i 4 punkty (rozproszone zapalenie błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami) w skali Rutgeerts'a podczas badania endoskopowego,** w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [14].

Zidentyfikowane na podstawie przeglądu medycznych baz danych opracowania wtórne [478], [479], [482], [480], [481], [483], w których przeprowadzono **metaanalizy sieciowe porównujące efektywność kliniczną między innymi infliksymabu i adalimumabu również wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną obydwu leków.**

C. Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności oraz badań RCT, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy wskazują, że stosowanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym, w tym także w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego, daje korzystne efekty w zakresie utrzymania remisji choroby u pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów. Dodatkowo wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują na porównywalną skuteczność leczenia podtrzymującego pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w analizowanym wskazaniu.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o referencje [63]–[462] potwierdza wyniki uzyskane w niniejszej analizie, że terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Działania niepożądane o ciężkim charakterze, które były zgłaszane w trakcie terapii infliksymabem to przede wszystkim: reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją. Jednak z drugiej strony większość Autorów badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazywało, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko. Dodatkowo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod wpływem infliksymabu jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ . Często także, określenie czy dane zdarzenie niepożądane zostało spowodowane działaniem infliksymabu, było utrudnione z powodu równoczesnego przyjmowania przez pacjentów innych leków.

E. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych również wskazują na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów oraz na większą skuteczność kliniczną tego leku w porównaniu do placebo oraz porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa względem adalimumabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

## 12. BIBLIOGRAFIA

### A. Randomizowane badania kliniczne

#### Infliksymab vs placebo

- [1] Hanauer S, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9317): 1541–1549.
- [2] Hanauer SB, Wagner CL, Bala M i wsp. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2(7): 542–553.
- [3] Rutheerts P, Feagan BC, Lichtenstein GR i wsp. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):402-13
- [4] Geboes K, Rutgeerts P, Opendakker G i wsp. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr.Med Res.Opin*. 2005; 21(11): 1741–1754.
- [5] Feagan BG.; Yan S.; Bala M.; Bao W.; Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003 Oct;98(10):2232-8.
- [6] Lichtenstein GR, Yan S, Bala M i wsp. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99: 91–96.
- [7] Sands BE.; Anderson FH.; Bernstein CN. i wsp. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):876-85.
- [8] Sands BE.; Blank MA.; Patel K.; van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Oct;2(10):912-20.
- [9] Sands BE.; Blank MA.; Diamond RH. I wsp. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Apr 15;23(8):1127-36.
- [10] Lichtenstein GR.; Yan S.; Bala M.; Blank M.; Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):862-9.
- [11] Regueiro M, El-Hachem S, Kip KE i wsp. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. *Dig.Dis.Sci*. 2011; 56(12): 3610–3615.
- [12] Regueiro M, Schraut W, Baidoo L i wsp. Infliximab Prevents Crohn's Disease Recurrence After Ileal Resection. *Gastroenterology*. 2009; 136(2): 441–450.
- [13] Regueiro M, Kip KE, Schraut W i wsp. Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011; 17(1): 118–126.

#### Infliksymab vs adalimumab

- [14] Tursi A, Elisei W, Picchio M. Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Tech.Coloproctol*. 2014; 18(11): 1041–1046

### B. Badania o niższej wiarygodności

#### Infliksymab vs adalimumab

- [15] Tursi A, Elisei W, Picchio M. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. *Eur.J.Intern.Med*. 2014; 25(5): 485–490.
- [16] Osterman MT, Haynes K, Delzell E. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin.Gastroenterol.Hepatol*. 2014; 12(5): 811–817.

#### Badania RCT nie kwalifikujące się do zasadniczej części analizy



- [17] Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H i wsp. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: A 3-year prospective randomized open trial. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012; 18(9): 1617–1623.
- [18] Hyams J, Crandall W, Kugathasan S. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007; 132(3): 863–873.
- [19] Assche G, Vermeire S, Ballet V i wsp. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. 2012; 61: 229–234.
- [20] Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP i wsp. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm.Bowel Dis*. 2009; 15(3): 388–394.

#### Badania prospektywne

- [21] Regueiro M, Kip KE, Baidoo L i wsp. Postoperative Therapy With Infliximab Prevents Long-term Crohn's Disease Recurrence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(9): 1494–1502.
- [22] Hyams J, Walters TD, Crandall W i wsp. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Current Medical Research and Opinion*. 2011; 27(3): 651–652.
- [23] Szabo D, Kokonyei G, Arato A i wsp. Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity Indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. *J.Crohns.Colitis*. 2014; 8(8): 747–755.
- [24] Tursi A., Elisei W, Brandimarte G i wsp. Safety and effectiveness of infliximab for inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Eur.Rev Med Pharmacol.Sci*. 2010; 14(1): 47–55.
- [25] Brooks AJ, Sebastian S, Cross SS i wsp. Outcome of elective withdrawal of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in patients with Crohn's disease in established remission. *Journal of Crohn's and colitis*. 2015; 1–7.
- [26] Rasul I, Wilson SR, MacRae H i wsp. Clinical and radiological responses after infliximab treatment for perianal fistulizing Crohn's disease. *Am.J.Gastroenterol*. 2004; 99(1): 82–88.

#### Badania prospektywne z grupą kontrolną

- [27] Rodrigo L, Perez-Pariente JM, Fuentes D i wsp. Retreatment and maintenance therapy with infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp.Enferm.Dig*. 2004; 96(8): 548–558.
- [28] Tursi A, Elisei W, Picchio M. Infliximab and adalimumab for Crohn's disease in Real life: effectiveness and safety and ability in obtaining mucosal and histological healing. *Abstracts of the 20th National Congress of Digestive Diseases / Digestive and Liver Disease 46S (2014) S78*.

#### Badania pilotażowe:

- [29] Sakuraba A, Sato T, Matsukawa H i wsp. The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open-labeled prospective study. *Int.J.Colorectal Dis*. 2012; 27(7): 947–952.

#### Badania retrospektywne z grupą kontrolną

- [30] Assa A, Hartman C, Weiss B i wsp. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's diseases. *J.Crohns.Colitis*. 2013; 7(5): 369–376.
- [31] Brandse JF, Peters CP, Gecse KB i wsp. Effects of infliximab retreatment after consecutive discontinuation of infliximab and adalimumab in refractory Crohn's disease. *Inflamm.Bowel Dis*. 2014; 20(2): 251–258.
- [32] Dwyer JP, Lim DL, Mitchell B. Long-term outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab or adalimumab in an Australian regional center. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 29: 111. (abstract)
- [33] Domenech E, Hinojosa J, Nos P i wsp. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: How long should patients be treated? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 22(11–12): 1107–1113.

- [34] Wynands J, Belbouab R, Candon S i wsp. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition*. 2008; 46: 293–298.
- [35] Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M i wsp. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: a retrospective study. *Digestive and Liver Disease*. 2014; 46: 695–700.

#### Badania retrospektywne bez grupy kontrolnej

- [36] Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L i wsp. Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab. *Aliment.Pharmacol.Ther*. 2009; 30(7): 749–756.
- [37] Gonzalez-Lama Y, Lopez-San Roman A, Marin-Jimenez I i wsp. Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterol.Hepatol*. 2008; 31(7): 421–426.
- [38] Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A i wsp. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment.Pharmacol.Ther*. 2013; 38(1): 52–61.
- [39] Poupardin C, Lęmann M, Gendre JP i wsp. Efficacy of infliximab in Crohn's disease. Results of a retrospective multicenter study with a 15-month follow-up. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2006; 30(2): 247–252.
- [40] Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. Long-term durability of Crohn's disease treatment with infliximab. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008; 53(4): 1033–1041.
- [41] Wenzl HH, Reinisch W, Jahnel J i wsp. Austrian infliximab experience in Crohn's disease: a nationwide cooperative study with long-term follow-up. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol*. 2004; 16(8): 767–773.
- [42] Wanty C, Stephenne X, Sokal E i wsp. Long-term outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn disease. *Arch.Pediatr*. 2011; 18(8): 863–869.
- [43] Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A i wsp. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:745–50.

#### Badania kohortowe:

- [44] De Ridder L, Rings EH, Damen GM i wsp. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm.Bowel Dis*. 2008; 14(3): 353–358.
- [45] Hyams JS, Lerer T, Griffiths A i wsp. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm.Bowel Dis*. 2009; 15(6): 816–822.
- [46] Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M i wsp. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009; 58(4): 492–500.
- [47] Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L i wsp. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can.J.Gastroenterol*. 2009; 23(5): 348–352.

#### Opisy przypadków

- [48] Brunner B, Hirschi C, Weimann R. Treatment-resistant lingual Crohn's disease disappears after infliximab. *Scand.J.Gastroenterol*. 2005; 40(10): 1255–1259.
- [49] Vincenzi F, Bizzarri B, Ghiselli A i wsp. Cystic fibrosis and Crohn's disease: successful treatment and long term remission with infliximab. *World J.Gastroenterol*. 2010; 16(15): 1924–1927.
- [50] Ciacci C, Bucci C, Zingone F i wsp. Buccal localization of Crohn's disease with long-term infliximab therapy: a case report. *J.Med Case Rep*. 2014; 8: 397.

#### **C. Badania nieopublikowane**

- [51] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01190839>
- [52] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988832>
- [53] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705614>
- [54] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00818272>
- [55] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00724958>

- [56] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00805766>
- [57] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00724529>
- [58] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02522169>
- [59] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00755937>
- [60] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00752622>
- [61] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02539368>
- [62] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057016>

#### **D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

##### **EMA**

- [63] Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®.
- [64] Streszczenie Europejskiego Sprawozdania Oceniającego (EPAR). 2013.

##### **FDA**

- [65] <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm250913.htm>, wrzesień 2015.
- [66] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194136.htm>, wrzesień 2015.
- [67] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=1139>, wrzesień 2015.
- [68] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm>, wrzesień 2015.
- [69] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=878>, wrzesień 2015.
- [70] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247032.htm>, wrzesień 2015.
- [71] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377133.htm>, wrzesień 2015.
- [72] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166515.pdf>, wrzesień 2015.
- [73] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174245.pdf>, wrzesień 2015.
- [74] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174242.pdf>, wrzesień 2015.
- [75] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm162809.pdf>, wrzesień 2015.
- [76] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166923.pdf>, wrzesień 2015.
- [77] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm155493.htm>, wrzesień 2015.
- [78] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166900.htm>, wrzesień 2015.
- [79] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166901.htm>, wrzesień 2015.
- [80] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm163195.htm>, wrzesień 2015.
- [81] Remicade® (infliximab) for IV injection. Warnings. 2009.

##### **Health Canada**

- [82] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_remsima\\_160195-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php), wrzesień 2015.
- [83] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2002; 12(1): 8.
- [84] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2004; 14(4): 2-3.

[85] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2006; 16(4): 4.

#### **The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb**

- [86] <http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?formGroup=Infuus&atc=L04AB02&lang=en&drug=INFLIXIMAB>, wrzesień 2015.
- [87] Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and listeria monocytogenes meningitis. 2003.
- [88] Labadie J, Diemont WL. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. 2005.
- [89] Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. 2004.
- [90] ten Tusscher MPM, Jacobs PCJ, Busch MJWM i wsp. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. BMJ. 2003; 326: 579.
- [91] Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E i wsp. Increased risk of birth defects after tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy during pregnancy? A prospective multicenter cohort study. Birth Defects Research (Part A). 2014; 100: 523.

#### **The Uppsala Monitoring Centre**

- [92] <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98138&mn1=7349&mn2=7351&mn3=7534&mn4=7361>, wrzesień 2015.
- [93] Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. Uppsala Reports. 2008; 41: 21.
- [94] Meyboom RHB, Star K, Bate J, Edwards R. TNF- $\alpha$  inhibitors and leukaemia: International Pharmacovigilance Reports. Drug Safety. 2008; 31(5): 445-7.

#### **Inne doniesienia naukowe**

##### **Badania pierwotne**

##### Prospektywne badania kliniczne:

- [95] Gisondi P, Conti A, Galdo G i wsp. does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. Br J Dermatol. 2013 May;168(5):1124-7.
- [96] Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S i wsp. Psocare Study Group. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jan;27(1):e30-41.
- [97] Lee TW, Singh R, Fedorak RN. A one-hour infusion of infliximab during maintenance therapy is safe and well tolerated: a prospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jul;34(2):181-7.
- [98] Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: a randomized, prospective open label study comparing Etanercept, Infliximab and Adalimumab. Expert Opin Biol Ther. 2013 May;13(5):625-9.
- [99] Renzo LD, Saraceno R, Schipani C i wsp. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF- $\alpha$  treatment. Dermatol Ther. 2011 Jul-Aug;24(4):446-51.
- [100] Listing J, Strangfeld A, Kary S i wsp. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum 2005;52:3403-12.
- [101] Dixon WG, Watson K, Lunt M i wsp. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 2006;54:2368-76.

- [102] Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD i wsp. BSRBR Control Centre Consortium; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 522–528.
- [103] Tubach F, Salmon D, Ravaud P i wsp. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 1884–1894.
- [104] Strangfeld A, Listing J, Herzer P i wsp. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$  agents. *JAMA* 2009, 301, 737–744.
- [105] Lora V, Bonaguri C, Gisondi P i wsp.. Autoantibody induction and adipokine levels in patients with psoriasis treated with infliximab. *Immunologic Research* (2013) 56:2-3 (382-389).
- [106] Ortigosa LCM, Silva LCR, Duarte AJS i wsp. Infliximab does not lead to reduction in the interferon-gamma and lymphoproliferative responses of patients with moderate to severe psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 26-31.
- [107] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00760669> (wyniki), wrzesień 2015.
- [108] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00727298> (wyniki), wrzesień 2015.
- [109] Tauber M, Buche S, Reygagne P i wsp. Groupe de Recherche sur Psoriasis de Société Française de Dermatologie; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI); Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jun;70(6):1146-9.
- [110] Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D i wsp. Predictive factors of eczema-like eruptions among patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. *Dermatology.* 2009;219(3):263-7.
- [111] Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O i wsp. RATIO group. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):616-23.
- [112] van Lingen RG, van Erp PE, Seyger MM i wsp.. Persistent expression of CD26/DPPIV after treatment with infliximab in psoriasis despite clinical improvement. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):518-20.
- [113] Dubosc AE, Perroud AM, Bagot M i wsp. Cutaneous granulomas during infliximab therapy for spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2008 Jun;35(6):1222-3.
- [114] Lee HH, Song IH, Friedrich M i wsp. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486–91.
- [115] Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N i wsp. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33:1307–14.
- [116] Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA i wsp. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004;31: 1912–7.
- [117] Adisen E, Aral A, Aybay C i wsp. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: a pilot study. *J Dermatol* 2010; 37:708–13.
- [118] Mahadevan,U.; Terdiman,J.P.; Aron,J.; Jacobsohn,S.; Turek,P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm.Bowel Dis.* 2005; 11(4): 395–399.
- [119] Uchino,M.; Ikeuchi,H.; Matsuoka,H.; Bando,T.; Ichiki,K.; Nakajima,K.; Tomita,N.; Takesue,Y. Infliximab administration prior to surgery does not increase surgical site infections in patients with ulcerative colitis. *Int.J.Colorectal Dis.* 2013; 28(9): 1295–1306.
- [120] Ungar,B.; Chowes,Y.; Yavzori,M.; Picard,O.; Fudim,E.; Har-Noy,O.; Kopylov,U.; Eliakim,R.; Ben-Horin,S. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014; 63(8): 1258–1264.
- [121] Uyanikoglu,A.; Ermis,F.; Akyuz,F.; Pinarbasi,B.; Baran,B.; Aydogan,T.; Demir,K.; Besisik,F.; Kaymakoglu,S. Infliximab in inflammatory bowel disease: attention to adverse events. *Eur.Rev Med Pharmacol.Sci.* 2014; 18(16): 2337–2342.

- [122] Probert CS, Hearing SD, Schreiber S. i wsp. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003; 52(7): 998–1002
- [123] Ochsenkühn T, Sackmann M, Göke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16(11): 1167–71
- [124] Laharie D, Bourreille A, Branche J. i wsp. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9857): 1909–15
- [125] Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ i wsp. Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(9): 1036–41
- [126] Kohn A, Prantera C, Pera A. i wsp. Anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. *Dig Liver Dis*. 2002; 34(9): 626–30

#### Retrospektywne badania kliniczne

- [127] Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):1066-73
- [128] Caspersen S, Elkjaer M, Riis L i wsp. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999- 2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1212-7.
- [129] Keshavarazian A, Mayer L, Salzberg B, Garone M, Finkelstein W, Cappa J, *et al.* Treatment Persistency in Infliximab-Treated Crohn's Disease Patients: A Multicenter Retrospective Experience. *Gastroenterology* 2007; 132: A-145.
- [130] Gisondi P, Cotena C, Tessari G i wsp. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Mar;22(3):341-4.
- [131] Tan E, Baker C, Foley P. Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2013 Nov;54(4):259-63.
- [132] Cozzani E, Burlando M, Parodi A. Detection of antibodies to anti-TNF agents in psoriatic patients: a preliminary study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013 Apr;148(2):171-4.
- [133] Wee JS, Petrof G, Jackson K i wsp. Infliximab for the treatment of psoriasis in the U.K.: 9 years' experience of infusion reactions at a single centre. *Br J Dermatol*. 2012; 167(2): 411-6.
- [134] Ducharme J, Pelletier C, Zacharias R. The safety of infliximab infusions in the community setting. *Can J Gastroenterol*. 2010 May;24(5):307-11.
- [135] Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S i wsp. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):731-2.
- [136] Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N i wsp. Recherche Axée sur la Tolérance des Biothérapies Group. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):e95-100.
- [137] Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L i wsp. Comparison of body weight and clinical-parameter changes following the treatment of plaque psoriasis with biological therapies. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2311-6.
- [138] Wu JJ, Poon KY, Bechuk JD. Association between the type and length of tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013 Aug;12(8):899-903.
- [139] Nguyen K, Vleugels RA, Velez NF i wsp. Psoriasiform reactions to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *J Clin Rheumatol*. 2013 Oct;19(7):377-81.
- [140] Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL i wsp.. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis*. 2012 Jun;6(5):518-23.
- [141] Kip KE, Swoger JM, Grandinetti LM i wsp. Tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonist-associated psoriasis in inflammatory diseases: an analysis of the FDA adverse event reporting system. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May;19(6):1164-72.
- [142] Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ i wsp. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19–31.

- [143] Ljung,T.; Karlen,P.; Schmidt,D.; Hellstrom,P.M.; Lapidus,A.; Janczewska,I.; Sjoqvist,U.; Lofberg,R. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. Gut. 2004; 53(6): 849–853.
- [144] Arguelles-Arias,F.; Castro-Laria,L.; Barreiro-De,Acosta M.; Garcia-Sanchez,M.V.; Guerrero-Jimenez,P.; Gomez-Garcia,M.R.; Cordero-Ruiz,P.; Iglesias-Flores,E.; Gomez-Camacho,F.; Dominguez-Munoz,E.J.; Herrerias-Gutierrez,J.M. Is safety infliximab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease? Rev Esp.Enferm.Dig. 2012; 104(2): 59–64.
- [145] Sjöberg M, Walch A, Meshkat M. i wsp. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. Inflamm Bowel Dis. 2012; 18(2): 212–8
- [146] Dean KE, Hikaka J, Huakau JT. i wsp. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: a retrospective analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2012; 27(3): 487–92
- [147] Nelson R, Liao C, Fichera A. i wsp. Rescue therapy with cyclosporine or infliximab is not associated with an increased risk for postoperative complications in patients hospitalized for severe steroid-refractory ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20(1): 14-20
- [148] Babouri A, Roblin X, Filippi J. i wsp. Tolerability of one hour 10mg/kg infliximab infusions in inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter cohort study. J Crohns Colitis. 2014; 8(2): 161–5
- [149] Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, Svenningsen L, Thorsgaard N, Christensen LA, Bendtsen F. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. J Crohns Colitis. 2011 Feb;5(1):28-33. doi: 10.1016/j.crohns.2010.09.004. Epub 2010 Oct 13.
- [150] Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E. i wsp. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35(2): 275–83 Epub 2011 Dec 5.
- [151] Breyneart C, Ferrante M, Fidler H. i wsp. Tolerability of shortened infliximab infusion times in patients with inflammatory bowel diseases: a single-center cohort study. Am J Gastroenterol. 2011; 106(4): 778–85

#### Badania otwarte dotyczące profilu bezpieczeństwa:

- [152] Bruyn J, Fonseca K, Woudenberg M. Gi wsp. Timing of influenza vaccination relative to maintenance infliximab infusion in inflammatory bowel disease patients does not impact immune response or safety of vaccine. Gastroenterology.2014; 146: S586

#### Opisy przypadków

- [153] Dang LJ, Lubel JS, Gunatheesan S i wsp. Drug-induced lupus and autoimmune hepatitis secondary to infliximab for psoriasis. Australasian Journal of Dermatology. 2014; 55: 75-9.
- [154] Foulkes AC, Wheeler L, Gosal D i wsp. Development of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient receiving infliximab for psoriasis. Br J Dermatol. 2014; 170: 206-9.
- [155] Bardazzi F, Magnano M, Antonucci VA i wsp. Lentiginous in previous psoriatic plaques in a patient treated with infliximab. Eur J Dermatol. 2012 Sep-Oct;22(5):698-9.
- [156] Bardazzi F, Antonucci VA, Alessandrini AM i wsp. B-cell lymphoma in a psoriatic patient treated with infliximab. Eur J Dermatol. 2013 Apr 1;23(2):264-5.
- [157] Kayama T, Otsuka A, Miyachi Y i wsp. Improvement of anti-TNF $\alpha$  antibody-induced pustular psoriasis by azathioprine. Eur J Dermatol. 2012 Jul-Aug;22(4):565-6.
- [158] Kuhara T, Watanabe D, Iwahori Y i wsp. Psoriasiform and pustular eruption induced by etanercept and infliximab. Eur J Dermatol. 2009 Jul-Aug;19(4):388-9.
- [159] Nosbaum A, Goujon C, Fleury B i wsp. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. Eur J Dermatol. 2007 Nov-Dec;17(6):546-7.
- [160] De Simone C, Murri R, Maiorino A i wsp. Management of recurrent cutaneous abscesses during therapy with infliximab. Clin Ther. 2011 Dec;33(12):1993-6.

- [161] Garcovich S, Burlando M, Rongioletti F i wsp. Cutaneous drug eruption with an interface dermatitis pattern due to anti-tumour necrosis factor-alpha agents: a relevant class-effect. *Acta Derm Venereol.* 2010 May;90(3):311-2.
- [162] Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA i wsp. Skin manifestations induced by TNF-alpha inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Apr;42(2):131-4.
- [163] Richetta A, Mattozzi C, Carlomagno V i wsp. A case of infliximab-induced psoriasis. *Dermatol Online J.* 2008 Nov 15;14(11):9. <http://escholarship.org/uc/item/1zh0d26g>, październik 2014.
- [164] Offiah M, Brodell RT, Campbell LR i wsp. Collodion-like membrane in a newborn exposed to infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):e22-3.
- [165] Antônio JR, Soubhia RM, Paschoal Vdel A i wsp. Biological agents: investigation into leprosy and other infectious diseases before indication. *An Bras Dermatol.* 2013 Nov-Dec;88(6 Suppl 1):23-5.
- [166] Suga H, Sugaya M, Toyama T i wsp. A case of mycosis fungoides with large cell transformation associated with infliximab treatment. *Acta Derm Venereol.* 2014 Mar;94(2):233-4.
- [167] Mongey AB, Doran JP, Kleinerova J i wsp. Late onset tuberculosis infection in patients receiving anti-TNF $\alpha$  therapy. *QJM.* 2014 Jan;107(1):69-71.
- [168] Kakavas S, Balis E, Lazarou V i wsp. Respiratory failure due to infliximab induced interstitial lung disease. *Heart Lung.* 2013 Nov-Dec;42(6):480-2.
- [169] Naruse H, Nagashima Y, Maekawa R i wsp. Successful treatment of infliximab-associated immune-mediated sensory polyradiculopathy with intravenous immunoglobulin. *J Clin Neurosci.* 2013 Nov;20(11):1618-9.
- [170] Cemil BC, Atas H, Canpolat F i wsp. Infliximab-induced discoid lupus erythematosus. *Lupus.* 2013 Apr;22(5):515-8.
- [171] Broge T, Nguyen N, Sacks A i wsp. Infliximab-associated psoriasis in children with Crohn's disease may require withdrawal of anti-tumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Apr;19(5):E75-7.
- [172] Matsumoto Y, Maeda T, Tsuboi R i wsp. Anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies developed in psoriasis vulgaris patients reduced the efficacy of biologics: report of two cases. *J Dermatol.* 2013 May;40(5):389-92.
- [173] Minami-Hori M, Tsuji H, Takahashi H i wsp. Optic neuritis in a psoriatic arthritis patient treated by infliximab. *J Dermatol.* 2013 Apr;40(4):298-9.
- [174] André V, Liddell C, Guimard T i wsp. Macrophage activation syndrome revealing disseminated tuberculosis in a patient on infliximab. *Joint Bone Spine.* 2013 Jan;80(1):109-10.
- [175] Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Frías-Iñiesta J i wsp. Cutaneous leishmaniasis in a patient receiving infliximab. *Scand J Infect Dis.* 2013 Jul;45(7):567-9.
- [176] Nuño-González A, Dehesa L, Ricotti C i wsp. Flexural or inverse psoriasis in a patient with hidradenitis suppurativa receiving treatment with infliximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Dec;103(10):936-7. PMID: 23149048
- [177] Forien M, Mahé E, Sin C i wsp. Body-weight changes in psoriatic patients on systemic treatment. *Ann Dermatol Venereol.* 2012 Oct;139(10):649-51.
- [178] Faillace C, Duarte GV, Cunha RS i wsp. Severe infliximab-induced psoriasis treated with adalimumab switching. *Int J Dermatol.* 2013 Feb;52(2):234-8.
- [179] Aslam A, Green RL, Motta L i wsp. Cutaneous Mycobacterium haemophilum infection in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Feb;168(2):446-7.
- [180] Psychogiou M, Sfikakis PP, Kontos F i wsp. Tuberculosis after anti-TNF therapy: a continuous learning process. *Scand J Rheumatol.* 2012 Oct;41(5):401-3.
- [181] Bale J, Chee P. Acute alveolitis following infliximab therapy for psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2013 Feb;54(1):61-3.
- [182] Georgala S, Katoulis AC, Kanelleas A i wsp. Letter: Human papilloma virus and molluscum contagiosum lesions related to infliximab therapy for psoriasis: a case series. *Dermatol Online J.* 2012 Apr 15;18(4):9. <http://escholarship.org/uc/item/7g14415n>.
- [183] Kawashima K, Ishihara S, Yamamoto A i wsp. Development of diffuse alopecia with psoriasis-like eruptions during administration of infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Mar;19(3):E33-4. [http://journals.lww.com/ibdjournal/Citation/2013/03000/Development\\_of\\_Diffuse\\_Alopecia\\_with.30.aspx](http://journals.lww.com/ibdjournal/Citation/2013/03000/Development_of_Diffuse_Alopecia_with.30.aspx), wrzesień 2015.



- [184] Demitsu T, Yamada T, Umemoto N i wsp. Cutaneous Mycobacterium marinum infection mimicking felon in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab. *J Dermatol.* 2012 Nov;39(11):970-1.
- [185] Steinwurz F, Denadai R, Saad-Hossne R i wsp. Infliximab-induced psoriasis during therapy for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012 Jun;6(5):610-6.
- [186] Alghamdi KM, Khurram H, Rikabi A. Worsening of vitiligo and onset of new psoriasiform dermatitis following treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg.* 2011 Sep-Oct;15(5):280-4.
- [187] Capkin E, Karkucak M, Yayli S i wsp. Infliximab-induced palmoplantar psoriasis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2011 Aug;17(5):293-4.
- [188] Teixeira FM, Vasconcelos LM, Rola Cde A i wsp. Secondary leprosy infection in a patient with psoriasis during treatment with infliximab. *J Clin Rheumatol.* 2011 Aug;17(5):269-71.
- [189] Satriano RA, Abbate G, Esposito S i wsp. "Paradoxical" adverse effects caused by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  biological drugs: appearance of psoriasis in a patient treated with infliximab for rheumatoid arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Jul-Aug;77(4):536. <http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2011;volume=77;issue=4;spage=536;epage=536;aulast=Satriano>, wrzesień 2015
- [190] Leger S, Etienne M, Duval-Modeste AB i wsp. Interstitial pneumonia after infliximab therapy for psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 Jun-Jul;138(6-7):499-503.
- [191] Saggini A, Saraceno R, Chimenti S. Exaggerated imiquimod application site reactions in the context of systemic tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition: more than a coincidental occurrence? *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Apr-Jun;24(2):509-15.
- [192] Lahita RG, Vernace MA. Vasculitis, vitiligo, thyroiditis, and altered hormone levels after anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol.* 2011 Mar;38(3):579-80.
- [193] Tichy M Jr, Tichy M, Kopova R i wsp. Psoriasis and psoriatic arthritis induced in a patient treated with infliximab for Crohn's disease. *J Dermatolog Treat.* 2012 Jun;23(3):208-11.
- [194] Fabroni C, Gori A, Prignano F i wsp. A severe complication of anti-TNF alfa treatment. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 Dec;145(6):775-7.
- [195] Alkhwaja S, Tammam N, Khalifa N. Mycobacterium marinum infection after infliximab therapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010 Dec;9(4):255-7.
- [196] Ursini F, Succurro E, Grembiale A i wsp. Sudden progression from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes after discontinuation of administration of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody infliximab. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 Jul-Sep;23(3):961-3.
- [197] Vergou T, Moustou AE, Maniategas A i wsp. Central retinal vein occlusion following infliximab treatment for plaque-type psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010 Oct;49(10):1215-7.
- [198] Xie X, Chen JW, Li F i wsp. Case report: Infliximab treatment in two Chinese patients with psoriatic arthritis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2010 Oct;11(10):779-82.
- [199] Alabed IB, Qushmaq KA, Khan MA. Psoriasis induced by infliximab in a Saudi patient with ankylosing spondylitis. *Saudi Med J.* 2010 Sep;31(9):1054-6.
- [200] Pourciau C, Shwayder T. Occurrence of pustular psoriasis after treatment of Crohn disease with infliximab. *Pediatr Dermatol.* 2010 Sep-Oct;27(5):539-40.
- [201] Teraki Y, Tanaka S, Hitomi K i wsp. A case of generalized psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab: evidence for skin-homing Th17 in the pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2010 Dec;163(6):1347-51.
- [202] Fernández-Torres R, Paradela S, Valbuena L i wsp. Infliximab-induced lichen planopilaris. *Ann Pharmacother.* 2010 Sep;44(9):1501-3.
- [203] Di Lernia V, Ricci C. Cutaneous malignancies during treatment with efalizumab and infliximab: When temporal relationship does not mean causality. *J Dermatolog Treat.* 2011 Aug;22(4):229-32.
- [204] Goujon C, Dahel K, Bérard F i wsp. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Aug;63(2):e43-4.

- [205] Kling MC, Larian AA, Scordi-Bello I i wsp. Fatal influenza A(H1N1) respiratory tract infection in a patient having psoriasis treated with infliximab. *Arch Dermatol.* 2010 Jun;146(6):651-4.
- [206] Takahashi H, Kaneta K, Honma M i wsp. Sarcoidosis during infliximab therapy for Crohn's disease. *J Dermatol.* 2010 May;37(5):471-4.
- [207] Racunica T, Cassidy D, Cicuttini F i wsp. Trouble with tumor necrosis factor alpha inhibitors, not just tuberculosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jun;62(6):770-4.
- [208] Izzi S, Francesconi F, Visca P i wsp.. Pulmonary sarcoidosis in a patient with psoriatic arthritis during infliximab therapy. *Dermatol Online J.* 2010 May 15;16(5):16. <http://escholarship.org/uc/item/9jd8831c>, październik 2014.
- [209] Ursini F, Naty S, Mazzei V i wsp. Kaposi's sarcoma in a psoriatic arthritis patient treated with infliximab. *Int Immunopharmacol.* 2010 Jul;10(7):827-8.
- [210] Kishimoto S, Muneuchi J, Takahashi Y i wsp. Psoriasiform skin lesion and suppurative acrodermatitis associated with Kawasaki disease followed by the treatment with infliximab: a case report. *Acta Paediatr.* 2010 Jul;99(7):1102-4.
- [211] Pyrpasopoulou A, Chatzimichailidou S, Simoulidou E i wsp. Anti-TNF-associated palmoplantar pustulosis. *J Clin Rheumatol.* 2010 Apr;16(3):138-9.
- [212] Molin S, Ruzicka T, Prinz JC. Borreliosis mimicking lupus-like syndrome during infliximab treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Aug;35(6):631-3.
- [213] Gori A, Fabroni C, Prignano F i wsp. Unusual presentation of tuberculosis in an infliximab-treated patient--which is the correct TB screening before starting a biologic? *Dermatol Ther.* 2010 Jan-Feb;23 Suppl 1:S1-3.
- [214] Duparc A, Gosset P, Lasek A i wsp. Multiple lesions of focal cutaneous mucinosis: a side-effect of anti-TNF alpha therapy? *Ann Dermatol Venereol.* 2010 Feb;137(2):140-2.
- [215] Medkour F, Babai S, Chanteloup E i wsp. Development of diffuse psoriasis with alopecia during treatment of Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010 Feb;34(2):140-1.
- [216] Kamili Qu, Menter A. Atypical presentation of histoplasmosis in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis on infliximab therapy. *J Drugs Dermatol.* 2010 Jan;9(1):57-60.
- [217] Bauer AS, Blazar PE, Earp BE i wsp. Mycobacterial hand infections occurring postoperatively in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors for inflammatory arthritis: report of three cases. *J Hand Surg Am.* 2010 Jan;35(1):104-8.
- [218] Kelley BP, Doherty SD, Calame A i wsp. Acquired dermal melanocytosis of the hand at the site of treated psoriasis. *Dermatol Online J.* 2009 Dec 15;15(12):2. <http://escholarship.org/uc/item/9754k03x>, październik 2014.
- [219] Vasoo S, Gurnani P, Agustin T i wsp. Chest pain as presenting symptom of Staphylococcus aureus epidural abscess associated with anti-tumor necrosis factor and methotrexate therapy. *J Clin Rheumatol.* 2009 Dec;15(8):396-8.
- [220] Argyriou AA, Makridou A, Karanasios P i wsp. Axonal common peroneal nerve palsy and delayed proximal motor radial conduction block following infliximab treatment. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Nov;38(5):e3-5.
- [221] Manni E, Barachini P. Psoriasis induced by infliximab in a patient suffering from Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009 Jul-Sep;22(3):841-4.
- [222] Kluger N, Girard C, Guillot B i wsp. Efficiency and safety of etanercept after acute hepatitis induced by infliximab for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):332-4.
- [223] Nakagomi D, Harada K, Yagasaki A i wsp. Psoriasiform eruption associated with alopecia areata during infliximab therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Dec;34(8):923-4.
- [224] Papagoras CE, Argyropoulou MI, Voulgari PV i wsp. A case of Brucella spondylitis in a patient with psoriatic arthritis receiving infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan-Feb;27(1):124-7.
- [225] Bruzzese V, Pepe J. Efficacy of cyclosporine in the treatment of a case of infliximab-induced erythrodermic psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009 Jan-Mar;22(1):235-8.
- [226] Fairhurst DA, Sheehan-Dare R. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with palmoplantar pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Apr;34(3):421-2.
- [227] English PL, Vender R. Occurrence of plantar pustular psoriasis during treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg.* 2009 Jan-Feb;13(1):40-2.

- [228] Balato N, Gaudiello F, Balato A i wsp. Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):709-10.
- [229] Moustou AE, Stratigos AJ, Vergou T i wsp.. Arthralgia as an adverse event to infliximab: a reactive arthritis or triggering of psoriatic arthritis? Successful management by switching to etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Aug;23(8):968-9.
- [230] Chan CY, Browning JC, Larsen F i wsp. Development of new-onset psoriasis in a patient receiving infliximab for treatment of rheumatoid arthritis. *Dermatol Online J*. 2008 Sep 15;14(9):12. <http://escholarship.org/uc/item/3d29c129>, październik 2014.
- [231] Vesel T, Luzar B, Calonje E i wsp. Syringotropic hypersensitivity reaction associated with infliximab and leflunomide combination therapy in a child with psoriatic arthritis. *J Cutan Pathol*. 2009 Sep;36(9):991-4.
- [232] Smith AP, Musacchio MJ, O'Toole JE. Spinal epidural abscess associated with infliximab treatment for psoriatic arthritis. Case report. *J Neurosurg Spine*. 2008 Sep;9(3):261-4.
- [233] Newell EL, Jain S, Stephens C i wsp. Infliximab-induced pityriasis lichenoides chronica in a patient with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Feb;23(2):230-1.
- [234] Girard C, Guillot B, Bessis D. Gastric MALT lymphoma in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):497-8.
- [235] Rosmarin D, Bush M, Scheinman PL. Patch testing a patient with allergic contact hand dermatitis who is taking infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jul;59(1):145-7.
- [236] Goulão J, Cunha H, Anes I i wsp. Urticarial vasculitis due do infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Jul;22(7):882-3.
- [237] Bosch RI, Amo Ndel V, Manteca CF i wsp. Psoriasis induced by anti-TNF probably not so uncommon. *J Clin Rheumatol*. 2008 Apr;14(2):128.
- [238] Bal A, Gurcay E, Aydog E i wsp. Onset of psoriasis induced by infliximab. *J Clin Rheumatol*. 2008 Apr;14(2):128-9.
- [239] Costa-Romero M, Coto-Segura P, Suarez-Saavedra S i wsp. Guttate psoriasis induced by infliximab in a child with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1462-3.
- [240] El-Hag K, Dercken HG, Prenzel R i wsp. Drug-induced alveolitis associated with infliximab/azathioprine therapy. *Pneumologie*. 2008 Apr;62(4):204-8.
- [241] Mössner R, Thaci D, Mohr J i wsp. Manifestation of palmoplantar pustulosis during or after infliximab therapy for plaque-type psoriasis: report on five cases. *Arch Dermatol Res*. 2008 Mar;300(3):101-5.
- [242] May J, Hogan D. Severe psoriasis in an African American woman treated with infliximab therapy for 6 years. *Int J Dermatol*. 2007 Dec;46(12):1312.
- [243] de Oliveira JP, Levy A, Morel P i wsp. Severe neutrophilia induced by infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):200-1.
- [244] Sladden MJ, Clarke PJ, Wettenhall J. Infliximab-induced palmoplantar pustulosis in a patient with crohn disease. *Arch Dermatol*. 2007 Nov;143(11):1449. <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=654430>, październik 2014.
- [245] Delle Sedie A, Bazzichi L, Bombardieri S i wsp. Psoriasis, erythema nodosum, and nummular eczema onset in an ankylosing spondylitis patient treated with infliximab. *Scand J Rheumatol*. 2007 Sep-Oct;36(5):403-4.
- [246] Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):541-2.
- [247] Martínez-Morán C, Sanz-Muñoz C, Morales-Callaghan AM i wsp. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1424-6.
- [248] Severs GA, Lawlor TH, Purcell SM i wsp. Cutaneous adverse reaction to infliximab: report of psoriasis developing in 3 patients. *Cutis*. 2007 Sep;80(3):231-7.
- [249] Vestergaard C, Deleuran M, Kragballe K. Two cases of atopic dermatitis-like conditions induced in psoriasis patients treated with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Oct;21(9):1272-4.
- [250] Uriarte Itzazelaia E, Hernando I, Prada A i wsp. Severe bout of cutaneous psoriasis in a patient with psoriatic arthritis undergoing treatment with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;25(4):659.

- [251] Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A i wsp. Psoriasisiform and pustular eruption induced by infliximab. *J Dermatol.* 2007 Jul;34(7):468-72.
- [252] Cavailles A, Ingen-Housz-Oro S, Djennane S i wsp. Occurrence of psoriasis in a patient presenting Shulman fasciitis treated with Infliximab. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 Apr;134(4 Pt 1):363-7.
- [253] Umeno J, Matsumoto T, Jo Y i wsp. Psoriasis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Sep;13(9):1188-9.
- [254] Antoniou C, Dessinioti C, Katsambas A i wsp. Elevated triglyceride and cholesterol levels after intravenous antitumor necrosis factor-alpha therapy in a patient with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2007 May;156(5):1090-1.
- [255] Jeudy G, Dutronc Y, Galliot-Repkat C i wsp. Infliximab-induced skin reaction with visceral manifestations and high levels of anti-DNA antibodies. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 Mar;134(3 Pt 1):268-71.
- [256] Angelucci E, Cocco A, Viscido A i wsp. Another paradox in Crohn's disease: new onset of psoriasis in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Aug;13(8):1059-61.
- [257] Sri JC, Tsai CL, Deng A i wsp. Osteomyelitis occurring during infliximab treatment of severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007 Feb;6(2):207-10.
- [258] Berthelot C, Nash J, Duvic M. Coexistent psoriasis and lupus erythematosus treated with alefacept. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(1):47-50.
- [259] Roux CH, Brocq O, Leccia N i wsp. New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):434-7. <http://jrheum.com/subscribers/07/02/434.html>, październik 2014.
- [260] Tosti A, Pazzaglia M, Starace M i wsp. Alopecia areata during treatment with biologic agents. *Arch Dermatol.* 2006 Dec;142(12):1653-4. <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=409819>, październik 2014.
- [261] Malaviya R, Sun Y, Tan JK i wsp. Induction of lesional and circulating leukocyte apoptosis by infliximab in a patient with moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2006 Oct;5(9):890-3.
- [262] Goncalves DP, Laurindo I, Scheinberg MA. The appearance of pustular psoriasis during antitumor necrosis factor therapy. *J Clin Rheumatol.* 2006 Oct;12(5):262.
- [263] Thielen AM, Barde C, Saurat JH. Infliximab- and methotrexate-resistant rebound of psoriasis after discontinuation of efalizumab (Raptiva). *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):846-7.
- [264] Sakellariou GT, Vounotrypidis P, Berberidis C. Infliximab treatment in two patients with psoriatic arthritis and secondary IgA nephropathy. *Clin Rheumatol.* 2007 Jul;26(7):1132-3.
- [265] Ruiz-Jimeno T, Carvajal A, Mata C i wsp. Demyelinating disease in a patient with psoriatic arthritis and family history of multiple sclerosis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2006 Jul;33(7):1457-8.
- [266] Yazdani-Biuki B, Mueller T, Brezinschek HP i wsp. Relapse of diabetes after interruption of chronic administration of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab: a case observation. *Diabetes Care.* 2006 Jul;29(7):1712-3.
- [267] Volpe A, Caramaschi P, Carletto A i wsp. Psoriasis onset during infliximab treatment: description of two cases. *Rheumatol Int.* 2006 Oct;26(12):1158-60.
- [268] Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Clin Rheumatol.* 2007 Feb;26(2):258-60.
- [269] Wahie S, Alexandroff A, Reynolds NJ. Hepatitis: a rare, but important, complication of infliximab therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006 May;31(3):460-1.
- [270] Berthelot C, Cather J, Jones D i wsp. Atypical CD8+ cutaneous T-cell lymphoma after immunomodulatory therapy. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2005 Jan;6(4):329-32.
- [271] Adams DR, Buckel T, Sceppa JA. Infliximab associated new-onset psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2006 Feb;5(2):178-9.
- [272] Wegscheider BJ, El-Shabrawi L, Weger M i wsp. Adverse skin reactions to infliximab in the treatment of intraocular inflammation. *Eye (Lond).* 2007 Apr;21(4):547-9.
- [273] Pallotta P, Cianchini G, Ruffelli M i wsp. Infliximab-induced lupus-like reaction in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):116-7.

- [274] Chávez-López MA, Delgado-Villafaña J, Gallaga A i wsp. Severe anaphylactic reaction during the second infusion of infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005 Sep-Oct;33(5):291-2.
- [275] Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Dec;20(12):2824-6.
- [276] Peramiqel L, Puig L, Dalmau J i wsp. Onset of flexural psoriasis during infliximab treatment for Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Nov;30(6):713-4.
- [277] Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G i wsp. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1519-20.
- [278] Eisendle K, Fritsch P. Fatal fulminant legionnaires' disease in a patient with severe erythrodermic psoriasis treated with infliximab after long-term steroid therapy. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):585-6.
- [279] Starmans-Kool MJ, Peeters HR, Houben HH. Pustular skin lesions in patients treated with infliximab: report of two cases. *Rheumatol Int*. 2005 Sep;25(7):550-2.
- [280] Dumont-Berset M, Laffitte E, Gerber C i wsp. Eczematous drug eruption after infliximab. *Br J Dermatol*. 2004 Dec;151(6):1272-3.
- [281] Haerter G, Manfras BJ, de Jong-Hesse Y i wsp. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):e88-94.
- [282] Fu A, Bertouch JV, McNeil HP. Disseminated Salmonella typhimurium infection secondary to infliximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):3049.
- [283] Adams AE, Zwicker J, Curiel C i wsp. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNFalpha blockade. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):660-2.
- [284] Dereure O, Guillot B, Jorgensen C i wsp. Psoriatic lesions induced by antitumour necrosis factor-alpha treatment: two cases. *Br J Dermatol*. 2004 Aug;151(2):506-7.
- [285] Thurber M, Feasel A, Stroehlein J i wsp. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol*. 2004 Jul-Aug;3(4):439-40.
- [286] Chan JL, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol*. 2004 May-Jun;3(3):315-8.
- [287] Vereza MM, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT i wsp. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother*. 2004 Jan;38(1):54-7. <http://www.docstoc.com/docs/117448553/Psoriasiform-Eruption-Induced-by-Infliximab>, wrzesień 2015.
- [288] Mahé E, Descamps V, Grossin M i wsp. CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with ciclosporin and infliximab. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):170-3.
- [289] Liberopoulos EN, Drosos AA, Elisaf MS. Exacerbation of tuberculosis enteritis after treatment with infliximab. *Am J Med*. 2002 Nov;113(7):615.
- [290] Taylor JC, Orkin R, Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jul;42(7):901-2.
- [291] Safa G, Martin A, Darrieux L. Exacerbation of infliximab-induced palmoplantar psoriasis under ustekinumab therapy in a patient with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2011 Oct;17(7):385-6.
- [292] Imafuku S, Tatsukawa R, Ito K i wsp. Cutaneous pseudolymphoma caused by tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors was not induced by ustekinumab. *J Dermatol*. 2012 Dec;39(12):1070.
- [293] Andrisani G, Marzo M, Celleno L i wsp. Development of psoriasis scalp with alopecia during treatment of Crohn's disease with infliximab and rapid response to both diseases to ustekinumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Oct;17(20):2831-6.
- [294] Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A i wsp. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2513-8.
- [295] Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D i wsp. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):405-7.
- [296] Deng A, Harvey V, Sina B i wsp. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol*. 2006 Feb;142(2):198-202.

- [297] Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H, i wsp. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol.* 2006 May;154(5):880-4.
- [298] Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B i wsp. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol.* 2006 Jul;33(7):1411-4.
- [299] Cohen JD, Bournerias I, Buffard V i wsp.. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):380-5. <http://jrheum.com/subscribers/07/02/380.html>, październik 2014.
- [300] de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J i wsp. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007 Feb;143(2):223-31.
- [301] Ubriani R, Van Voorhees AS. Onset of psoriasis during treatment with TNF- $\alpha$  antagonists: a report of 3 cases. *Arch Dermatol.* 2007 Feb;143(2):270-2.
- [302] Carter JD, Gerard HC, Hudson AP. Psoriasiform lesions induced by tumour necrosis factor antagonists: a skin-deep medical conundrum. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug;67(8):1181-3.
- [303] Roé E, Puig L, Corella F, García-Navarro X i wsp. Cutaneous adverse effects of biological therapies for psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2008 Nov-Dec;18(6):693-9.
- [304] Perlmutter A, Mittal A, Menter A. Tuberculosis and tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br J Dermatol.* 2009 Jan;160(1):8-15.
- [305] Kowalick L, Eickenscheidt L, Komar M i wsp. Long term treatment of psoriasis with TNF-alpha antagonists. Occurrence of malignant melanoma. *Hautarzt.* 2009 Aug;60(8):655-7.
- [306] Lozeron P, Denier C, Lacroix C i wsp. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol.* 2009 Apr;66(4):490-7.
- [307] Al-Tawfiq JA, Al-Khatti AA. Disseminated systemic Nocardia farcinica infection complicating alefacept and infliximab therapy in a patient with severe psoriasis. *Int J Infect Dis.* 2010 Feb;14(2):e153-7.
- [308] Carlesimo M, La Pietra M, Arcese A i wsp. Nodular melanoma arising in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antagonists. *Int J Dermatol.* 2012 Oct;51(10):1234-6.
- [309] Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM i wsp. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF-alpha antagonists. *J Cutan Pathol.* 2012 May;39(5):481-92.
- [310] Matthews C, Rogers S, FitzGerald O. Development of new-onset psoriasis while on anti-TNFalpha treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65(11):1529-30.
- [311] Sun G, Wasco CA, Hsu S. Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: a report of three cases. *J Drugs Dermatol.* 2008 Jan;7(1):69-71.
- [312] Papadavid E, Gazi S, Dalamaga M i wsp. Palmoplantar and scalp psoriasis occurring during anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: a case series of four patients and guidelines for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Mar;22(3):380-2.
- [313] Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z i wsp. Biologic therapy (TNF-alpha antagonists)-induced psoriasis: a cytokine imbalance between TNF-alpha and IFN-alpha? *J Clin Rheumatol.* 2008 Dec;14(6):353-6.
- [314] Asarch A, Gottlieb AB, Lee J i wsp. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jul;61(1):104-11.
- [315] Conklin LS, Cohen B, Wilson L i wsp. Rash induced by anti-tumor necrosis factor agents in an adolescent with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Mar;7(3):174-7.
- [316] Doyle LA, Sperling LC, Baksh S i wsp. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol.* 2011 Apr;33(2):161-6.
- [317] Iborra M, Beltrán B, Bastida G i wsp. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis.* 2011 Apr;5(2):157-61.
- [318] Imafuku S, Ito K, Nakayama J. Cutaneous pseudolymphoma induced by adalimumab and reproduced by infliximab in a patient with arthropathic psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012 Mar;166(3):675-8.

- [319] Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA i wsp. Five cases of anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasis presenting with severe scalp involvement in children. *Pediatr Dermatol.* 2012 Jul-Aug;29(4):454-9.
- [320] Kase K, Ishii-Osai Y, Sumikawa Y i wsp. Rapidly developed neurosyphilis in a psoriasis patient under treatment with infliximab: a case report. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 1-2.
- [321] Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to target biological treatments: A way to treat and trigger. *Acta Derm Venereol.* 2010 Mar;90(2):183-5.
- [322] Chan JW, Castellanos A. Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010, 248, 283–287.
- [323] García Aparicio AM, Rey JR, Sanz AH i wsp. Successful treatment with etanercept in a patient with hepatotoxicity closely related to infliximab. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 811–813.
- [324] Abreu,C.; Magro,F.; Vilas-Boas,F.; Lopes,S.; Macedo,G.; Sarmento,A. Listeria infection in patients on anti-TNF treatment: report of two cases and review of the literature. *J.Crohns.Colitis.* 2013; 7(2): 175–182
- [325] Criscuoli,V.; Mocciano,F.; Orlando,A.; Rizzuto,M.R.; Renda,M.C.; Cottone,M. Cytomegalovirus disappearance after treatment for refractory ulcerative colitis in 2 patients treated with infliximab and 1 patient with leukapheresis. *Inflamm.Bowel Dis.* 2009; 15(6): 810–811.
- [326] Duca,I.; Ramirez de la,Piscina P.; Estrada,S.; Calderon,R.; Spicakova,K.; Urtasun,L.; Marra-Lopez,C.; Zabaleta,S.; Bengoa,R.; Marcaide,M.A.; Garcia-Campos,F. Steroid-refractory ulcerative colitis and associated primary sclerosing cholangitis treated with infliximab. *World J.Gastroenterol.* 2013; 19(4): 590–593.
- [327] Eshuis,E.J.; Magnin,K.M.; Stokkers,P.C.; Bemelman,W.A.; Bartelsman,J. Suicide attempt in ulcerative colitis patient after 4 months of infliximab therapy--a case report. *J.Crohns.Colitis.* 2010; 4(5): 591–593.
- [328] Estrada,S.; Garcia-Campos,F.; Calderon,R.; Delgado,E.; Bengoa,R.; Enciso,C. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia following a second infusion of infliximab in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm.Bowel Dis.* 2009;15(2): 315–316.
- [329] Gamarra,R.M.; McGraw,S.D.; Drelichman,V.S.; Maas,L.C. Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab. *J.Emerg.Med.* 2006; 30(1): 41–44.
- [330] Grosen,A.; Julsgaard,M.; Christensen,L.A. Serum sickness-like reaction due to Infliximab reintroduction during pregnancy. *J.Crohns.Colitis.* 2013; 7(5): 191.
- [331] Guiddir,T.; Fremont,M.L.; Triki,T.B.; Candon,S.; Croisille,L.; Leblanc,T.; de,Pontual L. Anti-TNF-alpha therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics.* 2014; 134(4): 1189–1193.
- [332] Hejazi,R.; Colombel,J.F.; Peyrin-Biroulet,L. [Retrolubar optic neuritis during infliximab treatment for ulcerative colitis]. *Gastroenterol.Clin.Biol.* 2008; 32(2): 162–163.
- [333] Heraganahally,S.S.; Au,V.; Kondru,S.; Edwards,S.; Bowden,J.J.; Sajkov,D. Pulmonary toxicity associated with infliximab therapy for ulcerative colitis. *Intern.Med J.* 2009; 39(9): 629–630.
- [334] Horai,Y.; Satoru,O.; Lapalme-Remis,S.; Sumiyoshi,R.; Nakashima,Y.; Suzuki,T.; Okada,A.; Kawashiri,S.Y.; Ichinose,K.; Tamai,M.; Yamasaki,S.; Nakamura,H.; Takeshima,F.; Origuchi,T.; Kawakami,A. Takayasu arteritis developing during treatment of ulcerative colitis with infliximab. *Mod.Rheumatol.* 2013; 23(3): 572–576.
- [335] Ismail,W.A.; Al-Enzy,S.A.; Alsurayei,S.A.; Ismail,A.E. Vitiligo in a patient receiving infliximab for refractory ulcerative colitis. 2011; *Arab.J.Gastroenterol.* 12(2): 109–111.
- [336] Kedrin,D.; Masia,R.; Nazarian,R.M.; Garber,J.J. Mycobacterium chelonae bacteremia after first dose of infliximab for ulcerative colitis. *Am.J.Gastroenterol.* 2014; 109(9): 1501–1502.
- [337] Kinnunen,U.; Farkkila,M.; Makisalo,H. A case report: ulcerative colitis, treatment with an antibody against tumor necrosis factor (infliximab), and subsequent liver necrosis. *J.Crohns.Colitis.* 2012; 6(6): 724–727.
- [338] Kosmidou,M.; Gaitanis,G.; Nomikos,K.; Zioga,A.; Katsanos,K.; Bassukas,I.D.; Tsianos,E. Severe rosacea in a patient on infliximab for ulcerative colitis: pathophysiological considerations. *Acta Derm.Venereol.* 2009; 89(5): 522–523.
- [339] Law,J.K.; Salh,B.; Yoshida,E.M. All that bleeds is not infliximab-refractory ulcerative colitis. *Can.J.Gastroenterol.* 2009; 23(2): 91–92.
- [340] Maclennan,A.; Long,M.D.; Herfarth,H.H. Development of communicating hydrocephalus after infliximab infusion. *Inflamm.Bowel Dis.* 2011; 17(2): 2–3.

- [341] Mattox,A.R.; Chappell,J.A.; Hurley,M.Y. New-onset vitiligo during long-term, stable infliximab treatment of pityriasis rubra pilaris. *J.Drugs Dermatol.* 2013; 12(2): 217–219.
- [342] McCann,D.A.; Smith,H.L. Infliximab-associated Blastomycosis dermatitidis in treatment of ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2013; 15(2): 102–103.
- [343] Rowe,B.W.; Gala-Lopez,B.; Tomlinson,C.; Girgis,S.; Shapiro,J.A. Fulminant hepatic failure necessitating transplantation following the initiation of infliximab therapy: a cautionary tale times two. *Transpl.Int.* 2013; 26(12):110–112.
- [344] Sciaudone,G.; Pellino,G.; Guadagni,I.; Selvaggi,F. Education and imaging: gastrointestinal: herpes simplex virus-associated erythema multiforme (HAEM) during infliximab treatment for ulcerative colitis. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2011; 26(3): 610.
- [345] Sen,S.; Peltz,C.; Jordan,K.; Boes,T.J. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am.J.Med Sci.* 2012; 344(1): 75–78.
- [346] Stein,J.; Tannich,E.; Hartmann,F. An unusual complication in ulcerative colitis during treatment with azathioprine and infliximab: *Isospora belli* as 'Casus belli'. *BMJ Case Rep.* 2013.
- [347] Tissot,B.; Visee,S.; Pilette,C.; Prophette,B.; Puechal,X. Lymphocytic meningitis with infliximab for ulcerative colitis. *Gastroenterol.Clin.Biol.* 2006; 30(12): 1420–1422.
- [348] Van,Hauwaert,V; Meers,S.; Verhoef,G.; Tousseyn,T.; Sagaert,X.; Vermeire,S.; Rutgeerts,P.; Van,Assche G. Rectal non-Hodgkin's lymphoma in an infliximab treated patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *J.Crohns.Colitis.* 2010; 4(6): 683–686.
- [349] Veerappan,S.G.; Kennedy,M.; O'Morain,C.A.; Ryan,B.M. Retinal vein thrombosis following infliximab treatment for severe left-sided ulcerative colitis. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2008; 20(6): 588–589.
- [350] Veerappan,S.G.; O'Morain,C.A. Infliximab-associated alveolitis after treatment for severe left-sided ulcerative colitis. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2009; 21(7): 830–832.
- [351] Wong,J.C.; Bressler,B.; Salh,B.; Yoshida,E.M.; Chatur,N. Development of testicular germ cell cancer following successful infliximab induction therapy for ulcerative colitis. *J.Crohns.Colitis.* 2011; 5(2): 162–164.
- [352] Yadav,S.; Kumar,R.; Jaiyesimi,I.A.; Chisti,M.M. Aggressive plasmablastic multiple myeloma in a 42-year-old: is inflammatory bowel disease or infliximab treatment to be blamed? *BMJ Case Rep.* 2013.
- [353] Yeung,D.F.; Parsa,A.; Wong,J.C.; Chatur,N.; Salh,B. A case of *Rothia dentocariosa* bacteremia in a patient receiving infliximab for ulcerative colitis. *Am.J.Gastroenterol.* 2014; 109(2): 297–298.
- [354] Sriram PV, Reddy KS, Rao GV. i wsp. Infliximab in the treatment of ulcerative colitis with toxic megacolon. *Indian J Gastroenterol.* 2004; 23(1): 22–3
- [355] Lam EC, Bailey RJ. Infliximab salvage therapy after cyclosporine in an acute flare of chronic ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17(3): 198–200
- [356] Ierardi E, Valle ND, Nacchiero MC. i wsp. Onset of liver damage after a single administration of infliximab in a patient with refractory ulcerative colitis. *Clin Drug Investig.* 2006; 26(11): 673–6
- [357] Zeitz J, Huber M, Rogler G. [Serious course of a miliary tuberculosis in a 34-year-old patient with ulcerative colitis and HIV infection under concomitant therapy with infliximab]. *Med Klin (Munich).* 2010; 105(4): 314–8
- [358] Temme J, Koziolok M, Bramlage C. i wsp. Infliximab as therapeutic option in steroid-refractory ulcerative colitis after kidney transplantation: case report. *Transplant Proc.* 2010; 42(9): 3880–2

#### **Opracowania wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa:**

- [359] Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F i wsp. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: Patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Archives of Dermatology.* 2012; 148(4): 463-70.
- [360] Weber RW. Adverse reactions to biological modifiers. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* (2004) 4:4 (277-283).
- [361] Mariette X. Anticytokines (anti-TNF) and infection risk. *Revue du Praticien* (2007) 57:15 (1681-1682).



- [362] Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J i wsp. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor (alpha). *Arthritis and Rheumatism* (2005) 52:10 (2968-2974).
- [363] Grinblat B, Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Feb;37(4):251-5.
- [364] Roux CH, Brocq O, Breuil V i wsp. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr;46(4):695-8.
- [365] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS i wsp. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):996-1001.
- [366] Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A i wsp. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1700-11.
- [367] Denadai R, Teixeira FV, Saad-Hossne R. The onset of psoriasis during the treatment of inflammatory bowel diseases with infliximab: should biological therapy be suspended? *Arq Gastroenterol*. 2012 Apr-Jun;49(2):172-6.
- [368] Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F i wsp. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7):517-24.
- [369] Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1947-55.
- [370] Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* (2013) 173:15 (1416-1428).
- [371] Dao KH, Herbert M, Habal N i wsp. Nonserious Infections. Should There Be Cause for Serious Concerns? *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012; 38(4): 707-25.
- [372] Singh JA, Wells GA, Christensen R, i wsp. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; NO: 2.
- [373] Kilic E, Kilic G, Akgul O i wsp. The reported adverse effects related to biological agents used for the treatment of rheumatic diseases in Turkey. *Turkish Journal of Rheumatology* (2013) 28:3 (149-162).
- [374] Toussi SS, Pan N, Walters HM i wsp. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor-Inhibitors: Systematic review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* (2013) 57:9 (1318-1330).
- [375] Birnbaum J, Bingham CO. Non-length-dependent and length-dependent small-fiber neuropathies associated with tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Expanding the spectrum of neurological disease associated with TNF-inhibitors. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (2014) 43:5 (638-647).
- [376] Cantini F, Boccia S, Goletti D i wsp. HBV reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor-alpha (TNF-(alpha)) agents for rheumatic and dermatologic conditions: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatology* (2014) 2014 Article Number: 926836.
- [377] Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C i wsp. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):82-9.
- [378] Patel RV, Clark LN, Lebowitz M i wsp. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jun;60(6):1001-17.
- [379] Fiorino G, Allez M, Malesci A i wsp. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 1;29(9):921-7.
- [380] Beyer M, Steinhoff M, Anagnostopoulos I i wsp.. Hepatosplenic T-cell lymphomas and therapy with TNF-alpha-blocking biologics: a risk for psoriasis patients? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Mar;7(3):191-4.
- [381] Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1217-28.
- [382] Pfoehler C, Ugurel S. Cutaneous reactions to molecular targeted therapies. *Hautarzt*. 2008 Oct;59(10):814-20.
- [383] Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2005;211(3):209-17.

- [384] Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed*. 2005 Nov-Dec;4(6):363-8.
- [385] Bratcher JM, Korelitz BI. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Jan;5(1):9-16.
- [386] Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Mar;26(1):6-14.
- [387] Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007 May;12(1):16-21.
- [388] Bissonnette R, Ho V, Langley RG. Safety of conventional systemic agents and biologic agents in the treatment of psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2009 Sep-Oct;13 Suppl 2:S67-76.
- [389] Dommasch E, Gelfand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther*. 2009 Sep-Oct;22(5):418-30.
- [390] Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C i wsp. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J*. 2009 Nov;102(11):1133-40.
- [391] Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Safety of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agents in psoriasis patients who were chronic hepatitis B carriers: a retrospective report of seven patients and brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Apr;25(4):471-4.
- [392] Montesu MA, Addis GM, Satta R i wsp. Adverse reactions during biological drug therapy in psoriasis: clinical series and a review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011 Aug;146(4):273-81.
- [393] Nozaki K, Silver RM, Stickler DE i wsp. Neurological deficits during treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Am J Med Sci*. 2011 Nov;342(5):352-5.
- [394] Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS i wsp. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Dec;34(11-12):1318-27.
- [395] Fok KC, Ng WW, Henderson CJ i wsp. Cutaneous sarcoidosis in a patient with ulcerative colitis on infliximab. *J Crohns Colitis*. 2012 Jul;6(6):708-12.
- [396] Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;9(9):496-503.
- [397] Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V i wsp. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):700-6.
- [398] Ladizinski B, Heller MM, Bhutani T i wsp. Progressive multifocal leukoencephalopathy and reversible progressive leukoencephalopathy syndrome in dermatologic therapy. *J Drugs Dermatol*. 2013 Feb;12(2):e20-4.
- [399] Mocchi G, Marzo M, Papa A i wsp. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov 1;7(10):769-79.
- [400] Tan X, Balkrishnan R, Feldman SR. Infections associated with the use of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013 Mar;12(3):e41-5.
- [401] Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jul;79 Suppl 1:S35-46.
- [402] De Simone C, Amerio P, Amoruso G i wsp. Immunogenicity of anti-TNF $\alpha$  therapy in psoriasis: a clinical issue? *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Dec;13(12):1673-82.
- [403] Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Oct;9(10):949-58.
- [404] Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI i wsp. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):168-77.
- [405] Pompili M, Biolato M, Miele L i wsp. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 28;19(44):7867-73.

- [406] Da Silva LG, Sasso LS, Nelli CJ i wsp. Optic neuritis due to immunobiologics: first Brazilian case report. *An Bras Dermatol.* 2013 Nov-Dec;88(6 Suppl 1):162-5.
- [407] Saougou I, Papagoras C, Markatseli TE i wsp. A case report of a psoriatic arthritis patient on hemodialysis treated with tumor necrosis factor blocking agent and a literature review. *Clin Rheumatol.* 2010 Dec;29(12):1455-9.
- [408] Poulin Y, Thérien G. Drug-induced hepatitis and lupus during infliximab treatment for psoriasis: case report and literature review. *J Cutan Med Surg.* 2010 Mar-Apr;14(2):100-4.
- [409] Kelesidis T, Salhotra A, Fleisher J i wsp. Listeria endocarditis in a patient with psoriatic arthritis on infliximab: are biologic agents as treatment for inflammatory arthritis increasing the incidence of Listeria infections? *J Infect.* 2010 May;60(5):386-96.
- [410] Mancini S, Amorotti E, Vecchio S i wsp. Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med.* 2010 Jun;5(3):193-200.
- [411] Tampoia M, Mastrandrea V, Cassano N i wsp. Anti-NuMA antibodies in a psoriatic patient: considerations about clinical relevance and effect of infliximab treatment. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2009;31(1):127-9.
- [412] Puig L, Barco D, Alomar A. Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology.* 2010;220(1):71-6.
- [413] De Leonardi F, Govoni M, Lo Monaco A i wsp. Visceral leishmaniasis and anti-TNF-alpha therapy: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 May-Jun;27(3):503-6.
- [414] Steels E, Peretz A, Vereecken P. Infliximab-induced acne: a new case and review of published reports. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(1):59-60.
- [415] Goiriz R, Daudén E, Pérez-Gala S i wsp. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Mar;32(2):176-9.
- [416] Wollina U, Hansel G, Koch A i wsp. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):1-14.
- [417] Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Dec;40(3):233-40.
- [418] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS i wsp. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul 15;59(7):996-1001.
- [419] Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):100-8.
- [420] Massara A, Cavazzini L, La Corte R i wsp. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb;39(4):313-9.
- [421] Dhaille F, Viseux V, Caudron A i wsp. Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment: report of two cases. *Dermatology.* 2010;220(3):234-7.
- [422] Javot L, Tala S, Scala-Bertola J i wsp. Le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Sarcoidosis and anti-TNF: a paradoxical class effect? Analysis of the French Pharmacovigilance system database and literature review. *Therapie.* 2011 Mar-Apr;66(2):149-54.
- [423] Mahil SK, Andrews TC, Brierley C i wsp. Demyelination during tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 2013 Feb;24(1):38-49.
- [424] Cathcart S, Sami N, Elewski B. Sarcoidosis as an adverse effect of tumor necrosis factor inhibitors. *J Drugs Dermatol.* 2012 May;11(5):609-12.
- [425] Famenini S, Wu JJ. Infliximab-induced psoriasis in treatment of Crohn's disease-associated ankylosing spondylitis: case report and review of 142 cases. *J Drugs Dermatol.* 2013 Aug;12(8):939-43.
- [426] Osório F, Magro F, Lisboa C i wsp.. Anti-TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. *Dermatology.* 2012;225(2):163-7.
- [427] Lee JH, Slifman NR, Gershon SK i wsp.. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 2565–2570.

- [428] Wallis RS, Broder M, Wong J i wsp. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005, 41 Suppl 3, S194–S198.
- [429] Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:381–7.
- [430] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S i wsp. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine* 2007;86:242–51.
- [431] Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1947-55.
- [432] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ i wsp. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–85.
- [433] Shah,E.D.; Siegel,C.A.; Chong,K.; Melmed,G. Anti-TNF agents may pose a higher risk of infection than anti-integrin agents in treating inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015; 148(4): S233.
- [434] Narula,N.; Al-Dabbagh,R.; Dhillon,A.; Sands,B.E.; Marshall,J.K. Anti-TNF+- therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014; 20(10): 1862–1869.
- [435] Harnett,D.T.; Chandra-Sekhar,H.B.; Hamilton,S.F. Drug-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade: a case report and literature review. *Can.J.Cardiol*.2014; 30(2): 247–252.
- [436] Selvaggi,F.; Pellino,G.; Canonico,S.; Sciaudone,G. Effect of preoperative biologic drugs on complications and function after restorative proctocolectomy with primary ileal pouch formation: Systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015; 21(1): 79–92.
- [437] Lorenzetti,R.; Zullo,A.; Ridola,L.; Diamanti,A.P.; Lagan+á,B.; Gatta,L.; Migliore,A.; Armuzzi,A.; Hassan,C.; Bruzzese,V. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: A systematic review of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*. 2014; 46(7): 546–554.
- [438] Baert,F.; De,Vos M.; Louis,E.; Vermeire,S. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? *Acta Gastroenterol.Belg*. 2007; 70(20): 163–170.
- [439] Nanda,K.S.; Cheifetz,A.S.; Moss,A.C. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am.J.Gastroenterol*. 2013; 108(1): 1–40.
- [440] Ferrero,S.; Ragni,N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch.Gynecol.Obstet*. 2004; 270(2): 79–85.
- [441] Colina,F.; Molero,A.; Casis,B.; Martinez-Montiel,P. Infliximab-related hepatitis: a case study and literature review. *Dig.Dis.Sci*. 2013; 58(11): 3362–3367.
- [442] Ford,A.C.; Peyrin-Biroulet,L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-- therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108(8): 1268–1276.
- [443] Veerappan,S.G.; O'Morain,C.A.; Daly,J.S.; Ryan,B.M. Review article: the effects of antitumour necrosis factor-alpha on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther*.2011; 33(12): 1261–1272.
- [444] Nanau,R.M.; Cohen,L.B.; Neuman,M.G. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014; 17(4): 485–582.
- [445] Subramanian,V.; Pollok,R.C.G.; Kang,J.-Y.; Kumar,D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *British Journal of Surgery*. 2006; 93(7): 793–799.
- [446] Williams CJ.; Peyrin-Biroulet L.; Ford AC. Systematic **review** with **meta-analysis**: malignancies with anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(5):447-58
- [447] Marchioni,R.M.; Lichtenstein,G.R. Tumor necrosis factor-- inhibitor therapy and fetal risk: A systematic literature review. *World Journal of Gastroenterology*. 2013; 19(17): 2591–2602.
- [448] Nayfe R, Abdelfatah MM, Haller N. i wsp. Outcome measures of rescue therapy with infliximab versus cyclosporine in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148(4 SUPPL. 1): S856–857

- [449] Narula N., Fine M., Colombel J.-F., Marshall J.K., Reinisch W. Systematic review: Sequential rescue therapy in severe ulcerative colitis: Do the benefits outweigh the risks? *Inflammatory Bowel Diseases* 2015 21:7 (1683-1694)
- [450] Mozaffari S., Abdolghaffari A.H., Nikfar S., Abdollahi M. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: A systematic review with meta-analysis. *Human and Experimental Toxicology* 2015 34:5 (445-459)
- [451] Narula N., Marshall J., Colombel J.-F., Leontiadis G., Muqtaadir Z., Reinisch W. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2014 109 SUPPL. 2 (S524)
- [452] Shah E.D., Siegel C.A., Chong K., Melmed G.Y. The comparative effectiveness of biologics and immunomodulators for the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 146:5 SUPPL. 1 (S-2)
- [453] Singh S., Nagpal S.J.S., Murad M.H., Yadav S., Kane S.V., Pardi D.S., Talwalkar J.A., Loftus Jr E.V. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014 12:2 (210-218)
- [454] Nielsen O.H., Loftus E.V., Jess T. Safety of TNF- $\alpha$  inhibitors during IBD pregnancy: A systematic review. *BMC Medicine* 2013 11:1 Article Number 174
- [455] Blonski W., Valerie Lin M., Buchner A., Reddy K.R., Lichtenstein G. Treatment of inflammatory bowel disease with anti-TNF agents in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection - A systematic review of literature. *American Journal of Gastroenterology* 2010 105 SUPPL. 1 (S452-S453)
- [456] Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, Zheng X. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jan 27;9(1):e86692. doi: 10.1371/journal.pone.0086692. eCollection 2014.
- [457] Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Nov;36(10):922-8. doi: 10.1111/apt.12060. Epub 2012 Sep 24.
- [458] Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: asystematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Mar;28(3):287-93.
- [459] Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-TNF $\alpha$  treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jun;37(11):1057-64. doi: 10.1111/apt.12313. Epub 2013 Apr 14.
- [460] Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourié B, Peeters H, Dupas JL, Bouguen G, Peyrin-Biroulet L, Duclos B, Bourraille A, Dewit O, Bouhnik Y, Michetti P, Chaussade S, Saussure P, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):771-7. doi: 10.1038/ajg.2011.62. Epub 2011 Mar 8.
- [461] Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;67(8):759-66. doi: 10.1007/s00228-011-1079-3. Epub 2011 Jun 21.
- [462] Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, Montello J, Tang L, Cornillie F, Colombel JF. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adultpatients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1051-63. doi: 10.1038/ajg.2012.89. Epub 2012 May 22.

## E. Opracowania (badania) wtórne

### Przeglądy systematyczne

- [463] Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment.Pharmacol.Ther*. 2008; 27(1): 11–18.
- [464] Akobeng AK. Crohn's disease: current treatment options. *Arch.Dis.Child*. 2008; 93(9): 787–792.

- [465] Assasi N, Blackhouse G, Xie F i wsp. Patient outcomes after anti TNF-alpha drugs for Crohn's disease. *Expert Rev Pharmacoecon.Outcomes Res.* 2010; 10(2): 163–175.
- [466] Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for Crohn's disease? *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2004; 20(2): 151–159.
- [467] Bell SJ, Kamm MA. Review article: the clinical role of anti-TNFalpha antibody treatment in Crohn's disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2000; 14(5): 501–514.
- [468] Bressler B, Sands BE. Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2006; 24(9): 1283–1293.
- [469] Cohen LB, Nanau RM, Delzor F i wsp. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl.Res.* 2014; 163(6): 533–556.
- [470] Danese S, Colombel JF, Reinisch W i wsp. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment--shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2011; 33(8): 857–869.
- [471] Doherty G, Bennett G, Patil S i wsp. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
- [472] Nahar IK, Shojania K, Marra CA i wsp. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Ann.Pharmacother.* 2003; 37(9): 1256–1265.
- [473] Najja N, Karoui S, Serghini M i wsp. Management of failure of infliximab in inflammatory bowel disease. *Tunis Med.* 2011; 89(6): 517–522.
- [474] Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Current Drug Targets.* 2010; 11(2): 156–175.
- [475] Peyrin-Biroulet L, Lemann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2011; 33(8): 870–879.
- [476] Wilson DC, Thomas AG, Croft NM i wsp. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2010; 50(1): 14–34.
- [477] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.

#### Przeglądy systematyczne z metaanaliza

- [478] Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015; 148(2): 344–354.
- [479] Singh S, Garg SK, Pardi DS. i wsp. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin.Proc.* 2014; 89(12): 1621–1635.
- [480] Bounthavong M, Bae YH, Vanness DJ i wsp. An evaluation of clinical remission and safety among biologics for moderate-to-severe crohns disease: A Bayesian network metaanalysis. *Value in Health.* 2015; 18(3): 221. .
- [481] Rezaie A, Hazelwood G, Panaccione R i wsp. The comparative efficacy of remission maintenance therapy in crohn's disease: A bayesian network meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2013; 108: 535–536.
- [482] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD i wsp. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2014; 39(12): 1349–1362.
- [483] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD i wsp. Comparing the effectiveness of anti-tnf agents for the treatment of crohn's disease: A bayesian network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014; 146(5): 202.
- [484] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de,Suray N i wsp. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn's Disease: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008; 6(6): 644–653.
- [485] Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X i wsp. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: A meta-analysis of controlled trias. *Digestive and Liver Disease.* 2005; 47(3): 191–196.
- [486] Costa J, Alarcúo J, Caldeira D i wsp. Infliximab reduces the risk of surgical interventions and hospitalization in patients with inflammatory bowel disease. *Value in Health.* 2012; 15(7): 326

- [487] Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ i wsp. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am.J.Gastroenterol.* 2011; 106(4): 644–659.
- [488] Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N i wsp. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Science.* 2013; 9(5): 765–779.
- [489] Kuenzig E, Vallerand IA, Panaccione R i wsp. Treatment of crohn's disease with anti-tumor necrosis factor decreases levels of c-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014; 144(5): 218.
- [490] Qiu Y, Chen H. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by infliximab: A meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013; 28: 362–363.

#### HTA

- [491] Hutfless S, Almashat S, Berger Z i wsp. Pharmacologic therapies for the management of Crohn's disease: comparative effectiveness (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK192961/>
- [492] Clark W, Raftery J, Song F i wsp. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2003;1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62205/?report=reader>
- [493] Dretzke J, Edlin R, Round J i wsp. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2011; 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56816/?report=reader>
- [494] Assasi N, Blackhouse G, Xie F i wsp. Anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2009

#### **F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**

- [495] Amiot A, Setakhr V, Seksik P i wsp. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am.J.Gastroenterol.* 2014; 109(9): 1443–1449.
- [496] Assche G, Magdelaine Beuzelin C, D'Haens G i wsp. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1861–1868.
- [497] Baert F, Noman M, Vermeire S i wsp. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *New England Journal of Medicine.* 2003; 348(7): 601–608.
- [498] Baert F, Moortgat L, Van, Assche G i wsp. Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2010; 138(2): 463–468.
- [499] Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(8):734-46
- [500] Sandborn W, Colombel JF, Robinson A i wsp. Association of baseline C-reactive protein with maintenance of remission in patients with moderate to severe crohn's disease treated with adalimumab. *American Journal of Gastroenterology.* 2011; 106: 436.
- [501] Sandborn W, Colombel JF, Castillo M i wsp. Elevated C-reactive Protein in Anti-TNF-Naive patients is associated with higher remission rates. *American Journal of Gastroenterology.* 2011; 106: 437.
- [502] Sandborn W, Colombel JF, Panaccione R i wsp. Importance of deep remission compared with mucosal healing only: Results from EXTEND. *Journal of Crohn's & colitis.* 2012; 6: 112.
- [503] Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens GR i wsp. Association of baseline c-reactive protein with maintenance of remission in anti-tnf-experienced patients with moderate to severe crohn's disease treated with adalimumab. *Gastroenterology.* 2012; 142: 565–566.
- [504] Sandborn WJ, Colombel JF, Castillo MM i wsp. Elevated C reactive protein in anti-TNF-naive patients is associated with higher remission rates. *Gut.* 2012; 61: 229–230.

- [505] Lemann M, Mary JY, Duclos B i wsp. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006; 130(4): 1054–1061.
- [506] Ali UA, Martin ST, Rao AD i wsp. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2004; 57(5): 663–674.
- [507] Caprilli R, Angelucci E, Cocco A i wsp. Efficacy of conventional immunosuppressive drugs in IBD. *Digestive and Liver Disease*. 2004; 36(11): 766–780.
- [508] Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 34(1): 1–10.
- [509] Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT i wsp. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013; 145(6): 1464–1478.
- [510] De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L i wsp. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: A systematic review. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012; 18(4): 758–777.
- [511] Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108(8): 1268–1276.
- [512] Gisbert JP, Marsn A, McNicholl A i wsp. Meta-analysis of the efficacy of a second-line anti-TNF in inflammatory bowel disease patients with failure to a previous anti-TNF treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014; 8: 237.
- [513] Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. Risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015; 148(4): 262.
- [514] Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG i wsp. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment.Pharmacol.Ther*. 2015; 41(7): 613–623.
- [515] Gordon JP, Mcewan PC, Maguire A i wsp. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review and clinician surveys. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 27(7): 804–812.
- [516] Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol*. 2011; 23(12): 1100–1110.
- [517] Mardini H, Grigorian A, Selby L i wsp. Anti-TNF agents prevent endoscopic and clinical recurrence of crohn's disease after surgical resection: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109: 500.
- [518] Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108(1): 40–47.
- [519] Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-TNF $\alpha$  treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther*. 2013; 37(11): 1057–1064.
- [520] Zhao Y, Ren LH, Zhang HJ i wsp. Infliximab and adalimumab for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*. 2014; 14: 56.
- [521] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease: Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029–1035.
- [522] Rutgeerts P, D'Haens G.; Targan S. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999 Oct;117(4):761-9
- [523] Dayanand S, Dayanand P, Donath E i wsp. An indirect comparisons analysis of biologic medications in the induction of response and remission in crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109: 643
- [524] Brandse JF, Peters CP, Gece KB i wsp. Effects of infliximab retreatment after consecutive discontinuation of infliximab and adalimumab in refractory Crohn's disease. *Inflamm.Bowel Dis*. 2014; 20(2): 251–258.



- [525] Sprakes M, Ford AC, Warren L i wsp. Predictors of response and loss of response to infliximab therapy for crohn's disease: A large UK single centre experience. *Gut*. 2011; 60: 218. (abstrakt)
- [526] Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A i wsp. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis.Colon Rectum*. 2007; 50(11): 1754–1760.
- [527] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003.
- [528] Bellizzi A, Barucca V, Fiorit D i wsp. Early years of biological agents therapy in Crohn's disease and risk of the human polyomavirus JC reactivation. *J.Cell Physiol*. 2010; 224(2): 316–326.
- [529] Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 33(9): 987–955.
- [530] Dao KH, Herbert M, Habal N. Nonserious Infections. Should There Be Cause for Serious Concerns? *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012; 38(4): 707–725.
- [531] D'Inca R, Caccarao R. Randomized controlled trials in maintenance of remission in Crohn's disease. *Rev Recent Clin.Trials*. 2012; 7(4): 270–283.
- [532] Nguyen DL, Solaimani P, Nguyen ET i wsp. Antitumor necrosis factor +- is more effective than conventional medical therapy for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: A meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 26(10): 1152–1159.
- [533] Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Do anti-tumor necrosis factors induce response and remission in patients with acute refractory Crohn's disease? A systematic meta-analysis of controlled clinical trias. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2007; 61(1): 75–80.

#### **G. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

- [534] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), wrzesień 2015.
- [535] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), wrzesień 2015.
- [536] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, wrzesień 2015.
- [537] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Remsima® opracowana przez Centrum HTA w Krakowie, sierpień 2014.
- [538] Projekt programu lekowego. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [539] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. (Dz.Urz.15.42).
- [540] CHPL Humira®.
- [541] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.
- [542] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [543] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336 (7651): 995-998.
- [544] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 19;328(7454):1490.
- [545] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [546] Adamski Z, Linke K, Samborski W. Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Wyd. Termedia, Poznań 2010.
- [547] Zawadzka P. Nieswoiste zapalenia jelit – wczoraj i dziś. *Nowiny Lekarskie* 2006; 75(5): 480–485.

- [548] Austin G, Herfarth H, Sandler R. A Critical Evaluation of Serologic Markers for Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5(5): 545–547.
- [549] Ordás I, Eckmann L, Talamini M. et al.: Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380(9853): 1606–19.
- [550] Bosani M, Ardizzone S, Bianchi PG. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics: Targets & Therapy* 2009; 3: 77–97.
- [551] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al.: Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1785–1794.
- [552] Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
- [553] Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna. <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (luty 2015 rok).
- [554] Małecka-Panas E. Przewlekłe nieswoiste choroby zapalne jelit. *Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego*. Wyd. MedPharm, Wrocław 2012.
- [555] Baumgart D, Sandborn W. Crohn's disease. *The Lancet* 2012; 380(9853): 1590–1605.
- [556] Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and Management of Crohn's Disease. *American Family Physician* 2011; 84(12): 1365–75.
- [557] Kosińska B. Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń jelit. *Nowiny Lekarskie* 2006, 75(4): 382–388.
- [558] Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (PTG). Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5): 215–229
- [559] J-elita, <http://j-elita.org.pl>, sierpień 2015.
- [560] European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 28–62.
- [561] Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, i wsp. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014, 8(10): 1179–1207.
- [562] The National Institute for Health and Clinical Excellence. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. Issued: October 2012. NICE clinical guideline 152.
- [563] Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, i wsp. Management of Crohn ' s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol advance online publication*, 6 January 2009; doi: 10.1038/ajg.2008.168.
- [564] Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, i wsp. (AGA) American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- $\alpha$  Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2013, 145( 6): 1459-1463.
- [565] Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, i wsp. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2009 Mar;23(3):185-202.
- [566] Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, I wsp. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: the use of infliximab in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2004;18(8):503-8.
- [567] World Health Organization (WHO), <http://www.who.int/en/>, sierpień 2015.
- [568] Terapeutyczne programy zdrowotne 2011. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku. 2
- [569] Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna. <http://www.chorobacrohna.pl/index/rejestr/wyniki> [dostęp 09.09.2015 r.]
- [570] Wagner A, Szychta M, Kierkuś J. Rola terapii biologicznej w podtrzymaniu remisji u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Pediatrics Polska*. 2013; 88(2): 131–137.
- [571] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl>, sierpień 2015.
- [572] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 roku.
- [573] Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 38/2012.
- [574] Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 33/2014.
- [575] Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 1/2013.

- [576] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, March 2007 PBAC Meeting (infiximab).
- [577] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, July 2007 PBAC Meeting (infiximab).
- [578] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, March 2010 PBAC Meeting (infiximab).
- [579] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, November 2007 PBAC Meeting (adalimumab).
- [580] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, November 2010 PBAC Meeting (adalimumab).
- [581] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), CEDAC Meeting – November 2007 (adalimumab).
- [582] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Infiximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. Issued: May 2010. NICE technology appraisal guidance 187.
- [583] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 739/11. 9 September 2011 (infiximab).
- [584] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 448/08. 11 February 2008 (infiximab).
- [585] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 363/07. 6 April 2007 (infiximab).
- [586] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 880/13. 07 June 2013 (adalimumab).
- [587] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 824/12. 05 October 2012 (adalimumab).
- [588] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Recommendation. Advice No: 4314 – December 2014 (infiximab).
- [589] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Statement of Advice – September 2011 (infiximab).
- [590] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Recommendation. Advice No: 2013 – July 2013 (adalimumab).
- [591] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Statement of Advice – December 2012 (adalimumab).
- [592] Haute Autorite de Sante (HAS), <http://www.has-sante.fr>, sierpień 2015.
- [593] Haute Autorite de Sante (HAS), Transparency Committee. Opinion 04 March 2009 (infiximab).
- [594] Haute Autorite de Sante (HAS), Transparency Committee. Opinion 03 October 2012 (infiximab).
- [595] Haute Autorite de Sante (HAS), Transparency Committee. Opinion 24 July 2013 (adalimumab).
- [596] Haute Autorite de Sante (HAS), Transparency Committee. Opinion 24 July 2013 (adalimumab).
- [597] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de), sierpień 2015.
- [598] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), <http://www.sbu.se/en/>, sierpień 2015.
- [599] National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland, [www.ncpe.ie](http://www.ncpe.ie), sierpień 2015.
- [600] Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), <http://kce.fgov.be>, sierpień 2015.
- [601] Netherland Organisation for Health Research and Development (ZonMw), [www.zonmw.nl/en](http://www.zonmw.nl/en), sierpień 2015.
- [602] Netherland Organisation for Health Research and Development (ZonMw), Farmaco-therapeutisch en Farmaco-economisch plaatsbepaling van de dure geneesmiddelen met indicatie ziekte van Crohn naar aanleiding van opdrachtverlening. Proefdossier/12/11/2010.

### 13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW,

#### Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące metod farmakologicznego leczenia podtrzymującego u pacjentów z chorobą Crohna (sierpień 2015 rok).....	35
Tabela 2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących analizowanego wskazania (sierpień 2015 rok) .....	38
Tabela 3. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących analizowanego wskazania (sierpień 2015 rok) ....	40
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.....	49
Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [1]–[6], [7]–[10], [11]–[13].....	52
Tabela 6. Prawdopodobieństwo utrzymania remisji choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.....	57
Tabela 7. Prawdopodobieństwo utrzymania remisji choroby Crohna przy podawaniu infliksymabu względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.....	58
Tabela 8. Utrzymanie odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.....	59
Tabela 9. Utrzymanie odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT II. ....	59
Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I.....	60
Tabela 11. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II. ....	61
Tabela 12. Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo.....	61
Tabela 13. Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II.....	62
Tabela 14. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I.....	62
Tabela 15. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet, które odpowiedziały na leczenie w 10. i 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II. ....	63
Tabela 16. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI względem wartości początkowych przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, zrandomizowanych do badania o akronimie ACCENT II. ....	64
Tabela 17. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I; .....	64
Tabela 18. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I; jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ.....	65
Tabela 19. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet, które odpowiedziały na leczenie w 10. i 14. tygodniu badania o akronimie ACCENT II. ...	67
Tabela 20. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, zrandomizowanych do badania o akronimie ACCENT II. ....	67
Tabela 21. Jakość życia związana ze stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania o akronimie ACCENT I. ....	68

Tabela 22. Prawdopodobieństwo możliwości przerwania stosowania kortykosteroidów przy podawaniu infliksymabu względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT I. ....	69
Tabela 23. Prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita oceniane za pomocą badania endoskopowego przy podawaniu infliksymabu względem placebo;.....	70
Tabela 24. Konieczność interwencji chirurgicznej w grupie pacjentów z chorobą Crohna przy podawaniu infliksymabu względem placebo; ogólna populacja pacjentów badania ACCENT I; .....	70
Tabela 25. Liczba hospitalizacji związanych z chorobą na 100 pacjentów przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	71
Tabela 26. Konieczność hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego, z co najmniej jednym nowym ropniem przetoki jelitowej, w badaniu ACCENT II. ....	72
Tabela 28. Liczba dni hospitalizacji przy podawaniu infliksymabu względem placebo.....	72
Tabela 29. Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji w przypadku podawania infliksymabu względem placebo.....	73
Tabela 30. Prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegów operacyjnych w przypadku podawania infliksymabu względem placebo. ....	73
Tabela 31. Prawdopodobieństwo zamknięcia przetoki odbytniczno-pochwowej przy podawaniu infliksymabu względem placebo, populacja kobiet, które odpowiedziały na leczenie w 10. i 14. tygodniu badania ACCENT II.....	74
Tabela 32. Czas do zamknięcia przetoki odbytniczno-pochwowej przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet, które odpowiedziały na leczenie w 10. i 14. tygodniu badania ACCENT II.....	75
Tabela 33. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet, które odpowiedziały na leczenie w 10. i 14. tygodniu badania ACCENT II. ....	75
Tabela 34. Prawdopodobieństwo powstawania nowych ropni związanych z przetokami przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego, z co najmniej jednym nowym ropniem przetoki jelitowej, w badaniu ACCENT II.....	76
Tabela 35. Prawdopodobieństwo powstawania nowych ropni związanych z przetokami przy podawaniu infliksymabu względem placebo.....	76
Tabela 36. Rezygnacja z udziału w badaniu w przypadku podawania infliksymabu względem placebo.....	78
Tabela 37. Ciężkie działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	79
Tabela 38. Określone działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	79
Tabela 39. Działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, określone działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo; populacja kobiet z przetokami odbytniczno-pochwowymi badania ACCENT II.....	80
Tabela 40. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu względem placebo; populacja pacjentów badania o akronimie ACCENT II.....	81
Tabela 41. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	82
Tabela 42. Prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	82
Tabela 43. Prawdopodobieństwo wystąpienia braku objawów choroby przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	83
Tabela 44. Nasilenie choroby oceniane na podstawie badania endoskopowego przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	83
Tabela 45. Nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI przy podawaniu infliksymabu względem placebo.....	85
Tabela 46. Odsetek pacjentów z owrzodzeniami śluzówki jelita przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	86
Tabela 47. Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	87
Tabela 48. Jakikolwiek działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	87
Tabela 49. Określone działania niepożądane przy podawaniu infliksymabu względem placebo. ....	87
Tabela 50. Określone działania niepożądane przypadające na jednego pacjenta, przy podawaniu infliksymabu względem placebo ....	88
Tabela 51. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [14], [15], [16]. ....	90

Tabela 52. Zagojenie śluzówki jelita oceniane na podstawie badania endoskopowego przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [15].	92
Tabela 53. Zagojenie śluzówki jelita oceniane za pomocą badania histologicznego przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [15].	93
Tabela 54. Zagojenie śluzówki jelita przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; populacja pacjentów w zależności od lokalizacji zmian; dane z referencji [15].	93
Tabela 55. Komplikacje w gojeniu śluzówki jelita przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [15].	94
Tabela 56. Zamknięcie przetok okołodbytnicznych przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; subpopulacja pacjentów z przetokami okołodbytnicznymi; dane z referencji [15].	94
Tabela 57. Konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [16].	94
Tabela 58. Konieczność hospitalizacji przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [16].	95
Tabela 59. Profil bezpieczeństwa(dychotomiczne punkty końcowe) infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [15].	97
Tabela 60. Nawrót choroby przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [14].	97
Tabela 61. Odsetek pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [14].	98
Tabela 62. Nasilenie choroby oceniane w skali Rutgeerts'a przy podawaniu infliksymbabu względem adalimumabu; dane z referencji [14].	98
Tabela 63. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymbabu [63].	103
Tabela 64. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymbabu [86].	120
Tabela 65. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej infliksymbabu, adalimumabu, terapii skojarzonych z infliksymbabem , placebo w utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna przedstawione w ramach opracowania [478].	128
Tabela 66. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej infliksymbabu, adalimumabu, terapii skojarzonych z infliksymbabem , placebo w zakresie wycofania z udziału w badaniu oraz wycofania z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, przedstawione w ramach opracowania [478].	128
Tabela 67. Wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie utrzymania remisji choroby u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne przedstawione w ramach opracowania [479].	130
Tabela 68. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej infliksymbabu, adalimumabu, terapii skojarzonych z infliksymbabem , placebo, przedstawione w ramach opracowania [481].	131
Tabela 69. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej infliksymbabu i adalimumabu względem placebo, przedstawione w ramach opracowania [483].	132
Tabela 70. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania infliksymbabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) oraz komparatorów (adalimumab, placebo) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna	186
Tabela 71. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania infliksymbabu oraz komparatorów (adalimumab, placebo), w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2015 rok).	187
Tabela 72. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania infliksymbabu oraz komparatorów (adalimumab, placebo), w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2015 rok).	189
Tabela 73. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania infliksymbabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	196
Tabela 74. Charakterystyki Produktów Leczniczych: infliksymbab (produkt leczniczy Remsima®), adalimumab (produkt leczniczy Humira®).	197
Tabela 75. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.	206

Tabela 76. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w zasadniczej części analizy. ....	209
Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do badania ACCENT I [1]–[6]. ....	210
Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania ACCENT II [7]–[10]. ....	211
Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania Requeiro i wsp. [11]–[13]. ....	212
Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tursi i wsp. 2014 [14]. ....	213
Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tursi i wsp. 2014 [15]. ....	213
Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania Osterman i wsp. 2014 [16]. ....	214
Tabela 83. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	216
Tabela 84. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [51]–[62]. ....	218
Tabela 85. Analiza wyników i wniosków z badań RCT nie spełniających kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy [17]–[20] oraz z badań o niższej wiarygodności [21]– [50]. ....	222
Tabela 86. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [463]–[494]. ....	232
Tabela 87. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa. ....	245
Tabela 88. Charakterystyka badań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa. ....	330
Tabela 89. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie ACCENT I [1]–[6] i badania o akronimie ACCENT II [7]–[10]. ....	356
Tabela 90. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania Requeiro i wsp. [11]–[13] i [14]. ....	356
Tabela 91. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania [17] i [18]. ....	357
Tabela 92. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania [19] i [20]. ....	358
Tabela 93. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. ....	359
Tabela 94. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej. ....	360
Tabela 95. Metody obliczania wskaźnika CDAI. ....	360
Tabela 96. Aktywność choroby na podstawie CDAI. ....	361
Tabela 97. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie ACCENT I [1]–[6] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do placebo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	361
Tabela 98. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie ACCENT II [7]–[10] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do placebo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	361
Tabela 99. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [11]–[13] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do placebo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	361
Tabela 100. Ocena jakości danych z badania o niższej wiarygodności [14] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	361
Tabela 101. Ocena jakości danych z badania o niższej wiarygodności [15] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	362
Tabela 102. Ocena jakości danych z badania o niższej wiarygodności [16] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	362
Tabela 103. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*. ....	362
Tabela 104. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> . ....	363
Tabela 105. Opis skali GRADE. ....	363
Tabela 106. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*. ....	363
Tabela 107. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*. ....	363
Tabela 108. Formularz ekstrakcji danych z badań. ....	364

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	190
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	191
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem adalimumabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	192
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) względem adalimumabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	193
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu (szerokie wyszukiwanie) w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. ....	194



## 14. ANEKS

### 14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remisma® (infliksymab) w porównaniu do adalimumabu oraz placebo w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [534] i *Cochrane Collaboration* [535] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [536]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2. osoby (M.G., P.K.) a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi. Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 15.08.-17.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

#### 14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych)

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

**Tabela 69. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) oraz komparatorów (adalimumab, placebo) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>Crohn's disease OR crohn disease OR Crohns Disease OR colon Crohn disease OR colonic crohn disease OR Crohn's Enteritis OR regional enterocolitis OR Regional Enteritis OR enteritis regionalis OR colon regional enteritis OR regional colitis OR Granulomatous Enteritis OR Ileocolitis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitides OR Regional Ileitis OR morbus crohn</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana - infliksymab</b>	<i>Infliximab OR monoclonal antibody cA2 OR MAb cA2 OR Remsima OR Remicade OR avakine OR inflectra OR revellex OR Schering-Plough brand of infliximab OR Schering brand of infliximab OR Centocor brand of infliximab OREssex brand of infliximab</i>
<b>AND</b>	
<b>Komparator (technologia opcjonalna) - opracowania (badania) wtórne</b>	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
<b>Komparator (technologia opcjonalna) – pierwotne badania kliniczne - adalimumab</b>	<i>Adalimumab OR D2E7 antibody OR monoclonal antibody D2E7 OR LU200134 OR Humira OR trudexa OR Abbott brand of adalimumab</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
<b>AND</b>	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: nie stosowano limitów.</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane: nie stosowano limitów.</i>
<b>AND</b>	
<b>Język</b>	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 70. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania infliksymabu oraz komparatorów (adalimumab, placebo), w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2015 rok).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>Crohn's disease OR crohn disease OR Crohns Disease OR colon Crohn disease OR colonic crohn disease<sup>1,3</sup> crohn AND ('disease'/exp OR disease) OR (crohns AND ('disease'/exp OR disease)) OR ('colon'/exp OR colon AND crohn AND ('disease'/exp OR disease)) OR (colonic AND crohn AND ('disease'/exp OR disease))<sup>2</sup></i>	43 189	74 418	2 023
#2	<i>Crohn's Enteritis OR regional enterocolitis OR Regional Enteritis OR enteritis regionalis OR colon regional enteritis OR regional colitis<sup>1,3</sup> regional AND enterocolitis OR (regional AND enteritis) OR (enteritis AND regionalis) OR (colon AND regional AND enteritis) OR (regional AND colitis)<sup>2</sup></i>	34 112	3 102	236
#3	<i>Granulomatous Enteritis OR Ileocolitis OR Granulomatous Colitis<sup>1,3</sup> granulomatous AND enteritis OR ileocolitis OR (granulomatous AND colitis)<sup>2</sup></i>	33 606	2 075	41
#4	<i>Terminal Ileitis OR Regional Ileitides OR Regional Ileitis<sup>1,3</sup> terminal AND ileitis OR (regional AND ileitides) OR (regional AND ileitis)<sup>2</sup></i>	33 385	1 638	30
#5	<i>morbus crohn<sup>1,3</sup> morbus AND crohn<sup>2</sup></i>	63	1 233	41
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>44 680</b>	<b>77 020</b>	<b>2 134</b>
<b>Interwencja wnioskowana (infliksymab)</b>				
#7	<i>Infliximab<sup>1,2,3</sup></i>	10 220	33 399	1 193
#8	<i>monoclonal antibody cA2 OR MAb cA2<sup>1,3</sup> monoclonal AND antibody AND ca2 OR mab AND ca2<sup>2</sup></i>	10 232	362	24
#9	<i>Remsima OR Remicade OR avakine OR inflectra OR revellax<sup>1,2,3</sup></i>	10 245	3 864	62
#10	<i>Schering-Plough brand of infliximab OR Schering brand of infliximab OR Centocor brand of infliximab OR Essex brand of infliximab<sup>1,3</sup> 'schering plough' AND brand AND of AND infliximab OR schering AND brand AND of AND infliximab OR centocor AND oressex AND brand AND of AND infliximab<sup>2</sup></i>	0	0	0
#11	<b>#7 OR #8 OR #9 OR #10</b>	<b>10 257</b>	<b>33 753</b>	<b>1 208</b>
<b>Razem (opracowania wtórne)</b>				
#12	<i>#6 AND #11</i>	<b>3 069</b>	<b>10 767</b>	<b>302</b>
#13	<i>#12*</i>	<b>796</b>	<b>391</b>	<b>68</b>
#14	<i>#13^</i>	<b>721</b>	<b>381</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie</b>				

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#15	#6 AND #11	3 069	10 767	302
#16	#15**	1 113	444	191
#17	#16^	1 030	435	-
<b>Komparator (adalimumab)</b>				
#18	Adalimumab <sup>1,2,3</sup>	4 588	18 436	954
#19	D2E7 antibody OR monoclonal antibody D2E7 <sup>1,3</sup> d2e7 AND antibody OR monoclonal AND antibody AND d2e7 <sup>2</sup>	4 597	45	15
#20	LU200134 <sup>1,2,3</sup>	4 588	0	0
#21	Humira OR trudexa <sup>1,2,3</sup>	4 604	2 404	55
#22	Abbott brand of adalimumab <sup>1,3</sup> abbott AND brand AND of AND adalimumab <sup>2</sup>	0	6	1
#23	<b>#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22</b>	<b>4 613</b>	<b>18 472</b>	<b>956</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: infliksymab vs adalimumab</b>				
#24	#11 AND #23	2 629	13 366	355
#25	#6 AND #24	703	4 332	94
#26	#25**	165	118	44
#27	#26^	154	116	-

\* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment;

\*\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials;

^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; ## Word variations have been searched.

W trakcie selekcji badań na podstawie abstraktów lub pełnych tekstów identyfikowano badania przydatne do przeprowadzenia porównania:

- infliksymab stosowany w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy),
- infliksymab stosowany w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem adalimumabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego,
- infliksymab stosowany w leczeniu podtrzymującym względem adalimumab stosowany w leczeniu podtrzymującym,
- infliksymab stosowany w leczeniu podtrzymującym względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne (przeglądy systematyczne, przeglądy systematyczne z metaanalizą, raporty HTA) dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych z randomizacją bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem, odnaleziono natomiast badania o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujące infliksymab względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu. W wyniku ponownego przeszukania baz danych zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące infliksymab względem placebo w analizowanym wskazaniu, jak również badania o niższej wiarygodności spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

### 14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 71. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania infliksymabu oraz komparatorów (adalimumab, placebo), w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2015 rok).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Infliximab</i>	164
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Infliximab</i>	5
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Infliximab AND Crohn's disease</i>	376
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Infliximab AND Crohn's disease</i>	122
Health Canada (HC)	#1	<i>Infliximab</i>	87
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Infliximab</i>	2
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Infliximab</i>	28
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Infliximab</i>	91
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Infliximab</i>	26
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Infliximab</i>	10
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Infliximab</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Infliximab</i>	3
Thompson Micromedex®	#1	<i>Infliximab</i>	0
Trip Database	#1	<i>Infliximab AND Crohn's disease</i>	465
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Infliksymab</i>	0
U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>Infliximab AND Crohn's disease</i>	117

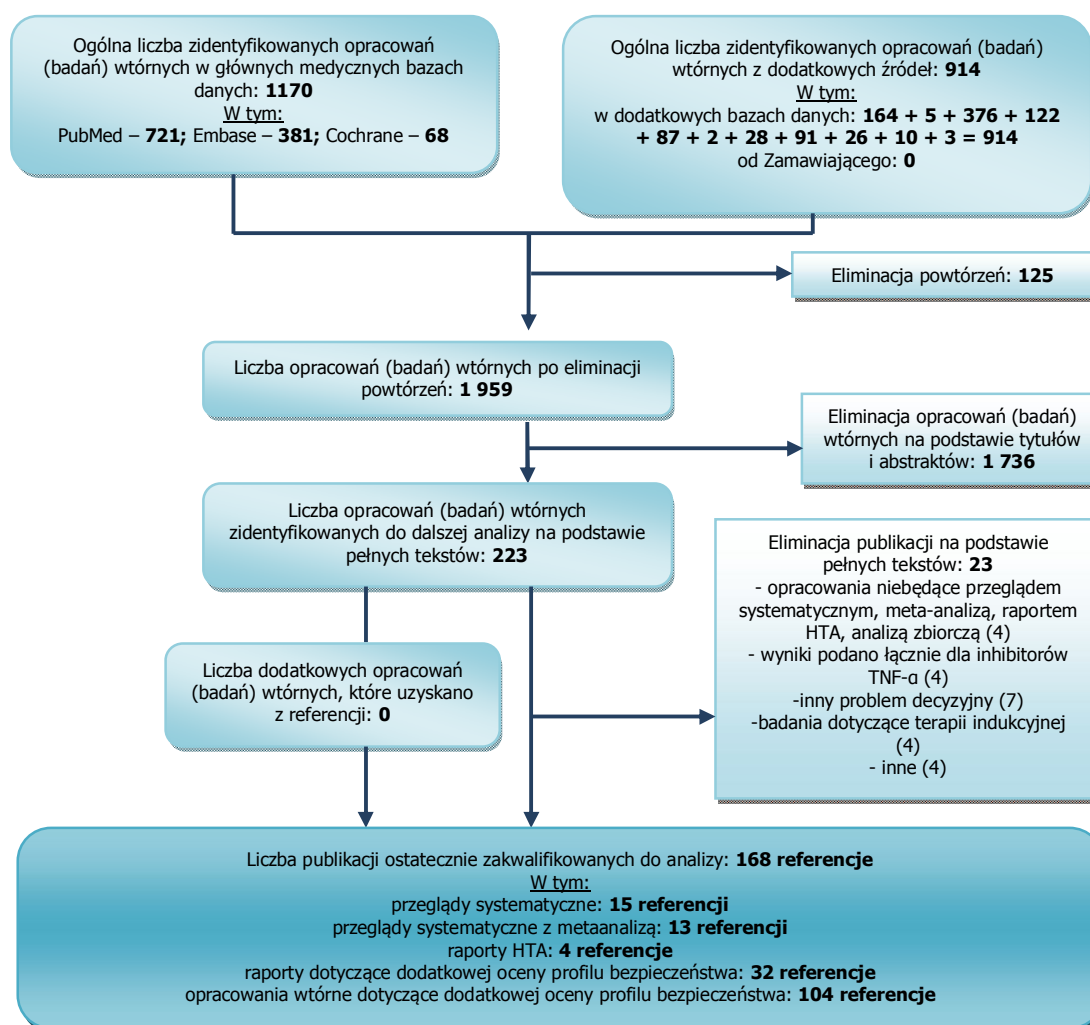
**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

### 14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań

klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

#### Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych



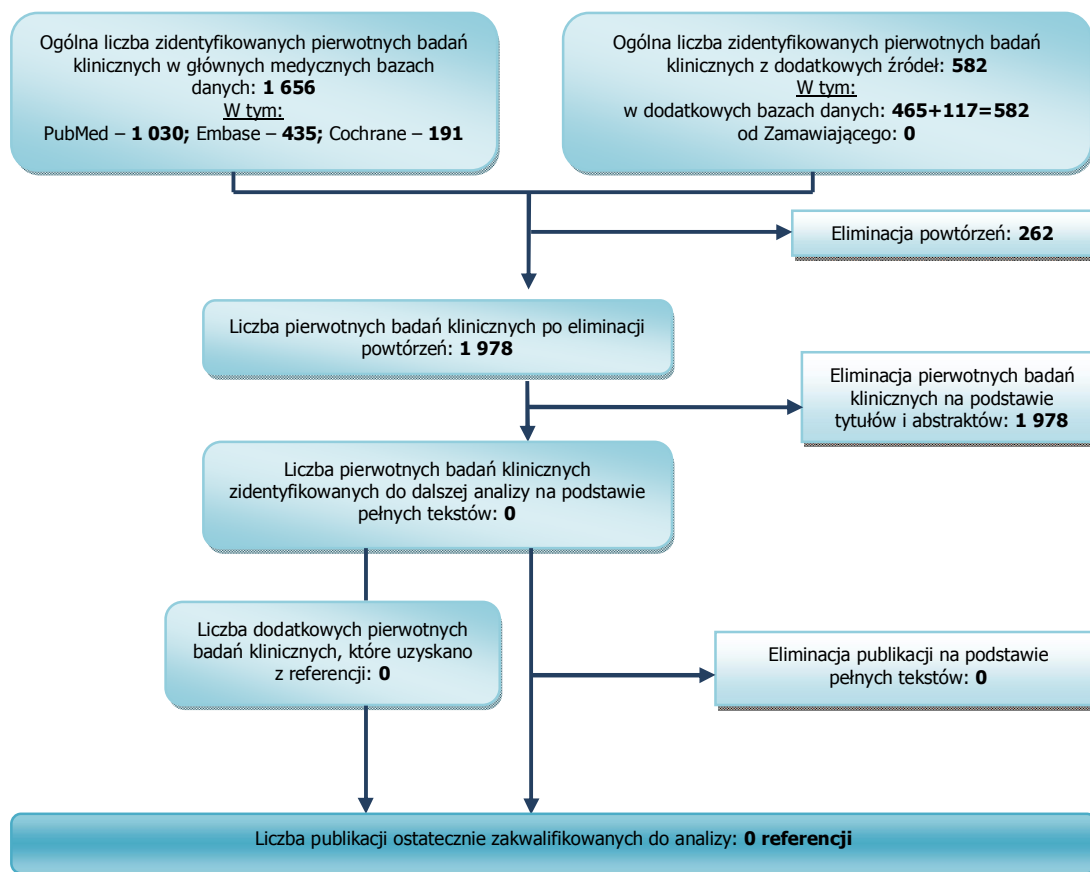
**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 32 opracowania (badania) wtórne:

- 15 przeglądów systematycznych [463]–[477],

- 13 przeglądów systematycznych z metaanalizą [478]–[490],
- 4 raporty HTA [491]–[494],
- 136 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [63], streszczenie EPAR [64], 17 raportów FDA [65]–[81], 4 raporty *Health Canada* [82]–[85], 6 raportów *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [86]–[91], 3 raporty *Uppsala Monitoring Centre* [92]–[94], 104 opracowania wtórne [359]–[462]).

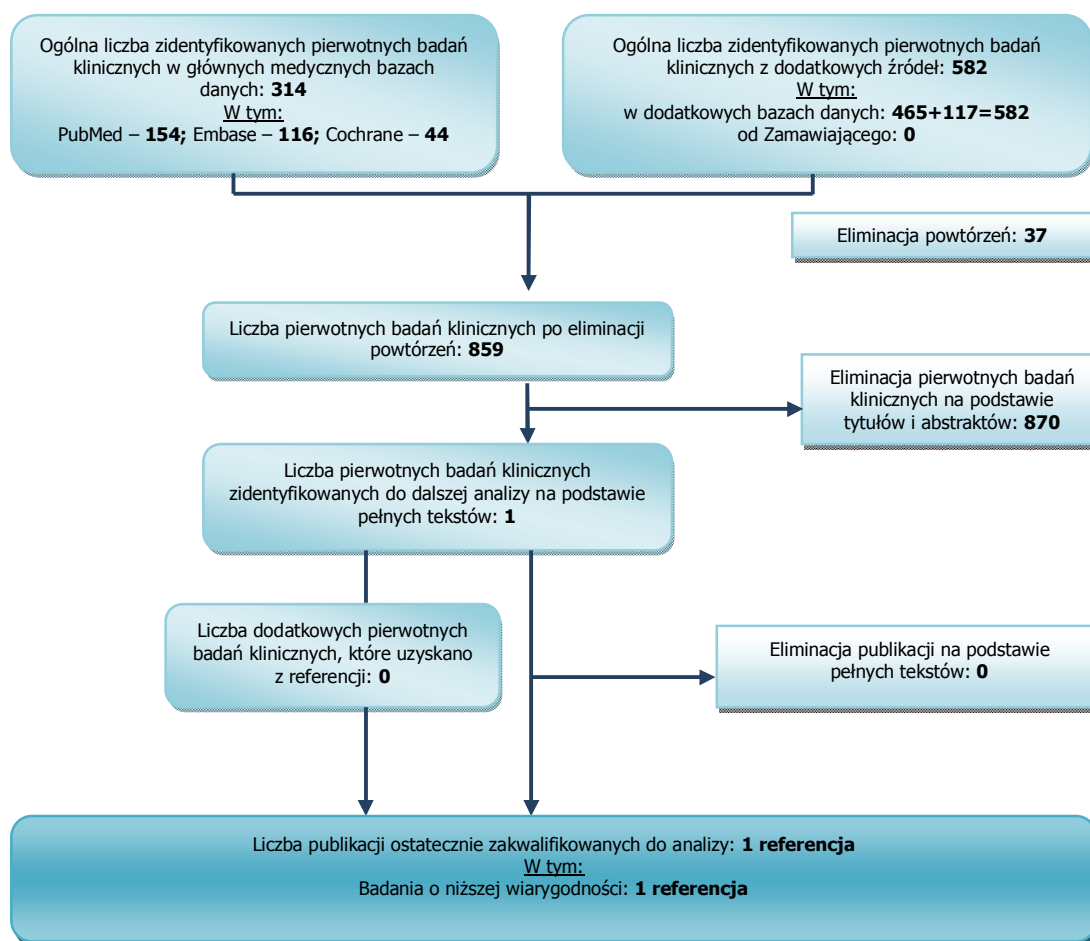
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących bezpośrednio stosowanie infliksymabu w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



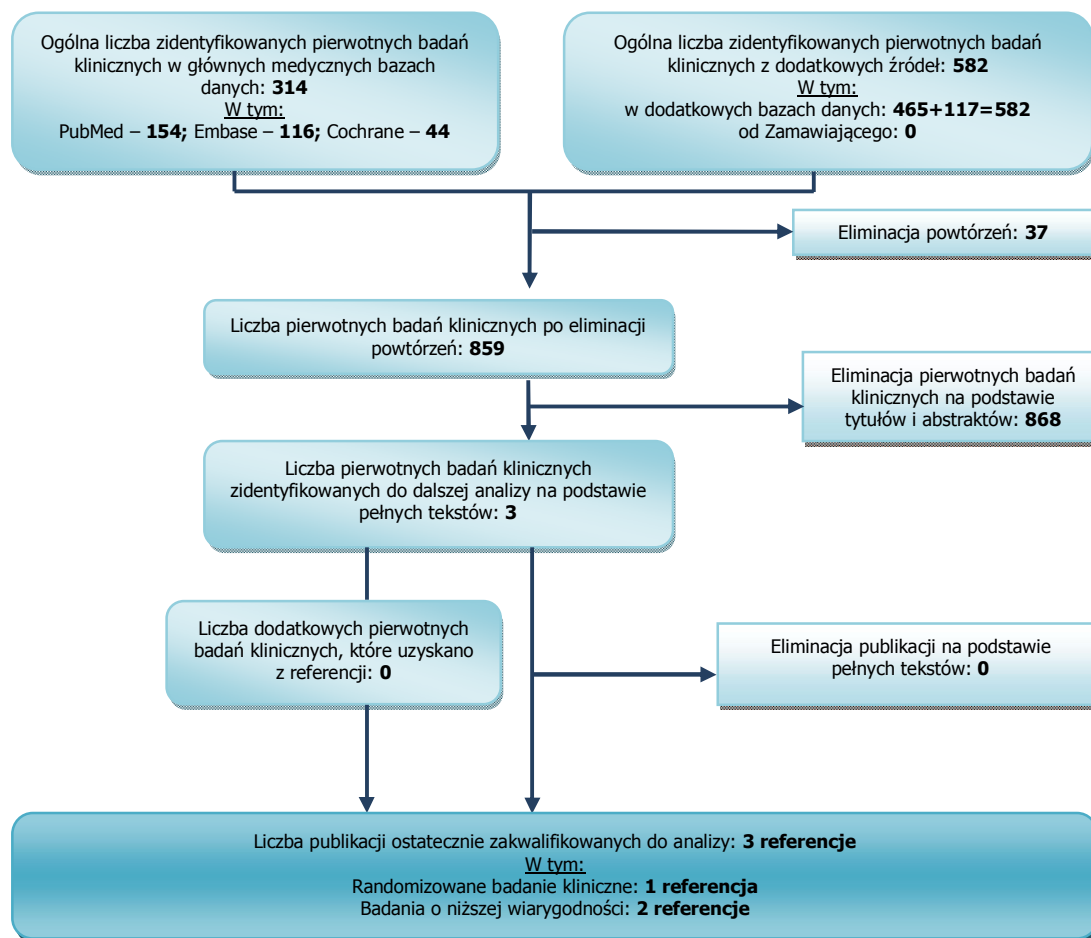
**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem adalimumabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne:

- 1 retrospektywne badanie z grupą kontrolną: [15].



- Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej

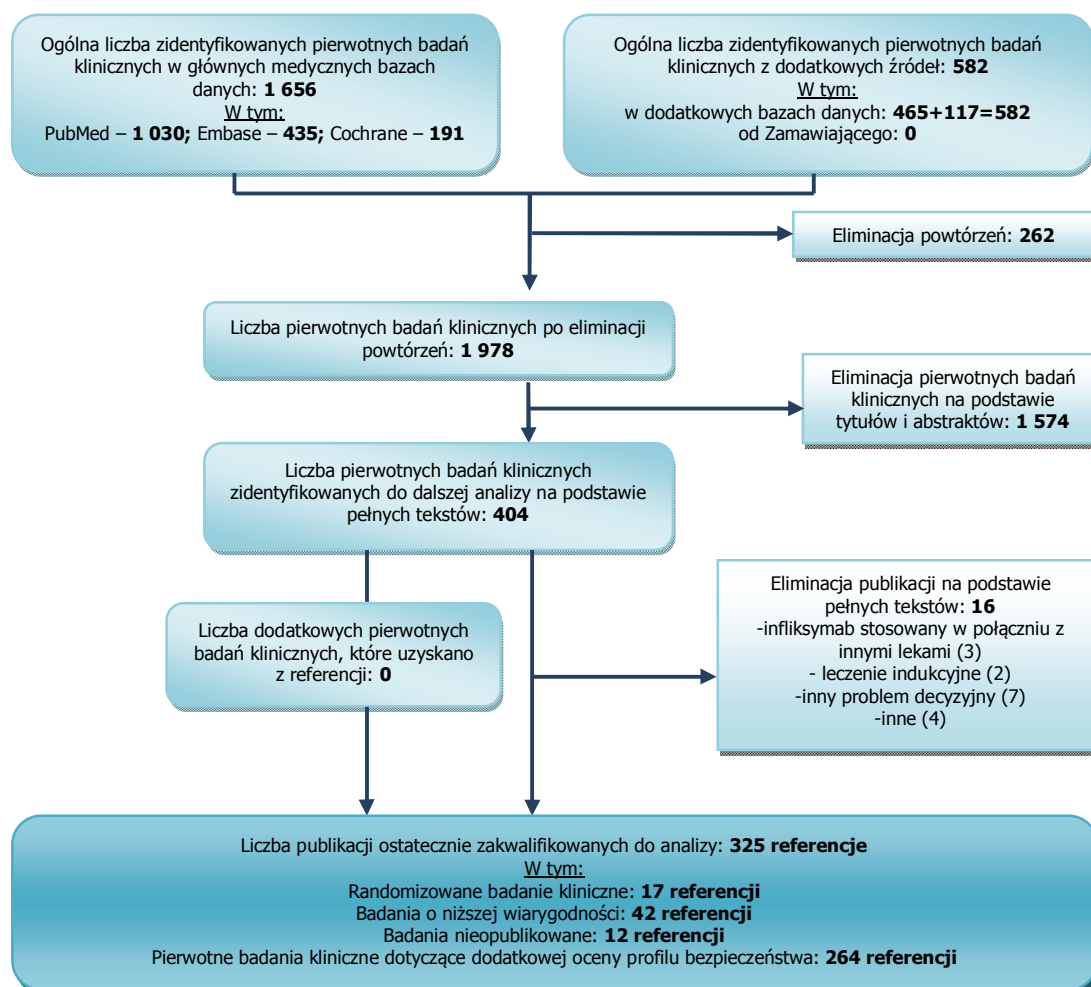


**Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu stosowanego w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) względem adalimumabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 3 pierwotne badania kliniczne:

- 1 randomizowane otwarte badanie pilotażowe [14],
- 2 badania o niższej wiarygodności (1 badanie prospektywne z grupą kontrolną [28]–abstrakt konferencyjny, 1 badanie retrospektywne z grupą kontrolną [16]).

**Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących infliksymbabu – szerokie wyszukiwanie**



**Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymbabu (szerokie wyszukiwanie) w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 62 pierwotnych badań klinicznych:

- 3 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do zasadniczej części analizy – opisane w 13 referencjach: (badanie o akronimie ACCENT I: [1]–[6], badanie o akronimie ACCENT II: [7]–[10], badanie Requeiro i wsp. [11]–[13]),
- 4 randomizowane badania kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy [17]–[20]
- 42 badania o niższej wiarygodności (6 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej [21]–[26], 1 badanie prospektywne z grupą kontrolną [27], 1 badanie pilotażowe [29], 6 badań

retrospektywnych z grupą kontrolną [30]–[35], 7 badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej [36]–[43], 4 badania kohortowe [44]–[47], 3 opisy przypadku [48]–[50],

- 12 badań nieopublikowanych [51]–[62],
- 264 pierwotnych badań klinicznych dotyczących dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: [95]–[358].

#### **14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ**

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których infliksymab podawano:
  - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
  - jako inną niż pierwsza linia leczenia,
  - w połączeniu z innymi lekami,
  - jako terapię indukcyjną,
  - w dawkach niezgodnych z zaleceniami zawartymi w programie lekowym [538],
- które dotyczyły badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 72. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Pierwotne badania kliniczne dotyczące innego problemu decyzyjnego	[498] Baert i wsp. 2010; [500] Sandborn i wsp. 2011; [501] Sandborn i wsp. 2011 (1); [502] Sandborn i wsp. 2012; [503] Sandborn i wsp. 2012 (1); [504] Sandborn i wsp. 2012 (2); [526] Sprakes i wsp. 2011;
Pierwotne badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną inhibitorów TNF- $\alpha$ względem placebo, w których wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich leków należących do tej grupy	[495] Amiot i wsp. 2014
Pierwotne badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu w połączeniu z innymi lekami lub równocześnie z zabiegiem operacyjnym	[496] Assche i wsp. 2008; [505] Lemann i wsp. 2006; [526] Gaertner i wsp. 2007;
Pierwotne badania kliniczne dotyczące tylko terapii indukcyjnej infliksymabem	[497] Baert i wsp. 2003; [521] Targan i wsp. 1997;
Pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu jako II linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia innym inhibitorem TNF- $\alpha$ )	[524] Brandse i wsp. 2014
Analiza post hoc badania pierwotnego, w którym infliksymab nie porównywano względem interwencji nie będących komparatorami w niniejszej analizie	[499] Colombel i wsp. 2015
Opracowanie (badanie) wtórne w których wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich inhibitorów TNF- $\alpha$	[506] Ali i wsp. 2004; [511] Ford i wsp. 2013; [520] Zhao i wsp. 2014; [532] Nguyen i wsp. 2014
Opracowanie (badanie) wtórne nie będące przeglądem systematycznym, metaanalizą, analizą zbiorczą, raportem HTA	[507] Caprilli i wsp. 2004; [528] Bellizzi i wsp. 2007; [529] Ben-Horin i wsp. 2011; [531] D'Inca i wsp. 2012
Opracowanie (badanie) wtórne dotyczące innego problemu decyzyjnego	[508] Danese i wsp. 2011; [510] De Cruz i wsp. 2012; [513] Gisbert i wsp. 2015 [515] Gordon i wsp. 2015; [518] Mardini i wsp. 2014; [518] Nanda i wsp. 2013; [519] Narula i wsp. 2013;
Opracowanie (badanie) wtórne przedstawiające efekty kliniczne leczenia indukcyjnego infliksymabem	[509] Dassopoulos i wsp. 2013; [523] Dayanand i wsp. 2014; [527] Akobeng i wsp. 2003; [533] Rahimi i wsp. 2007;
Opracowanie (badanie) wtórne dotyczące zastosowania infliksymabu jako drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia innym inhibitorem TNF- $\alpha$ )	[512] Gisbert i wsp. 2014; [514] Gisbert i wsp. 2015 (1)
Opracowanie (badanie) wtórne dotyczące porównania terapii kombinowanej infliksymabem względem monoterapii	[517] Lin i wsp. 2011
Badanie pierwotne dotyczące leczenia podtrzymującego infliksymabem w trakcie którego zastosowano dawkę niezgodną z zaleceniami zawartymi w programie lekowym.	[522] Rutgeerts i wsp. 1999
Opracowania (badania) wtórne dla których brak jest abstraktu i/lub dostępu do pełnego tekstu.	[530] Dao i wsp. 2012

### 14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) stosowanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Tabela 73. Charakterystyki Produktów Leczniczych: infliksymab (produkt leczniczy Remsima®), adalimumab (produkt leczniczy Humira®).**

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFa), kod ATC: L04AB02.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB04.
<b>Mechanizm działania</b>	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFa - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNFB).	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</u> 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. DMARDs-disease-modifying anti-rheumatic drugs), w tym metotreksatem.</li> <li>dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.</li> </ul> <p><u>Choroba Crohna u dorosłych</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby 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 Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</li> </ul> <p><u>Choroba Crohna u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od</p>	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca,</li> <li>leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.</li> </ul> <p>Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u> <u>Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u> Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Produktu Humira nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
	<p>6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, 2 lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p><u>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</u></p> <p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodzącego 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><u>Wrzodzące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u></p> <p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. 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><u>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych</u></p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 6 lat, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.</p> <p><u>Osiowa spondyloartropatia</u></p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</u></p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.</p> <p><u>Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK</u></p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u></p> <p>Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że produkt Humira zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p><u>Łuszczycyca</u></p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują.</p> <p><u>Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży</u></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
	<p><u>Łuszczyca</u></p> <p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyicy 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.</p>	<p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczyicy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.</p> <p><u>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</u></p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodzącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na 40 konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopuryne (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.</p>
<b>Populacja</b>	Dorośli/dzieci i młodzież	Dorośli/dzieci i młodzież
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)</b></p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</u></p> <p>3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Leczenie produktem leczniczym Remsima wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź</p>	<p><b>Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)</b></p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia produktem Humira można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
	<p>zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg, do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg, co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg, w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów, należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.</p> <p><u>Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji. U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub</li> <li>• ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie. Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.</li> </ul> <p><u>Postać czynna choroby Crohna z przetokami</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek, nie należy kontynuować leczenia infliksymabem. U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8</li> </ul>	<p>przeciwpalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami modyfikującymi przebieg choroby. W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.</p> <p><u>Przerwanie podawania leku</u> Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym lub jeśli wystąpi ciężkie zakażenie. Z dostępnych danych wynika, że wznowienie podawania produktu Humira, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej spowodowało taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa był podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczykowe zapalenie stawów</u> Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i dla pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.</p> <p><u>Łuszczyca</u> Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego</p>



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
	<p>tygodni,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni. Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku. 4 Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.</li> </ul> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.</p> <p><u>Łuszczycyca</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli</p>	<p>to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji. Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Humira, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Humira. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie. Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej. U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień. U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Zalecana dawka produktu Humira w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podać w czterech wstrzyknięciach w ciągu jednej doby lub w dwóch wstrzyknięciach na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. W okresie leczenia podtrzymującego, dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w danym kraju. U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości podawania dawki do 40 mg produktu Humira co tydzień. Dostępne dane wskazują, że</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
	<p>pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.</p> <p><u>Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)</u></p> <p>Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni. Ponowne podanie w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6 do 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8). Ponowne podanie w łuszczykowym zapaleniu stawów Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8). <u>Ponowne podanie w łuszczycy.</u> Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki infliksymabu po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia. Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych sugeruje większy odsetek reakcji na wlew, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach</u></p> <p>W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego. W tej sytuacji produkt leczniczy Remsima należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.</p>	<p>odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2 – 8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem Humira u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie czasu.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b></p> <p>Nie jest wymagana zmiana dawkowania.</p> <p><u>Niewydolność nerek i (lub) wątroby</u></p> <p>Nie badano stosowania produktu Humira w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 do 12 lat</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do 12 lat, wynosi 24 mg/m<sup>2</sup> pc., do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 2 do &lt; 4 lat) oraz do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 4 do 12 lat) podawanego co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała pacjenta. Dla pacjentów, którym należy podać mniej niż pełną dawkę 40 mg, produkt do stosowania u dzieci dostępny jest w fiolece 40 mg.</p> <p><u>Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 13 lat</u></p> <p>U pacjentów w wieku od 13 lat stosuje się dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień niezależnie od powierzchni ciała. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie. Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.</p> <p><u>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z zapaleniem</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
	<p><b>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</b></p> <p>Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Remsima w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki. W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Remsima u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i (lub) czynności wątroby</u> Produktu leczniczego Remsima nie badano w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p><u>Choroba Crohna (6 do 17 lat)</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia. Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci z chorobą Crohna w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.</p> <p><u>Wrzodzące zapalenie jelita grubego (6 do 17 lat)</u></p>	<p>stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, w wieku od 6 lat, wynosi 24 mg/m<sup>2</sup> pc. do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu podawanej co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała pacjenta. Produktu Humira nie badano u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych w wieku poniżej 6 lat.</p> <p><u>Łuszczycza zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży</u> Zalecana dawka produktu Humira wynosi 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym co tydzień (pierwsze dwie dawki), a następnie co drugi tydzień. Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie. Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem Humira, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia. Bezpieczeństwo stosowania produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy. Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu. Objętość wstrzykiwanej dawki ustala się w zależności od masy ciała pacjenta.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży</u> Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna &lt; 40 kg Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 40 mg w tygodniu 0, a następnie 20 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 80 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako dwa wstrzyknięcia w ciągu jednej doby) oraz 40 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, jeśli stosuje się wyższą dawkę indukcyjną. Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U niektórych pacjentów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 20 mg produktu Humira co tydzień.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
	<p>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.</p> <p><u>Łuszczyca</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycy. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia 6 stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i (lub) czynności wątroby</u></p> <p>Produktu leczniczego Remsima nie badano w tych grupach pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.</p>	<p><u>Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna <math>\geq</math> 40 kg</u></p> <p>Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, jeśli stosuje się wyższą dawkę indukcyjną. 44 Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U niektórych pacjentów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień. Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia. Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci</u></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Humira u dzieci w wieku od 4 do 17 lat. Brak dostępnych danych. Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u></p> <p>Stosowanie produktu Humira u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.</p>
<b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	Przezroczysty roztwór do wstrzykiwań
<b>Przeciwwskazania</b>	Pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne. Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remsima®) [63] Interwencja wnioskowana	Adalimumab (Humira®) [540] Komparator
<b>Działania niepożądane</b>	<p>W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu 14 do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.</p>	<p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu Humira. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczkę, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Celltrion Healthcare Hungary Kft. 1023 Budapest Árpád Fejedelem útja 26-28. Węgry	AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Wielka Brytania
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/13/853/001 EU/1/13/853/002 EU/1/13/853/003 EU/1/13/853/004 EU/1/13/853/005	EU/1/03/256/001
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	10 września 2013	8 września 2003/8 września 2008

#### 14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 74. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6]</b>	<p>Wieloośrodkowe (55 ośrodków kliniczne w Ameryce Północnej, Europie i Izraelu), randomizowane, podwójnie zamaskowane, typu IIA<sup>^</sup>, brak danych na temat typu badania <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>, autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem placebo.</p> <p>Czas badania: 26 luty 1999 – 24 styczeń 2000</p> <p>Sponsor: Centocor Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego Crohna trwającą co najmniej 3 lata, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: infliksymab dożylnie (5mg/kg) w tygodniu 0. (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), następnie placebo w tygodniu 2. i 6., oraz co 8 tygodni; N=110. Grupa badana II: infliksymab dożylnie (5 mg/kg) w tygodniu 0. (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), 2., 6. oraz co 8 tygodni; N=113. Grupa badana III: infliksymab dożylnie (5mg/kg) w tygodniu 0. (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), 2., 6., a następnie infliksymab dożylnie (10 mg/kg) co 8 tygodni; N=112.</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni od 14. do 46. tygodnia <u>Okres obserwacji:</u> <b>54 tygodnie</b> (13,5 miesiąca)</p>	<p>Grupa badana I: 38/110 (20%); Grupa badana II: 49/113 (26%); Grupa badana III: 37/112 (19%)</p>	<p>-odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po pierwszej infuzji infliksymabu (po 2 tygodniach) i uzyskali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni, -czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie u pacjentów którzy odpowiadali na leczenie w 2. tygodniu terapii (po jednej infuzji infliksymabu), -jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>, HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ (ang. <i>Inflammatory bowel-disease questionnaire</i>), -nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>Crohn's disease activity index</i>, CDAI), -odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie o co najmniej 70 punktów wskaźnika CDAI oraz zmniejszenie wskaźnika CDAI</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z chorobą Leśniowskiego Crohna, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci stosujący wcześniej infliksymab lub inne inhibitory TNF-α</p>

					<p>o co najmniej 25% względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-remisja choroby definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali wartość wskaźnika CDAI mniejszą niż 150 punktów w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,</li> <li>-odsetek pacjentów u których obserwowano gojenie się śluzówki,</li> <li>-liczba hospitalizacji z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje w obrębie brzucha,</li> <li>-dzienna dawka kortykosteroidów (mediana) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	
<p><b>Badanie o akronimie ACCENT II [7]-[10]</b></p>	<p>Wieloośrodkowe (45 ośrodków kliniczne w Ameryce Północnej, Europie i Izraelu), randomizowane, podwójnie zamaskowane, typu IIA<sup>^</sup>, brak danych na temat typu badania <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>, autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem placebo.</p> <p>Czas badania: 21 styczeń 2000 – 17 październik 2001.</p> <p>Sponsor: Centocor</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna z jedną lub kilkoma przetokami międzyjelitowymi (w tym przetoką około odbytniczą i przetokami jelitowo-skórnymi) występującymi co najmniej 3 miesiące,</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Grupa badana I: infliksymab dożylnie (5mg/kg) w tygodniu 0., 2. i 6., (pacjenci odpowiadający na leczenie w tygodniu 10. i 14.) następnie infliksymab (5mg/kg) w tygodniu 14., 22., 30., 38., 46; N=96.</p> <p>Grupa badana II: i infliksymab dożylnie (5mg/kg) w tygodniu 0., 2. i 6., (pacjenci odpowiadający na leczenie w tygodniu 10. i 14.) następnie placebo w tygodniu 14., 22., 30., 38., 46;; N=99.</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, a następnie w tygodniu 14., 22., 30., 38. i 46.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> <b>54 tygodnie</b> (13,5 miesiąca)</p>	<p>Łącznie 24 pacjentów (N=306)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie,</li> <li>- czas (mediana) od randomizacji (14 tydzień) do utraty odpowiedzi na leczenie,</li> <li>-liczba hospitalizacji z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie,</li> <li>-odsetek pacjentów, u których pojawili się ropnie w przetokach jelitowych podtrzymującej fazy badania,</li> <li>-czas do wystąpienia pierwszych ropni w przetokach jelitowych,</li> <li>-jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>, HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ (ang. <i>Inflammatory bowel-disease questionnaire</i>),</li> <li>-nasilenie choroby oceniane</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-dorośli pacjenci (wiek≥18 lat) z jedną lub kilkoma przetokami międzyjelitowymi (w tym przetoką około odbytniczą i przetokami jelitowo-skórnymi) występującymi co najmniej 3 miesiące,</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pacjenci u których występowały przewężenia jelit bądź ropnie w przypadku których wskazana mogła być interwencja chirurgiczna,</li> <li>- pacjenci przyjmujący wcześniej infliksymab.</li> </ul>

					<p>za pomocą wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>Crohn's disease activity index</i>, CDAI),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-czas trwania hospitalizacji (liczba dni),</li> <li>-liczba wszystkich przeprowadzonych operacji/zabiegów z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-liczba przeprowadzonych w szpitalu operacji/zabiegów z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-liczba poważnych operacji przeprowadzonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-odsetek kobiet u których obserwowano zamknięcie przetoki odbytniczopochwowej,</li> <li>-odsetek kobiet, u których obserwowano zamknięcie przetok jelitowych,</li> <li>-czas do zamknięcia przetoki odbytniczopochwowej,</li> <li>-profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	
<p><b>Regueiro i wsp. 2011; Regueiro i wsp. 2011; Regueiro i wsp. 2009 [11]–[13]</b></p>	<p>Jednoośrodkowe randomizowane, podwójnie zamaskowane, typu IIA<sup>^</sup>, brak danych na temat typu badania <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>, autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem placebo. Czas badania: 2005–2006. Sponsor: Centocor Badanie opublikowane.</p>	<p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wykonano resekcję jelita grubego z pierwotnym zespoleniem.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: infliksymab dożylnie (5 mg/kg), N=11; Grupa kontrolna: placebo; N=13</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>)</p>	<p>Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0. (2–4 tygodnie po operacji), 2., 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni przez rok. Okres obserwacji: <b>54 tygodnie</b> (13,5 miesiąca)</p>	<p>Brak danych</p>	<p>-nawrót choroby oceniany na podstawie badania endoskopowego za pomocą skali opracowanej przez Rutgeerts,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-odsetek pacjentów z nawrotem choroby w ciągu roku po operacji,</li> <li>-profil bezpieczeństwa</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wykonano resekcję jelita grubego z pierwotnym zespoleniem,</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>



	Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: wysoka.					
<b>Tursi i wsp. 2014 [14]</b>	Randomizowane, rospektywne, otwarte badanie pilotażowe, typu IIA <sup>^</sup> , brak danych na temat typu badania <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> , autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem adalimumabu. Czas badania: styczeń 2010–maj 2013. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2 Ocena w skali Grade: średnia.	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zabiegu resekcji jelita.  <u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, a następnie co 8 tygodni; N=10, <u>Grupa badana II:</u> adalimumab podawany podskórnym w pierwszej dawce 160 mg/kg w 0. tygodniu, druga dawka 80 mg/kg w 2. tygodniu, a następnie 40 mg/kg co dwa tygodnie; N=10.	Okres leczenia/okres obserwacji: 12 miesięcy	Brak danych	-nasilenie choroby oceniane za pomocą skali Rutgeerts'a podczas badania endoskopowego, -odsetek pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby definiowanym jako uzyskanie co najmniej 4,1 punktu w skali Geboes'a podczas badania histologicznego, -odsetek pacjentów z klinicznym nawrotem choroby.	<u>Kryteria włączenia:</u> -dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zabiegu resekcji jelita z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, <u>Kryteria wykluczenia:</u> -aktywna choba w rejonie okołodbytniczym, -obecność stomii, -występowanie działań niepożądanych w trakcie poprzedniej terapii infliksymabem lub adalimumabem, -wiek > 70 lat, -pacjenci z powikłaniami pooperacyjnymi, aktywnymi chorobami zakaźnymi, rakiem, niewydolnością nerek, serca lub wątroby, ostrym lub przewlekłym zapaleniem trzustki, ciężką leukopenią, -kobiety w ciąży.

<sup>^</sup> podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 75. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w zasadniczej części analizy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Tursi i wsp. 2014 [15]</b>	Wieloośrodkowe (7 ośrodków klinicznych we Włoszech) retrospektywne badanie kohortowe, przeprowadzone bez zamaskowania próby, typu IIIC <sup>^</sup> . Czas badania: brak danych Sponsor: brak danych Badanie opublikowane. Ocena w skali Grade: Niska.	Dorośli pacjenci ambulatoryjni z chorobą Leśniowskiego-Crohna.  <u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, a następnie co 8 tygodni; N=58, <u>Grupa badana II:</u> adalimumab podawany podskórnym w pierwszej dawce 160 mg/kg w 0. tygodniu, druga dawka 80 mg/kg w 2. tygodniu, a następnie 40 mg/kg co dwa tygodnie; N=67.	Okres leczenia/okres obserwacji: 36 miesięcy	Grupa badana I: 12/58 pacjentów (20,7%*) Grupa badana II: 16/67 pacjentów (23,9%*)	-nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika HBI (ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i> ), -remisja choroby definiowana jako uzyskanie HBI ≤ 5 punktów, -utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako wzrost HBI o co najmniej 5 punktów względem wyniku uzyskanego w czasie poprzedniego podania leku, -nasilenie choroby oceniane	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci ambulatoryjni z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczeni infliksymabem lub adalimumabem, nie stosujący wcześniej inhibitorów TNF- $\alpha$ , z poprawnymi zapisami wyników badań klinicznych, endoskopowych, histologicznych w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci stosujący wcześniej inhibitory TNF- $\alpha$ , -pacjenci u których równocześnie występowało CU lub niesklasyfikowane IBD.

					na podstawie badania endoskopowego, -nasilenie choroby oceniane na podstawie badania histologicznego, -profil bezpieczeństwa.	
<b>Osterman i wsp. 2014 [16]</b>	Jednoośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe, przeprowadzone bez zamaskowania próby, typu IIIC <sup>^</sup> . Czas badania: 2006–2010 Sponsor: brak danych Badanie opublikowane. Ocena w skali Grade: Niska.	Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Croha.  <u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> infliksymab w leczeniu podtrzymującym, brak danych w zakresie dawkowania i schematu podawania leku; N=1445, <u>Grupa badana II:</u> adalimumab w leczeniu podtrzymującym, brak danych w zakresie dawkowania i schematu podawania leku; N=865.	Okres leczenia/okres obserwacji: brak danych	Brak danych	-konieczność hospitalizacji, -konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego.	<u>Kryteria włączenia:</u> -dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna stosujący po raz pierwszy leczenie infliksymabem lub adalimumabem, <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci hospitalizowani z powodu IBD w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ , -pacjenci w wieku powyżej 85 lat, -pacjenci z innymi chorobami towarzyszącymi, w leczeniu których stosowane są inhibitory TNF- $\alpha$ ,

<sup>^</sup> podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do badania ACCENT I [1]–[6].

Cecha		Badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6]		
		Placebo w trakcie leczenia podtrzymującego N= 188	Infliksymab 5 mg/kg w trakcie leczenia podtrzymującego N= 192	Infliksymab 10 mg/kg w trakcie leczenia podtrzymującego N= 193
<b>Kobiety; n (%)</b>		106 (56%)	112 (58%)	116 (60%)
<b>Rasa; n (%)</b>	<b>Biała</b>	180 (96%)	185 (96%)	184 (95%)
	<b>Czarna</b>	4 (2%)	3 (2%)	5 (3%)
	<b>Inna</b>	4 (2%)	4 (2%)	4 (2%)
<b>Wiek; mediana</b>		36	35	35
<b>Czas trwania choroby; mediana [lata]</b>		7,5	7,5	8,7
<b>Wskaźnik CDAI; mediana</b>		292	303	297
<b>Pacjenci stosujący równocześnie inne leki; n (%)</b>	<b>5-aminosalicylany</b>	82 (44%)	103 (54%)	103 (53%)
	<b>6-MP/azatiopryna</b>	60 (32%)	40 (21%)	45 (23%)
	<b>Metotrekstat</b>	5 (3%)	11 (6%)	7 (4%)
<b>Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy; n (%)</b>		96 (51%)	97 (51%)	99 (51%)
<b>Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy &gt;20 mg/dzień; n (%)</b>		32 (17%)	27 (14%)	34 (18%)
<b>Ekspozycja na infliksymab; średnia liczna infuzji; [mediana ekspozycji (mg/kg)]</b>		2,2 [9,7]	6,7 [40,0]	6,8 [64,9]

Produkt leczniczy Remsima® (infiksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<b>Całkowita liczba infuzji infliksymabu łącznie dla wszystkich pacjentów</b>	405	1287	1319	
<b>Infuzje infliksymabu w trakcie których doszło do wystąpienia reakcji na wlew</b>	27 (7%)	94 (7%)	65 (5%)	
<b>Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po leczeniu infliksymabem; n (%)</b>	<b>Reakcje na wlew</b>	24 (13%)	62 (32%)	47 (24%)
	<b>Poważne reakcje na wlew</b>	1 (0,5%)	4 (2%)	1 (0,5%)
	<b>Reakcje na wlew skutkujące przerwaniem leczenia</b>	0 (0%)	12 (6%)	4 (2%)
	<b>Reakcje przypominające chorobę posurowiczą</b>	2 (1%)	5 (3%)	6 (3%)
<b>Pacjenci, którzy musieli przejść do leczenia epizodycznego</b>	92 (49%)	58 (30%)	51 (26%)	
<b>Ekspozycja na infliksymab w trakcie leczenia epizodycznego; średnia liczna infuzji [mediana ekspozycji (mg/kg)]</b>	2,2 [10]	1,8 [14,8]	1,9 [15,0]	
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do badania ACCENT II [7]–[10].

Cecha	Badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10]			
	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie i otrzymywali placebo w trakcie leczenia podtrzymującego; N=99	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie i otrzymywali infliksymab w trakcie leczenia podtrzymującego; N=96	Pacjenci którzy nie odpowiedzieli na leczenie; N=87	
<b>Mężczyźni; n (%)</b>	48 (48%)	53 (55%)	43 (49%)	
<b>Wiek; mediana</b>	36	37	40	
<b>Czas trwania choroby; mediana [lata]</b>	12,3	10,5	11,7	
<b>Obszar jelita zajęty przez chorobę; n (%)</b>	<b>Jelito kręte</b>	16 (16%)	18 (19%)	14 (16%)
	<b>Okreśnica</b>	30 (30%)	34 (35%)	28 (32%)
	<b>Jelito kręte i okreśnica</b>	53 (54%)	44 (46%)	45 (52%)
<b>Przeprowadzona resekcja odcinka jelita</b>	54 (55%)	55 (57%)	47 (54%)	
<b>Wskaźnik CDAI; n (%)</b>	<b>≥150</b>	57 (59%)	57 (59%)	56 (64%)
	<b>≥220</b>	31 (32%)	33 (34%)	30 (34%)
<b>Wartość IBDQ; mediana</b>	168	155	161	
<b>Poziom białka CRP; mediana [mg/dl]</b>	0,7	0,6	0,9	
<b>Pacjenci stosujący równocześnie inne leki; n (%)</b>	<b>5-aminosalicylany</b>	49 (49%)	41 (43%)	42 (48%)
	<b>6-MP/azatiopryna</b>	35 (35%)	29 (30%)	28 (32%)
	<b>Metotrekstat</b>	2 (2%)	1 (1%)	2 (2%)
	<b>Antybiotyki</b>	26 (26%)	28 (29%)	29 (33%)

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<b>Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy; n (%)</b>		30 (30%)	25 (26%)	26 (30%)
<b>Pacjenci stosujący równocześnie kortykosteroidy &gt;20 mg/dzień; n (%)</b>		8 (8%)	8 (8%)	7 (8%)
<b>Wcześniejsze leczenie; n (%)</b>	<b>Antybiotyki</b>	92 (93%)	92 (96%)	80 (92%)
	<b>6-MP/azatiopryna</b>	63 (64%)	69 (72%)	53 (61%)
	<b>Cyklosporyna lub tacrolimus</b>	7 (7%)	3 (3%)	7 (8%)
	<b>Metotreksat</b>	8 (8%)	5 (5%)	11 (13%)
<b>Lokalizacja przetok; n (%)</b>	<b>Odbytnicze</b>	86 (87%)	89 (93%)	71 (82%)
	<b>Brzucha</b>	15 (15%)	7 (7%)	17 (20%)
	<b>Odbytniczo-pochwowe</b>	6 (6%)	10 (10%)	9 (10%)
<b>Historia palenia; n (%)</b>	<b>Niepalący</b>	41 (41%)	34 (35%)	32 (37%)
	<b>Byli palacze</b>	20 (20%)	19 (20%)	20 (34%)
	<b>Palący</b>	38 (38%)	43 (45%)	25 (29%)
<b>KOMENTARZ</b>		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania Requeiro i wsp. [11]–[13].

Cecha	Badanie Requeiro i wsp. [11]–[13]		
	Infliksymab N=11	Placebo N=13	
<b>Kobiety; n (%)</b>	5 (45,5%)	3 (23,1%)	
<b>Wiek ≥40 lat; n (%)</b>	6 (54,5%)	5 (38,5%)	
<b>Wiek; mediana [lata]</b>	43	32	
<b>Aktywnie palący, n (%)</b>	5 (45,5%)	1 (7,7%)	
<b>Czas trwania choroby &gt;10 lat, n (%)</b>	7 (63,6%)	5 (38,5%)	
<b>Obszar jelita zajęty przez chorobę przed operacją; n (%)</b>	<b>Jelito kręte</b>	2 (18,2%)	3 (23,1%)
	<b>Jelito kręte i okrężnica</b>	9 (81,8%)	10 (76,9%)
<b>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego–Crohna charakteryzującą się zwężeniami jelita, n (%)</b>	0 (0,0%)	2 (15,4%)	
<b>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego–Crohna charakteryzującą się występowaniem przetok, n (%)</b>	11 (100,0%)	11 (84,6%)	
<b>Pacjenci stosujący wcześniej infliksymab, n (%)</b>	3 (30,0%)	5 (38,5%)	
<b>Pacjenci po resekcji jelita, n (%)</b>	<b>Po 1 resekcji</b>	7 (63,6%)	9 (69,2%)
	<b>Po 2 resekcjach</b>	3 (27,3%)	3 (23,1%)
	<b>Po 3 resekcjach</b>	1 (9,1%)	1 (7,7%)
<b>Pacjenci stosujący równocześnie immunomodulatory; n (%)</b>	4 (36,4%)	7 (53,8%)	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymb, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<b>Pacjenci stosujący równocześnie mesalaminę; n (%)</b>	1 (9,1%)	4 (30,8%)
<b>Pacjenci ze wskaźnikiem CDAI&gt;200; n (%)</b>	6 (54,5%)	4 (30,8%)
<b>Czas trwania choroby, mediana [lata]</b>	13	9
<b>Poziom białka CRP; mediana</b>	0,5	0,1
<b>CDAI; mediana</b>	202	112
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

**Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tursi i wsp. 2014 [14].**

Cecha	Badanie Tursi i wsp. 2014 [14]	
	Infliksymb N=10	Adalimumab N=10
<b>Mężczyźni; n (%)</b>	5 (50,0%)	4 (40,0%)
<b>Wiek&lt;30 lat; n (%)</b>	3 (30,0%)	2 (20,0%)
<b>Wiek; mediana (zakres) [lata]</b>	30,5 (20; 33)	34,5 (22; 39)
<b>Czas trwania choroby, mediana (zakres) [miesiące]</b>	48 (6; 130)	48 (6; 144)
<b>Czas trwania choroby&gt;5 lat, n (%)</b>	3 (30,0%)	4 (40,0%)
<b>Palacze, n (%)</b>	3 (30,0%)	2 (20,0%)
<b>Pacjenci spokrewnieni</b>	1 (10,0%)	2 (20,0%)
<b>Pacjenci stosujący równocześnie mesalaminę; n (%)</b>	5 (50,0%)	5 (50,0%)
<b>Pacjenci stosujący wcześniej azatioprynę; n (%)</b>	2 (20,0%)	3 (30,0%)
<b>Pacjenci stosujący wcześniej infliksymb; n (%)</b>	5 (50,0%)	4 (40,0%)
<b>Pacjenci z towarzyszącymi chorobami jelitowymi, n (%)</b>	2 (20,0%)	1 (10,0%)
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

**Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania Tursi i wsp. 2014 [15].**

Cecha	Badanie Tursi i wsp. 2014 [15]	
	Infliksymb N=58	Adalimumab N=67
<b>Mężczyźni; n (%)</b>	26 (44,8%)	37 (55,2%)
<b>Wiek; mediana (zakres) [lata]</b>	32,7 (20; 67)	38,5 (19; 67)
<b>Wiek&gt;40 lat; n (%)</b>	15 (25,9%)	11 (16,4%)
<b>Czas trwania choroby, mediana (zakres) [miesiące]</b>	48 (6; 120)	48 (6; 144)
<b>Czas trwania choroby&gt;5 lat, n (%)</b>	18 (31,0%)	15 (22,4%)
<b>Wcześniejsza operacja, n (%)</b>	9 (15,5%)	8 (11,9%)

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<b>Palacze, n (%)</b>		7 (12,1%)	6 (8,9%)
<b>Pacjenci spokrewnieni</b>		1 (1,7%)	5 (7,5%)
<b>Pacjenci stosujący równocześnie mesalaminę; n (%)</b>		50 (86,2%)	53 (79,1%)
<b>Pacjenci stosujący równocześnie steroidy; n (%)</b>		24 (41,4%)	35 (52,2%)
<b>Pacjenci stosujący równocześnie azatioprynę; n (%)</b>		20 (34,5%)	28 (41,1%)
<b>Lokalizacja choroby, n (%)</b>	<b>Górny odcinek jelita</b>	3 (5,2%)	2 (2,9%)
	<b>Jelito kręte</b>	14 (24,1%)	18 (26,9%)
	<b>Jelito kręte i okrężnica</b>	27 (46,6%)	28 (41,8%)
	<b>Okrężnica</b>	14 (24,1%)	19 (28,4%)
<b>Pacjenci z chorobami odbytu, n (%)</b>		8 (13,8%)	11 (16,4%)
<b>Pacjenci z chorobami pozajelitowymi, n (%)</b>		15 (25,9%)	19 (28,3%)
<b>Typ CD, n (%)</b>	<b>Zapalny</b>	38 (65,5%)	43 (64,2%)
	<b>Bliznowaciejący</b>	11 (18,9%)	13 (19,4%)
	<b>Przetokowy</b>	9 (15,5%)	11 (16,4%)
<b>Wskaźnik Harvey–Bradshaw, mediana (zakres)</b>		9 (8; 16)	10 (9; 16)
<b>Wskaźnik Harvey–Bradshaw &gt;14; n (%)</b>		13 (22,4%)	16 (23,9%)
<b>Wskazanie do stosowania inhibitorów TNF-α; n (%)</b>	<b>Oprona forma CD</b>	38 (65,5%)	44 (65,7%)
	<b>Choroby odbytu</b>	8 (13,8%)	11 (16,4%)
	<b>Nawrót choroby po operacji</b>	9 (15,5%)	8 (11,9%)
	<b>Piodermia zgorzelinowa</b>	3 (5,2%)	2 (2,9%)
	<b>Rumień guzowaty</b>	0 (0,0%)	2 (2,9%)
<b>KOMENTARZ</b>		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania Osterman i wsp. 2014 [16].

Cecha		Badanie Osterman i wsp. 2014 [16]	
		Infliksymab N=1445	Adalimumab N=865
<b>Wiek, n (%)</b>	<b>20–29</b>	71 (4,9%)	64 (7,4%)
	<b>30–39</b>	187 (12,9%)	168 (19,4%)
	<b>40–49</b>	218 (15,1%)	214 (24,7%)
	<b>50–59</b>	229 (15,8%)	140 (16,2%)
	<b>60–69 z niepełnosprawnością</b>	144 (10,0%)	78 (9,0%)
	<b>60–69 bez niepełnosprawności</b>	247 (17,1%)	81 (9,4%)
	<b>≥70 z niepełnosprawnością</b>	27 (1,9%)	14 (1,6%)

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymb, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	<b>≥70 bez niepełnosprawności</b>	322 (23,3%)	106 (12,3%)
<b>Kobiety, n (%)</b>		892 (61,7%)	558 (64,5%)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	1255 (86,9%)	745 (86,1%)
	<b>Czarna</b>	141 (9,8%)	90 (10,4%)
	<b>Inna</b>	49 (3,4%)	30 (3,5%)
<b>Pacjenci kwalifikujący się do opieki medycznej, n (%)</b>		639 (44,2%)	532 (61,5%)
<b>Pacjenci wymagający opieki pielęgniarstwa, n (%)</b>		56 (3,9%)	32 (3,7%)
<b>Wizyty na oddziale ratunkowym, n (%)</b>		170 (11,8%)	96 (11,1%)
<b>Resekcja jelita, n (%)</b>		12 (0,8%)	4 (0,5%)
<b>Choroba okołodbytnicza, n (%)</b>		184 (12,7%)	101 (11,7%)
<b>Tomografia komputerowa, n (%)</b>		326 (22,6%)	180 (20,8%)
<b>Rezonans magnetyczny, n (%)</b>		21 (1,5%)	15 (1,7%)
<b>Kolonoskopia lub sigmoidoskopia, n (%)</b>		490 (33,9%)	236 (27,3%)
<b>Endoskopia górnego odcinka jelita, n (%)</b>		134 (9,3%)	89 (10,3%)
<b>Endoskopia dylatacyjna, n (%)</b>		10 (0,7%)	10 (1,2%)
<b>Testy obserwacyjne jelita cienkiego, n (%)</b>		142 (9,8%)	64 (7,4%)
<b>Niedrożność jelita cienkiego, n (%)</b>		79 (5,5%)	41 (4,7%)
<b>Narkotyki, n (%)</b>		609 (42,1%)	478 (55,3%)
<b>Steroidy doustne, n (%)</b>	<b>0</b>	759 (52,5%)	457 (52,8%)
	<b>Nowe steroidy na 28 dni przed</b>	126 (8,7%)	76 (8,8%)
	<b>Steroidy na 90 dni przed</b>	560 (38,8%)	332 (38,4%)
<b>Doustna mesalamina, n (%)</b>		471 (32,6%)	261 (30,2%)
<b>Doodbytnicza mesalamina, n (%)</b>		51 (3,5%)	23 (2,7%)
<b>Dodobyttnicze stroidy, n (%)</b>		39 (2,7%)	17 (2,0%)
<b>Tioputyliny lub metotrekstat, n (%)</b>	<b>0</b>	948 (65,6%)	563 (65,1%)
	<b>Noa terapia kombinowana</b>	51 (3,5%)	29 (3,4%)
	<b>Tiopuryny lub metotrekstat wcześniejsze stosowanie</b>	446 (30,9%)	273 (31,6%)
<b>Liczba przyjmowanych leków nie związanych CD; n (%)</b>	<b>0</b>	275 (19,0%)	160 (18,5%)
	<b>1</b>	334 (23,1%)	183 (21,2%)
	<b>2</b>	296 (20,5%)	183 (21,2%)
	<b>3</b>	211 (14,6%)	133 (15,4%)
	<b>≥4</b>	329 (22,8%)	206 (23,8%)
<b>KOMENTARZ</b>		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

## 14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY

**Tabela 82. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Infliksymab vs placebo</b>						
<p><b>Hanauer i wsp. 2002;</b>  <b>Hanauer i wsp. 2004;</b>  <b>Rutgeerts i wsp. 2004;</b>  <b>Geboes i wsp. 2005;</b>  <b>Feagan i wsp. 2003;</b>  <b>Lichtenstein i wsp. 2004</b>  <b>[1]–[6]</b>  <b>(ACCENT 1)</b></p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, podtyp IIA, brak informacji w zakresie typu badania <i>superiority/ non-inferiority</i>, autorzy analizy założyli, że badani było typu <i>superiority</i> (względem placebo w terapii podtrzymującej).</p>	<p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna trwającą co najmniej 3 lata, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów.</p> <p>Grupa badana I: infliksymab dożylnie (5mg/kg) w tygodniu 0. (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), następnie placebo w tygodniu 2. i 6., oraz co 8 tygodni; N=110.</p> <p>Grupa badana II: infliksymab dożylnie (5 mg/kg) w tygodniu 0. (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), 2., 6. oraz co 8 tygodni; N=113.</p> <p>Grupa badana III: infliksymab dożylnie (5mg/kg) w tygodniu 0. (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie), 2., 6., a następnie infliksymab dożylnie (10 mg/kg) co 8 tygodni; N=112.</p>	<p>Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni od 14. do 46. tygodnia</p> <p>Okres obserwacji: <b>54 tygodnie</b> (13,5 miesiąca)</p>	<p>Grupa badana I: 38/110 (20%);                      Grupa badana II: 49/113 (26%);                      Grupa badana III: 37/112 (19%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po pierwszej infuzji infliksymabu (po 2 tygodniach) i uzyskali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni,</li> <li>-czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie u pacjentów którzy odpowiadali na leczenie w 2. tygodniu terapii (po jednej infuzji infliksymabu),</li> <li>-jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life, HRQoL</i>) oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ (ang. <i>Inflammatory bowel-disease questionnaire</i>),</li> <li>-nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>Crohn's disease activity index, CDAI</i>),</li> <li>-odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie o co najmniej 70 punktów wskaźnika CDAI oraz zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 25% względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,</li> <li>-remisja choroby definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali wartość wskaźnika CDAI mniejszą niż 150 punktów w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie,</li> <li>-odsetek pacjentów u których obserwowano gojenie się śluzówki,</li> <li>-liczba hospitalizacji z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje w obrębie brzucha,</li> <li>-dzienna dawka kortykosteroidów (mediana) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie,</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>                      -pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>                      - pacjenci stosujący wcześniej infliksymab lub inne inhibitory TNF-α</p>



<p><b>Sands i wsp. 2004; Sands i wsp. 2004; Sands i wsp. 2006; Lichtenstein i wsp. 2005 [7]–[10] (ACCENT II)</b></p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, III fazy, podtyp IIA, brak informacji w zakresie typu badania <i>superiority/ non-inferiority</i>, autorzy analizy założyli, że badani było typu <i>superiority</i> (względem placebo w terapii podtrzymującej).</p>	<p>Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna z jedną lub kilkoma przetokami międzyjelitowymi (w tym przetoką około odbytniczą i przetokami jelitowo-skórnymi) występującymi co najmniej 3 miesiące,</p> <p>Grupa badana I: infliksymab dożylnie (5mg/kg) w tygodniu 0., 2. i 6., (pacjenci odpowiadający na leczenie w tygodniu 10. i 14.) następnie infliksymab (5mg/kg) w tygodniu 14., 22., 30., 38., 46; N=96.</p> <p>Grupa badana II: i infliksymab dożylnie (5mg/kg) w tygodniu 0., 2. i 6., (pacjenci odpowiadający na leczenie w tygodniu 10. i 14.) następnie placebo w tygodniu 14., 22., 30., 38., 46;; N=99.</p>	<p>Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, a następnie w tygodniu 14., 22., 30., 38. i 46. Okres obserwacji: <b>54 tygodnie</b> (13,5 miesiąca)</p>	<p>Łącznie 24 pacjentów (N=306)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie,</li> <li>- czas (mediana) od randomizacji (14 tydzień) do utraty odpowiedzi na leczenie,</li> <li>-liczba hospitalizacji z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie,</li> <li>-odsetek pacjentów, u których pojawili się ropnie w przetokach jelitowych podtrzymującej fazy badania,</li> <li>-czas do wystąpienia pierwszych ropni w przetokach jelitowych,</li> <li>-jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>, HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ (ang. <i>Inflammatory bowel-disease questionnaire</i>),</li> <li>-nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>Crohn's disease activity index</i>, CDAI),</li> <li>-odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-czas trwania hospitalizacji (liczba dni),</li> <li>-liczba wszystkich przeprowadzonych operacji/zabiegów z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-liczba przeprowadzonych w szpitalu operacji/zabiegów z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-liczba poważnych operacji przeprowadzonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>-odsetek kobiet u których obserwowano zamknięcie przetoki odbytniczo-pochwowej,</li> <li>-odsetek kobiet, u których obserwowano zamknięcie przetok jelitowych,</li> <li>-czas do zamknięcia przetoki odbytniczo-pochwowej,</li> <li>-profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-dorośli pacjenci (wiek≥18 lat) z jedną lub kilkoma przetokami międzyjelitowymi (w tym przetoką około odbytniczą i przetokami jelitowo-skórnymi) występującymi co najmniej 3 miesiące,</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pacjenci u których występowały przewężenia jelit bądź ropnie w przypadku których wskazana mogła być interwencja chirurgiczna,</li> <li>- pacjenci przyjmujący wcześniej infliksymab.</li> </ul>
<p><b>Regueiro i wsp. 2011; Regueiro i wsp. 2011; Regueiro i wsp. 2009 [11]–[13]</b></p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, podtyp IIA, brak informacji w zakresie typu badania <i>superiority/ non-inferiority</i>, autorzy analizy założyli, że badani było typu <i>superiority</i> (względem placebo w terapii podtrzymującej).</p>	<p>Grupa badana: infliksymab dożylnie (5 mg/kg), N=11; Grupa kontrolna: placebo; N=13</p>	<p>Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0. (2–4 tygodnie po operacji), 2., 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni przez rok. Okres obserwacji: <b>54 tygodnie</b> (13,5 miesiąca)</p>	<p>Brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-nawrót choroby oceniany na podstawie badania endoskopowego za pomocą skali opracowanej przez Rutgeerts,</li> <li>-odsetek pacjentów z nawrotem choroby w ciągu roku po operacji,</li> <li>-profil bezpieczeństwa</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wykonano resekcję jelita grubego z pierwotnym zespoleniem,</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak danych.</li> </ul>
<p><b>KOMENTARZ</b></p>						

**Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami w zakresie:**

- **analizowanej populacji** (pacjenci z chorobą Leśniowskiego Crohna, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów w badaniu ACCENT I [1]–[6]; pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna z jedną lub kilkoma przetokami międzyjelitowymi w badaniu ACCENT II [7]–[10]; pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wykonano resekcję jelita grubego z pierwotnym zespoleniem w badaniu [11]–[13]);
- **schematu zastosowanego leczenia** (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni od 14. do 46. tygodnia, do analizy włączono pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po pierwszej infuzji ifliksymbabu w 0. tygodniu w badaniu ACCENT I [1]–[6]; infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, a następnie w tygodniu 14., 22., 30., 38. i 46. do analizy włączono pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w tygodniu 10. i 14. w badaniu ACCENT II [7]–[10]; infuzje w 0. (2–4 tygodnie po operacji), 2., 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni przez rok w badaniu [11]–[13]);
- **braku wspólnych głównych punktów końcowych** (pomimo, że w badaniach ACCENT I oraz ACCENT II zidentyfikowano niektóre wspólne drugorzędowe punkty końcowe, Autorzy analizy nie zdecydowali się na przeprowadzenia agregacji danych ze względu na różnice w analizowanej populacji i schemacie zastosowanego leczenia).

**Podsumowując,** przeprowadzenie agregacji danych ww. badań jest przeciwwskazane.

## 14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*) odnaleziono łącznie 12 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania infliksymbabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Remsima® stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 83. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymbabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [51]–[62]**

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[51]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01190839. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing REMICADE (Infliximab) and Placebo in the Prevention of Recurrence in Crohn's Disease Patients Undergoing Surgical Resection Who Are at Increased Risk of Recurrence <u>Sponsor badania:</u> Janssen Biotech, Inc.	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym. Cel: zapobieganie nawrotom choroby	Badanie zakończone	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna.	297 osób	<u>Grupa badana:</u> infliksymbab 5 mg/kg podawany dożylnie co 8 tygodni <u>Grupa kontrolna:</u> placebo <u>Czas trwania terapii:</u> 200 tygodni	Listopad 2010/grudzień 2014
[52]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00988832	Badanie obserwacyjne, retrospektywne.	Badanie	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z z chorobą	380 osób	<u>Grupa badana:</u>	Litospad

	<u>Oficjalny tytuł badania:</u> A UK Retrospective Audit of Patients With Crohn's Disease Treated With Infliximab <u>Sponsor badania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.		zakończone	Leśniowskiego-Crohna.		infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie <u>Czas trwania terapii:</u> brak danych	2010/grudzień 2010
[53]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00705614 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Crohn's Disease European Registry. A Prospective, Observational, Postmarketing Safety Surveillance Registry of Patients Treated With Remicade® or Standard Therapy <u>Sponsor badania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Badanie zakończone	Pacjenci w wieku ≥18 lat z z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	2662 osób	<u>Grupa badana I:</u> infliksymab (Remicade) <u>Grupa badana II:</u> standardowe leczenie <u>Grupa badana III:</u> standardowe leczenie, a w przypadku braku odpowiedzi rozpoczęcie podawania infliksymabu <u>Czas trwania terapii:</u> brak danych	Lipiec 2003/luty 2013
[54]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00818272 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Remicade Safety Line (Crohn's Disease) <u>Sponsor badania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Badanie zakończone	Pacjenci w wieku ≥18 lat z z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	148 osób	<u>Grupa badana:</u> infliksymab (Remicade) 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie do 8 tygodni <u>Czas trwania terapii:</u> brak danych	Grudzień 2002/grudzień 2010
[55]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00724958 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Real Life Dosing Regimen of Remicade in Austria in Crohn's Disease - Program Extension <u>Sponsor badania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Badanie zakończone	Pacjenci z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna.	348 osób	<u>Grupa badana:</u> infliksymab <u>Czas trwania terapii:</u> brak danych	Grudzień 2004/lipiec 2010
[56]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00805766 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Increased Dose of TA-650 in Patients With Crohn's Disease (CD). <u>Sponsor badania:</u> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	Badanie otwarte z pojedynczą grupą. Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku. Cel: leczenie	Badanie zakończone	Pacjenci w wieku 16–75 lat chorobą Leśniowskiego-Crohna.	39 osób	<u>Grupa badana:</u> infliksymab 5 mg/kg w 0. i 8. tygodniu, a następnie 10 mg/kg co 8 tygodni <u>Czas trwania terapii:</u> 32 tygodnie	Grudzień 2008/lipiec 2010
[57]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00724529 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post Marketing Surveillance of Remicade in Inflammatory Bowel Disease (IBD) <u>Sponsor badania:</u> Janssen Korea, Ltd., Korea	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, IV fazy.	Badanie zakończone	Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	938 osób	<u>Grupa badana:</u> infliksymab 5 mg/kg w 0., 2., i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. <u>Czas trwania terapii:</u> 6–30 tygodni	Czerwiec 2007/ sierpień 2011
[58]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02522169 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Trough Level Optimized Pediatric Inflammatory	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepienie, w układzie równoległym.	Jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji	Pacjenci pediatryczni (6–17 lat) z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	120 osób (szacowana liczba)	<u>Grupa badana:</u> infliksymab. <u>Czas trwania terapii:</u> 12	Wrzesień 2015/grudzień 2016

	Bowel Disease Therapy: A Randomized Multicenter Study Comparing Effectiveness of Trough Level Optimized Infliximab Maintenance Therapy With Standard Dosing Regimen of Pediatric Patients With Crohn's Disease <u>Sponsor badania:</u> Klinikum Westbrandenburg GmbH	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Cel: leczenie	uczestników		uczestników)	miesiące	
[59]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00755937 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Remicade® Treatment Registry Across Canada in Crohn's Disease <u>Sponsor badania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Badanie zakończone	Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	556 osób	<u>Grupa badana:</u> infliksymab (Remicade) <u>Czas trwania terapii:</u> brak danych	Luty 2002/ wrzesień 2007
[60]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00752622 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Optimization of Treatment With Infliximab in a Medical Setting <u>Sponsor badania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.	Badanie randomizowane, otwarte, w układzie równoległym. Badanie oceniające skuteczność terapii. Cel: leczenie.	Badanie zakończone	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	100 osób	<u>Grupa badana I:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2. i 6. tygodniu oraz co 8 tygodni od 10. tygodnia; pacjenci którzy utracili odpowiedź na leczenie otrzymywali infliksymab 5 mg/kg co 6 tygodni w fazie leczenia podtrzymującego. <u>Grupa badana II:</u> infliksymab 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2. i 6. tygodniu oraz co 8 tygodni od 10. tygodnia; pacjenci którzy utracili odpowiedź na leczenie otrzymywali infliksymab 7 mg/kg co 8 tygodni w fazie leczenia podtrzymującego. <u>Czas trwania terapii:</u> brak danych	Listopad 2008/ czerwiec 2010
[61]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02539368 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post-Marketing Observational Cohort Study of Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD) Treated With Inflectra (Infliximab) in Usual Clinical Practice (CONNECT-IBD) <u>Sponsor badania:</u> Hospira, Inc.	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Trwa rekrutacja pacjentów.	Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna, z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub z nieswoistym zapaleniem jelit.	3 300 osób	<u>Grupa badana:</u> infliksymab (Inflectra) <u>Czas trwania terapii:</u> 2 lata	Kwiecień 2015/ czerwiec 2019
[62]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02057016	Badanie obserwacyjne, retrospektywne,	Badanie	Pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit	258 osób	<u>Grupa badana:</u>	Listopad

	<p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Long-term Scheduled Therapy With Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: a Single-centre Observational Pilot Study  <u>Sponsor badania:</u> Catholic University of the Sacred Heart.</p>	kohortowe.	zakończone	trwającym co najmniej 2 lata leczenia infliksymabem.		infliksymab <u>Czas trwania terapii:</u> brak danych	2008/grudzień 2014
--	---	------------	------------	--	--	---	--------------------

#### 14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 32 badania o niższej wiarygodności:

- 6 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej: [21]–[26],
- 2 prospektywne badanie kliniczne z grupą kontrolną: [27],[28],
- 1 badanie pilotażowe: [29],
- 8 retrospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną: [15], [16], [30]–[35] (badania [15] i [16] zostały omówione z rozdziale 5.2.)
- 8 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej: [36]–[43],
- 4 badania kohortowe: [44]–[47],
- 3 opisy przypadku: [48]–[50],

dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo w niniejszym rozdziale omówiono 4 badania RCT nie kwalifikujące się do włączenia do zasadniczej części analizy: [17]–[20].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

**Tabela 84. Analiza wyników i wniosków z badań RCT nie spełniających kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy [17]–[20] oraz z badań o niższej wiarygodności [21]– [50].**

Badania RCT nie spełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<b>Yoshida i wsp. 2011 [17] (abstrakt)</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności leczenia podtrzymującego infliksymabem w zapobieganiu nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna po zabiegu resekcji części jelita. W badaniu wzięło udział N=31 pacjentów, u których wykonano resekcję w ciągu ostatnich 4 tygodni. Pacjentów podzielono losowo na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała infliksymab 5 mg/kg co 8 tygodni przez 36 miesięcy (n=15), natomiast grupa kontrolna nie otrzymywała infliksymabu (n=16). W trakcie trwania badania żadnej z pacjentów nie stosował leków immunomodulacyjnych ani kortykosteroidów.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po 12 i 36 miesiącach leczenia remisję choroby raportowano odpowiednio u 100% i 93,3% pacjentów stosujących infliksymab w porównaniu do 68,8% i 56,3% pacjentów z grupy kontrolnej (p&lt;0,03). Również remisję choroby ocenianą na podstawie badania serologicznego (CRP&lt;0,3 mg/dl) odnotowano u większego odsetka pacjentów leczonych infliksymabem, odpowiednio po 12. i 36. miesiącach: 86,7% i 86,7% pacjentów, w porównaniu do odsetka pacjentów z grupy kontrolnej: 37,5% i 37,5% pacjentów (p&lt;0,02). Ponadto, w grupie pacjentów stosujących infliksymab odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z remisją choroby ocenianą na podstawie badania endoskopowego (78,6% pacjentów) niż w grupie kontrolnej (18,8% pacjentów) w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (p&lt;0,004).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Zastosowanie infliksymabu zaraz po resekcji jelita powinno zapobiec nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym. Wyeliminowanie indukcyjnego leczenia infliksymabem oraz stosowania tiopuryny może przyczynić się do zminimalizowania występowania poważnych działań niepożądanych.
<b>Hyams i wsp. 2007 [18] Badanie o akronimie REACH</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u dzieci z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Do badania włączono dzieci N=112 z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (dzieci z wskaźnikiem PCDAI&gt;30 punktów). Pacjenci otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne zostali przydzieleni do jednej z grup: infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni lub infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni. Okres leczenia wynosił 46 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Odpowiedź na leczenie odnotowano u 99/112 (88,4%) pacjentów [95%CI: 82,5%; 94,3%], natomiast remisja choroby wystąpiła u 66/112 (58,9%) pacjentów [95%CI: 49,8%; 68,0%], w okresie obserwacji wynoszącym 10 tygodni. Po 54. tygodniach badania 33/52 (53,5%) oraz 29/52 (55,8%) pacjentów utrzymało odpowiedź na leczenie oraz remisję choroby, w grupie pacjentów przyjmujących infliksymab co 8 tygodni w trakcie leczenia podtrzymującego. Z kolei po 54. tygodniach badania, w grupie pacjentów przyjmujących infliksymab co 12 tygodni w trakcie leczenia podtrzymującego, odpowiedź na leczenie oraz remisję choroby utrzymało odpowiednio 17/51 (33,3%) i 12/51 (23,5%) pacjentów. Przeprowadzone porównanie wykazało, że stosowanie infliksymabu co 8 tygodni w porównaniu do infliksymabu stosowanego co 12 tygodni w trakcie leczenia podtrzymującego wiąże się z istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali zarówno odpowiedź na leczenie jak i remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane lub ciężkie działania niepożądane. Wśród działań niepożądanych występujących podczas leczenia infliksymabem raportowano między innymi: infekcje górnego układu oddechowego, anemię, zapalenie płuc, półpasiec, ropnie, reakcje na wlew. Obecność przeciwciał antyjądrowych stwierdzono u 22,9% i 27,9% pacjentów przyjmujących infliksymab odpowiednio co 8 lub 12 tygodni. Z kolei obecność przeciwciał anty-dsDNA stwierdzono u 5,9% i 8,3% pacjentów przyjmujących infliksymab odpowiednio co 8 lub 12 tygodni.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Większe prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenia i remisji choroby oraz brak konieczności zwiększania dawki leków stwierdzono w przypadku pacjentów pediatrycznych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne i otrzymywali infliksymab co 8 tygodni w trakcie leczenia podtrzymującego niż w przypadku pacjentów otrzymujących lek co 12 tygodni, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.

<p><b>Assche i wsp. 2012 [19]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności klinicznej zmiany leczenia z terapii infliksymabem na leczenie adalimumabem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W badaniu wzięło udział N=73 pacjentów leczonych infliksymabem 5 mg/kg przez ostatnie 6 miesięcy poprzedzające badanie. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, z których jedna grupa kontynuowała leczenie infliksymabem, a druga grupa rozpoczęła terapię adalimumabem początkowo w dawce 80 mg/kg, a następnie 40 mg/kg co dwa tygodnie przez okres jednego roku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Konieczność optymalizacji dawki lub przerwanie leczenia odnotowano u 17/36 (47%) pacjentów w grupie przyjmującej adalimumab oraz u 6/37 (16%) pacjentów kontynuujących leczenie infliksymabem (<math>p&lt;0,006</math>). Istotnie statystycznie (<math>p&lt;0,003</math>) większa liczba pacjentów przerwała leczenie z powodu utraty tolerancji w grupie przyjmującej adalimumab (10 pacjentów) niż w grupie leczonej infliksymabem (1 pacjent).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wszystkie poważne działania niepożądane związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna wystąpiły u pacjentów stosujących adalimumab. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały istotnie statystycznie (<math>p&lt;0,01</math>) częściej niż reakcje na wlew.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Zmiana leczenia z terapii infliksymabem na adalimumab jest związana z utratą tolerancji leczenia oraz skuteczności klinicznej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok. Zalecane jest kontynuowanie leczenia pierwszym inhibitorem TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<p><b>Ruemmele i wsp. 2009 [20]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u dzieci z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Do badania włączono N=40 dzieci. Wszyscy pacjenci otrzymali trzy wlewy infliksymabu 5 mg/kg w 0., 2. i 6 tygodniu badania. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w 10. tygodniu badania zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup. Pierwsza grupa otrzymywała wlewy infliksymabu 5 mg/kg co dwa miesiące przez okres jednego roku, a druga grupa otrzymywała infliksymab „w razie potrzeby” w przypadku wystąpienia nawrotów.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W trakcie trwania leczenia indukcyjnego 34/40 pacjentów uzyskało remisję choroby. Na końcu drugiej fazy badania, istotnie statystycznie (<math>p&lt;0,001</math>) większy odsetek pacjentów (15/18 pacjentów – 83%) z grupy przyjmującej infliksymab co dwa miesiące, utrzymał remisję choroby w porównaniu do pacjentów przyjmujących lek „w razie potrzeby” (8/13 pacjentów – 61%). U pacjentów przyjmujących infliksymab co dwa miesiące odnotowano istotnie statystycznie (<math>p=0,011</math>) mniejsze nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika HBI (ang. Harvey-Bradshaw Index) – 0,5 punktu, niż u pacjentów przyjmujących lek „w razie potrzeby” – 3,2 punktu. Nawrót choroby raportowano w przypadku 3/13 (23,1%) dzieci przyjmujących infliksymab co dwa miesiące i u 11/12 (92%) pacjentów stosujących lek „w razie potrzeby”.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W trakcie leczenia infliksymabem nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. W trakcie leczenia infliksymabem odnotowano następujące działania niepożądane: łagodny ból głowy (3 pacjentów), gorączka (3 pacjentów), wysypka lub zmiany skórne przypominające egzemę (3 pacjentów), podniesiony poziom enzymów wątrobowych lub <math>\gamma</math>GT– glutamylotransferazy (1 pacjent), neuropenia (1 pacjent) oraz rozproszone bóle stawów lub mięśni (1 pacjent).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Leczenie podtrzymujące infliksymabem jest bezpieczne, a lek ten jest dobrze tolerowany przez dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Znacznie lepsze efekty kliniczne uzyskuje się stosując infliksymab podawany w regularnych wlewach co dwa miesiące niż w przypadku stosowania infliksymabu „w razie potrzeby”.</p>
<p><b>Badania prospektywne</b></p>	
<p><b>Regueiro i wsp. 2014 [21]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności stosowania infliksymabu u pacjentów po resekcji jelita w zapobieganiu nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna w długim okresie obserwacji. Pacjenci (N=24), którzy zakończyli trwającą rok, podwójnie zaślepioną fazę badania Regueiro i wsp. 2009 [12], rozpoczęli długoterminową otwartą fazę badania, w trakcie której mieli możliwość zaprzestania, rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia infliksymabem 5 mg/kg. Okres obserwacji w badaniu wynosił 5 lat, od momentu wykonania resekcji jelita.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>U pacjentów, którzy otrzymywali infliksymab przez pierwszy rok po resekcji jelita, odnotowano istotnie statystycznie (<math>p&lt;0,003</math>) dłuższy czas do wystąpienia nawrotu choroby, ocenianego na podstawie badania endoskopowego (<math>1231 \pm 747</math> dni) w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (<math>460 \pm 121</math> dni). Nawrót choroby oceniny na podstawie badania kolonoskopowego wystąpił u istotnie statystycznie (<math>p&lt;0,0001</math>) mniejszego odsetka pacjentów (22,2%) leczonych infliksymabem niż u pacjentów nie przyjmujących leku (93,9%). Dodatkowo u pacjentów pierwotnie otrzymujących infliksymab raportowano istotnie statystycznie (<math>p&lt;0,04</math>) dłuższy średni czas do wykonania kolejnej operacji (<math>1798 \pm 359</math> dni) niż u pacjentów początkowo stosujących placebo (<math>1058 \pm 529</math> dni). Wskaźnik konieczności wykonania kolejnej resekcji był istotnie statystycznie (<math>p=0,047</math>) mniejszy u pacjentów, którzy otrzymywali infliksymab przez większość czasu trwania okresu obserwacji niż u pacjentów, którzy stosowali infliksymab przez krótszy okres czasu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Utrzymanie leczenia infliksymabem powyżej jednego roku u pacjentów po resekcji jelita zapobiega nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna.</p>

<p><b>Hyams i wsp. 2011 [22]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena długoterminowej skuteczności klinicznej infliksymabu u dzieci z chorobą Leśniowskiego Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Badanie stanowi otwartą, przedłużoną fazę badania o akronimie REACH. Do badania włączono N=60 pacjentów którzy ukończyli właściwą fazę badania REACH trwającą 46 tygodni i wyrażali chęć dalszego leczenia. Pacjenci otrzymywali przez kolejne 3 lata infliksymab w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni (n=33), infliksymab w dawce 5 mg/kg co 12 tygodni (12) lub infliksymab w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni (n=15).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjenci leczeni infliksymabem przez okres 3 lat, utrzymali korzyści kliniczne terapii. U około 80% pacjentów stwierdzono brak lub łagodne nasilenie choroby, na podstawie ogólnej oceny lekarza PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>). U pacjentów, u których uprzednio stwierdzono roczne opóźnienie w zakresie wieku szkieletowego obserwowano tendencję do poprawy wzrostu w trakcie trwania przedłużonej fazy badania.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas trwania leczenia były: zaburzenia układu oddechowego, infekcje górnego układu oddechowego. Dodatkowo zgłoszono 6 przypadków (10% pacjentów) wystąpienia poważnych infekcji.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab stosowany przez okres 3 lat, jest skuteczny pod względem utrzymania korzyści klinicznych i dobrze tolerowany u dzieci z chorobą Leśniowskiego Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>
<p><b>Szabo i wsp. 2014 [23]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena wpływu rocznego leczenia infliksymabem na jakość życia pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego Crohna. Do badania włączono N=51 dzieci z chorobą Leśniowskiego Crohna o ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie konwencjonalne. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni przez okres jednego roku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>U pacjentów obserwowano istotną statystycznie (p&lt;0,001) poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IMPACT-III względem wartości początkowych (mediana w 0. tygodniu: 115) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (mediana w 54. tygodniu:141,5), jak również istotne statystycznie (p&lt;0,001) zmniejszenie nasilenia choroby oceniane za pomocą wskaźnika PCDAI względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. W 6., 30. i 53. tygodniu odpowiednio w 58,8%, 65,1% i 61,9% pacjentów stwierdzono remisję choroby (remisja definiowana jako uzyskanie wyniku w skali PCDAI&lt;12,5 punktu). Raportowano również istotną statystycznie (p&lt;0,001) poprawę parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych ocenianych względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Leczenie infliksymabem prowadzi do uzyskania korzystnych efektów klinicznych jak poprawa jakości życia (co potwierdza obserwowany wzrost wyniku uzyskanego podczas oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza IMPACT III) oraz zmniejszenie nasilenia choroby (co potwierdza redukcja wyniku uzyskanego podczas oceny nasilenia choroby za pomocą wskaźnika PCDAI).</p>
<p><b>Tursi i wsp. 2010 [24]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit (IBM). Do badania włączono N=62 pacjentów (28 mężczyzn i 34 kobiety, średnia wieku 30,25 lat) chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. <i>ulcerative colitis</i>; CU) – 23 pacjentów lub dotkniętych chorobą Leśniowskiego Crohna (ang. Crohn's disease; CD) – 39 pacjentów, leczonych infliksymabem w okresie od września 2004 roku do grudnia 2008 roku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Remisję choroby odnotowano u 33/39 (84,61%) pacjentów z CD leczonych infliksymabem przez średni okres czasu wynoszący 28 miesięcy (zakres: 12–44 miesięcy). Nawrót choroby wystąpił u dwóch pacjentów z CD po 14. i 18. miesiącach leczenia. Również dwóch pacjentów z CD utraciło odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 16. i 20. miesięcy. U wszystkich tych pacjentów wdrożenie terapii adalimumabem przyniosło korzystny efekt kliniczny. Jeden pacjent ze zwężeniem jelita krętego nie uzyskał poprawy i po 6 tygodniach leczenia musiał zostać poddany operacji. W trakcie trwania badania u pacjentów z CD przyjmujących infliksymab, obserwowano istotne statystycznie (p&lt;0,005) zmniejszenie nasilenia choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI oraz istotną statystycznie (p&lt;0,005) poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQL.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u trzech pacjentów (7,69%) z CD. U dwóch pacjentów wystąpiły łagodne działania niepożądane – ból głowy i senność, natomiast poważne działania niepożądane raportowano u jednego pacjenta (2,56%) – cholestaza.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Długoterminowa terapia infliksymabem wydaje się być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z IBM.</p>
<p><b>Brooks i wsp. 2015 [25]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania jest ocena skutków zakończenia leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (infliksymabem lub adalimumabem) u pacjentów ze stabilną remisją CD. W badaniu wzięli udział pacjenci którzy zaprzestali stosowanie infliksymabu lub adalimumabu po co najmniej 12 miesiącach terapii. Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wynosiła 510 dni (365–2160 dni).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W badaniu wzięło udział N=86 pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> przez okres czasu, którego mediana wynosiła 23 (12–80) miesięcy. Wskaźniki nawrotów oceniane w okresie obserwacji wynoszących 90, 180 i 365 dni wynosiły odpowiednio: 4,7%, 18,6% i 36%. Wśród 8 pacjentów, u których konieczne było zwiększenie dawki leku na 6 miesięcy przed zakończeniem leczenia, nawrót choroby obserwowano u 7 z nich (88%). Z 36 pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, 31 osób rozpoczęło ponowne leczenie inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> i 93% z nich uzyskało remisję choroby.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa.</p>



<b>WNIOSKI</b>	Zaprzestanie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ po 12 miesiącach nie zapobiega całkowicie nawrotom choroby.
<b>Rasul i wsp. 2004 [26]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena wpływu leczenia infliksymabem na zamknięcie przetok jelitowych u pacjentów z CD. W badaniu wzięło udział N=35 pacjentów z przetokami jelitowymi, którzy otrzymywali infuzje infliksymabu 5 mg/kg w 0., 2. i 8. tygodniu, a następnie co 8 tygodni przez 48 tygodni. Okres obserwacji wyniósł 56 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po dwóch pierwszych infuzjach infliksymabu zamknięcie przetok obserwowano u 49% pacjentów. W 8 tygodniu badania, wynik uzyskany podczas badania radiologicznego był istotnie statystycznie (<math>p=0,023</math>) wyższy u pacjentów z zamkniętymi przetokami niż u pacjentów, u których nie obserwowano klinicznej poprawy. Całkowite zagojenie śluzówki jelita raportowano u 2 pacjentów po 8 tygodniach badania. W 56 tygodniu badania, zamknięcie przetok jelitowych obserwowano u 46% pacjentów. Całkowite zagojenie śluzówki jelita raportowano u 4 (11%) pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie. Odsetek pacjentów, u których obserwowano znaczącą poprawę (oceniającą na podstawie badania radiologicznego) był istotnie statystycznie wyższy (<math>p=0,015</math>) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (43% pacjentów) niż w 8. tygodniu badania (14% pacjentów).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Utrzymanie leczenia infliksymabem u pacjentów z przetokami towarzyszącymi chorobie Leśniowskiego-Crohna wiąże się z uzyskaniem lepszych efektów klinicznych w porównaniu do zastosowania jedynie leczenia indukcyjnego. Jednak całkowite zagojenie śluzówki jelita oceniane na podstawie badania radiologicznego występuje tylko u niewielkiej liczby pacjentów.
<b>Badania prospektywne z grupą kontrolną</b>	
<b>Rodrigo i wsp. 2004 [27]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności długoterminowego leczenia infliksymabem u pacjentów z CD, u których występują przetoki jelitowe. Do badania włączono N=81 pacjentów z przetokową formą CD. Wszyscy pacjenci otrzymywali infuzje infliksymabu 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (n=25) oraz pacjenci z nawrotem choroby pomimo odpowiedzi na leczenie indukcyjne (n=13) otrzymali trzy kolejne wlewy infliksymabu. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na kolejne infuzje infliksymabu (n=44) rozpoczęli leczenie podtrzymujące infliksymabem 5 mg/kg podawanym co 8 tygodni przez okres 1–2 lat.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Częściową odpowiedź na leczenie indukcyjnie obserwowano u 56% pacjentów, natomiast całkowita odpowiedź na leczenie indukcyjnie występowała u 44% pacjentów. Wśród pacjentów, którzy otrzymali trzy kolejne dawki infliksymabu po zakończeniu leczenia indukcyjnego całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 28% pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie i u 77% pacjentów z nawrotem choroby (<math>p&lt;0,0001</math>). W trakcie leczenia podtrzymującego ogólna odpowiedź na leczenie występowała u 88% pacjentów (39/44 pacjentów). Średnia liczba infuzji infliksymaby na jednego pacjenta wynosiła <math>4,4 \pm 2</math> (zakres 1–9) w okresie obserwacji <math>36 \pm 12</math> tygodni (zakres: 8–72 tygodnie).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie stwierdzono wzrostu częstotliwości występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia podtrzymującego w porównaniu do terapii indukcyjnej. W trakcie leczenia podtrzymującego obserwowano sporadyczne przypadki rozwoju przeciwciał antyjądrowych (25% pacjentów), u żadnego z tych pacjentów nie wystąpiła reakcja toczniopodobna. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia podtrzymującego były: bóle stawów (10 pacjentów), niedociśnienie (8 pacjentów), wysypka (8 pacjentów), gorączka (8 pacjentów), infekcje układu oddechowego (7 pacjentów), duszności (6 pacjentów), nudności (5 pacjentów), ból głowy (5 pacjentów), zapalenie płuc (3 pacjentów), bóle w klatce piersiowej (3 pacjentów), ropień odbytu (3 pacjentów).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie podtrzymujące jak i ponowne leczenie infliksymabem jest skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów z CD, u których występują przetoki.
<b>Tursi i wsp. 2014 [14]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania było ocena skuteczności klinicznej infliksymabu i adalimumabu w zapobieganiu nawrotom CD u pacjentów po zabiegu resekcji jelita. Do badania włączono N=20 pacjentów (9 mężczyzn, 11 kobiet w wieku 20–39 lat) po resekcji jelita i podzielono do dwóch grup. Pierwsza grupa pacjentów (n=10) otrzymywała infliksymab 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni przez okres 12 miesięcy. Druga grupa pacjentów (n=10) przyjmowała adalimumab 160 mg w 0. tygodniu, 80 mg w 2. tygodniu, a następnie 40 mg co 2 tygodnie przez okres 12 miesięcy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nawrót choroby oceniany na podstawie badania endoskopowego odnotowano w przypadku 2 pacjentów leczonych infliksymabem i 1 pacjenta leczonego adalimumabem (<math>p=1,0</math>). Natomiast nawrót choroby oceniany na podstawie badania histologicznego raportowano u 3 pacjentów przyjmujących infliksymab i 2 pacjentów stosujących adalimumab (<math>p=1,0</math>). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab i adalimumab wykazują porównywalną skuteczność w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów z CD po resekcji jelita.

<p><b>Tursi i wsp. 2014 [28] (abstrakt konferencyjny)</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania było porównanie efektywności klinicznej infliksymabu i adalimumabu w leczeniu pacjentów z CD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono N=86 pacjentów (39 mężczyzn, 47 kobiet, w wieku 19–67 lat). Infliksymab otrzymywało 44 pacjentów, a adalimumab 42 pacjentów. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 30 miesięcy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Czas do uzyskania remisji był istotnie statystycznie krótszy w przypadku pacjentów leczonych infliksymabem niż w grupie przyjmującej adalimumab (<math>p=0,0001</math>), jednak nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie długoterminowego utrzymania remisji (<math>p=0,341</math>). Stopień wygojenia śluzówki jelita również był porównywalny w analizowanych grupach (<math>p=0,420</math>) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni. Komplikacje podczas gojenia śluzówki jelita występowały istotnie statystycznie (<math>p=0,031</math>) częściej w grupie pacjentów przyjmujących infliksymab (10,52% pacjentów) niż w grupie stosującej adalimumab (2,63% pacjentów).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Na podstawie przeprowadzonego badania wykazano, że infliksymab i adalimumab wykazują porównywalną skuteczność w leczeniu pacjentów z CD.</p>
<p><b>Badanie pilotażowe</b></p>	
<p><b>Sakuraba i wsp. 2012 [29] (abstrakt)</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania było ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów zaraz po resekcji jelita w utrzymaniu remisji choroby. Do badania włączono N=11 pacjentów (9 mężczyzn i 2 kobiety), którzy przeszli kilkakrotnie zabiegi resekcji jelita. Podawanie infliksymabu rozpoczęto 2–4 tygodnie po operacji w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni przez okres 2 lat.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Jeden pacjent został wykluczony z udziału w badaniu z powodu nie przestrzegania zaleceń. Kliniczną remisję choroby utrzymało 6/10 (60%) pacjentów, remisję ocenianą na podstawie badania endoskopowego lub radiologicznego utrzymało 4/10 (40%) pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania niepożądane odnotowano u dwóch pacjentów (18,2%), z powodu których jeden pacjent zrezygnował z udziału w badaniu.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Stosowanie infliksymabu u pacjentów z CD po resekcji jelita wydaje się być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w celu utrzymania remisji choroby. Jednak konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań dotyczących skuteczności infliksymabu u pacjentów po zabiegach operacyjnych.</p>
<p><b>Badania retrospektywne z grupą kontrolną</b></p>	
<p><b>Assa i wsp. 2013 [30]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności długoterminowego leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> u dzieci z IBD. Do badania włączono N=120 pacjentów (101 pacjentów z CD, 19 pacjentów z UC lub nieokreśloną formą zapalenia jelita grubego) leczonych infliksymabem lub adalimumabem. Mediana okresu obserwacji wynosiła 15 miesięcy (zakres: 2–90 miesięcy).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Ogólnie odpowiedź na leczenie indukcyjne obserwowano u 89% pacjentów. Natomiast u 86/102 (84%) pacjentów obserwowano utrzymanie odpowiedzi na leczenie przez co najmniej 6 miesięcy. Mediana czasu trwania utrzymania odpowiedzi na leczenie wynosiła 19,7 miesięcy (zakres: 6–90 miesięcy). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie w trakcie trwania okresu obserwacji lub u pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych wynosiła 8 miesięcy (zakres: 2–78 miesięcy). Wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, tylko u 56% pacjentów obserwowano brak objawów choroby, natomiast u pozostałych występowały objawy o łagodnym nasileniu i ciągłym lub nawracającym charakterze. Nie stwierdzono różnic w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami stosującymi infliksymab a pacjentami leczonymi adalimumabem. Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednej osoby utrzymali remisję choroby do końca okresu obserwacji (średni czas trwania okresu obserwacji wyniósł 12 miesięcy).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 17% pacjentów. Reakcje alergiczne na wlew wystąpiły u 15% pacjentów, osiem z nich były to poważne reakcje na wlew. Leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> musiało zostać przerwane u 5 pacjentów, z powodu nawracających reakcji alergicznych pomimo profilaktyki. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych infliksymabem to bóle stawów i zapalenia płuc.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Terapia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu pacjentów pediatrycznych z IBD.</p>
<p><b>Brandse i wsp. 2014 [31] (abstrakt)</b></p>	<p>Celem analizy była ocena skuteczności ponownego włączenia leczenia infliksymabem u pacjentów z CD, którzy wcześniej byli leczeni infliksymabem lub adalimumabem. W badaniu przeanalizowany zapisy kliniczne dotyczące N=29 pacjentów z CD, u których wznowiono leczenie infliksymabem. Okres obserwacji wyniósł 18 miesięcy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Leczenie infliksymabem wznowiono w dawce większej niż podczas wcześniejszego leczenia (&gt;5 mg/kg) u 13/29 (45%) pacjentów, natomiast u 23/29 (79%) pacjentów wznowiono leczenie infliksymabem w takiej samej dawce jaka była stosowana w momencie przerwania leczenia. W trakcie ponownego leczenia infliksymabem konieczność zwiększenia dawki wystąpiła u 11/29 (38%) pacjentów. Po 18 miesiącach, 18/29 (62%) pacjentów kontynuowało leczenie infliksymabem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Leczenie infliksymabem przerwano u 11/29 pacjentów z powodu utraty odpowiedzi na leczenie (7 pacjentów–24%), nietolerancji leczenia (3 pacjentów – 10%), nieprzestrzegania zaleceń lekarza (1 pacjent – 3%).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Ponowne rozpoczęcie leczenia infliksymabem po wcześniejszej terapii infliksymabem lub adalimumabem jest skuteczne u większości pacjentów z CD, co stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną dla pacjentów szczególnie opornych na leczenie.</p>

<p><b>Dwyer i wsp. 2014 [32] (abstrakt konferencyjny)</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu i adalimumabu u pacjentów z IBD. W przeprowadzonym badaniu retrospektywnie przeanalizowano zapisy medyczne dotyczące pacjentów z IBD leczonych infliksymabem lub adalimumabem w okresie od 1 stycznia 2000 roku do 1 kwietnia 2012 roku. Pacjenci otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni lub adalimumab 160 mg w 0. tygodniu, 80 mg w 2. tygodniu, a następnie 40 mg co dwa tygodnie. Kryteria włączenia do analizy spełniło N=68 pacjentów (56 pacjentów z CD i 12 pacjentów z UC).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wśród pacjentów z CD, którzy wcześniej nie stosowali inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> (n=15) utrzymanie odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby bez konieczności stosowania steroïdów obserwowano odpowiednio u 63% i 46% pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym 34 miesiące. Z kolei wśród pacjentów z CD leczonych uprzednio inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (n=25) utrzymanie odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby bez konieczności stosowania steroïdów obserwowano odpowiednio u 68% i 46% pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym 16 miesięcy. Zwiększenie dawki lub zmiana stosowanego leku biologicznego była konieczna w przypadku 45% pacjentów z CD. U 26% pacjentów z CD i 25% pacjentów z CU wymagane było przeprowadzenie zabiegu resekcji jelita.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> obserwowano poważne działania niepożądane takie jak: ciężkie zakażenia wymagające hospitalizacji (8% pacjentów), rozwój nowotworu złośliwego (3% pacjentów). Jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc, a 36% pacjentów było hospitalizowanych.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Długoterminowe leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (infliksymabem i adalimumabem) jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z IBD.</p>
<p><b>Domenech i wsp. 2005 [33]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena efektywności klinicznej leczenia indukcyjnego i podtrzymującego infliksymabem u pacjentów z CD. Do badania włączono N=23 pacjentów z CD, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymabu oraz N=23 pacjentów którzy utrzymali odpowiedź na leczenie podczas rocznego leczenia podtrzymującego infliksymabem. Pacjenci byli obserwowani aż do momentu nawrotu choroby lub przez okres co najmniej 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wśród pacjentów ze zmianami chorobowymi w obszarze jelita krętego, otrzymujących leczenie podtrzymujące prawdopodobieństwo nie wystąpienia nawrotu choroby wynosiło 69% w okresie obserwacji 12 miesięcy. W przypadku pacjentów ze zmianami w obszarze odbytu obserwowano szybki nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia. Tylko 34% pacjentów utrzymało remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Ogólnie, u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące nawrót choroby raportowano w przypadku 11 pacjentów (9 pacjentów ze zmianami chorobowymi w obszarze jelita krętego i 2 ze zmianami w obszarze odbytu). Po zakończeniu rocznego leczenia podtrzymującego całkowita odpowiedź na leczenie występowała u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem dwóch osób, u których nastąpił nawrót choroby. Średni czas do nawrotu choroby wynosił 5,2 <math>\pm</math> 5,5 miesięcy [zakres: 2–18 miesięcy].</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W trakcie leczenia infliksymabem ostre reakcje na wlew obserwowano u 5 pacjentów. Nie obserwowano natomiast przypadków zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów złośliwych. Żaden pacjent nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Przerwanie długoterminowego leczenia infliksymabem u pacjentów z CD, ze zmianami w rejonie odbytu nie jest zalecane ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wczesnego nawrotu choroby.</p>
<p><b>Wynands i wsp. 2008 [34]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania infliksymabu u pacjentów pediatrycznych z CD o ciężkim nasileniu. Do badania włączono N=36 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymabem i utrzymali remisję choroby przez co najmniej 3 miesiące. Pacjentów podzielono na dwie grupy: n=16 pacjentów zaprzestano leczenia infliksymabem, a n=20 pacjentów otrzymywało leczenie podtrzymujące infliksymabem przez okres 12 miesięcy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wśród pacjentów, którzy zakończyli leczenie po terapii indukcyjnej infliksymabem, nawrót choroby obserwowano u 12 pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy od przerwania leczenia. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące infliksymabem 11/10 pacjentów utrzymało remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, ale w przypadku 8 pacjentów konieczne było dostosowanie dawki leku lub długości odstępów pomiędzy kolejnymi wlewami. U 8/11 pacjentów, którzy utrzymali remisję choroby w trakcie leczenia podtrzymującego i nie wymagali zwiększenia stosowanej dawki leku raportowano nawrót choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy od przerwania leczenia. Ogólnie, odsetek nawrotów obserwowany po terapii indukcyjnej lub podtrzymującej wynosił odpowiednio 75% i 72%.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Podczas stosowania infliksymabu obserwowano następujące działania niepożądane: ostra reakcja anafilaktyczna, której towarzyszyło niskie ciśnienie krwi oraz tachykardia, zmiany skórne, łagodne duszności, tachykardia bez spadku ciśnienia. Obecność przeciwciał anti-infliksymab obserwowano u 31% pacjentów,</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab jest skuteczny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z CD o ciężkim nasileniu, jednak w celu utrzymania remisji choroby konieczne jest wdrożenie leczenia podtrzymującego.</p>

<p><b>Chauvin i wsp. 2014 [35]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonej analizy było porównanie skuteczności klinicznej infliksymabu u pacjentów z CD, u których wprowadzono leczenie antymetabolitami po zakończeniu terapii indukcyjnej infliksymabem lub po zakończeniu rocznego leczenia podtrzymującego infliksymabem. Do badania włączono N=92 pacjentów, z których n=54 pacjentów otrzymało tylko leczenie indukcyjne, a n=38 leczenie podtrzymujące infliksymabem. Mediana okresu obserwacji wynosiła 47,1 miesiąca (zakres: 4,4–110,2 miesiąca).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nawrót choroby obserwowano u 72% pacjentów, a mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby wynosiła 26,7 miesiąca. Nie stwierdzono istotnych statystycznie (<math>p=0,55</math>) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby pomiędzy grupą pacjentów stosujących leczenie indukcyjne (u 74% pacjentów obserwowano nawrót choroby) a grupą pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące (u 68% pacjentów obserwowano nawrót choroby). Remisję choroby (po zakończeniu terapii) utrzymującą się przez 1 rok lub 2 lata obserwowano odpowiednio u 78% i 60% pacjentów stosujących jedynie leczenie indukcyjne oraz u 56% i 36% pacjentów przyjmujących leczenie podtrzymujące. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w skalesie utrzymania remisji choroby.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W trakcie leczenia infliksymabem odnotowano 7 przypadków reakcji na wlew, z czego 6 wystąpiło u pacjentów stosujących leczenie indukcyjne, a jeden w grupie pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>W powyższym badaniu nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami stosującymi jedynie terapię indukcyjną a pacjentami przyjmującymi leczenie podtrzymujące infliksymabem w zakresie ryzyka nawrotu choroby.</p>
<p><b>Bouguen i wsp. 2009 [36]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena długoterminowej skuteczności klinicznej infliksymabu u pacjentów z CD, u których nie występują przetoki okołoodbytnicze. W badaniu przeanalizowano dokumentację medyczną N=99 pacjentów z CD bez przetok okołoodbytniczych.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W momencie pierwszej infuzji infliksymabu i 94% pacjentów obserwowano występowanie wrzodów, u 22% pacjentów występowały zwężenia jelit, a u 31 pacjentów stwierdzono ciekące przetoki okołoodbytnicze. Całkowitą odpowiedzią na leczenie raportowano u 68/94 (72,3%) pacjentów z wrzodami jelit, u 12/22 (54,5%) pacjentów ze zwężeniem jelita oraz u 20/31 (54,8%) pacjentów z przetokami, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 175 tygodni [zakres: 13–459]. Wykonanie zabiegu operacyjnego było konieczne u 22/99 pacjentów w trakcie okresu obserwacji, u 19 pacjentów był to zabieg dotyczący leczenia przetok około odbytniczych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania niepożądane w trakcie leczenia infliksymabem wystąpiły u 28,3% pacjentów. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowano: ostre reakcje na wlew (14,4% pacjentów), infekcje (6% pacjentów), zmiany skórne (6,1% pacjentów), ból neuropatyczny (1% pacjentów) i dysplazja szyjki macicy (1% pacjentów).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Terapia infliksymabem może być skuteczna w indukcji i utrzymaniu odpowiedzi na leczenie u pacjentów z wrzodami jelita.</p>
<p><b>Gonzalez-Lama i wsp. 2008 [37]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa infliksymabu u pacjentów w CD. Do badania włączono wszystkich pacjentów z CD leczonych infliksymabem w 8 ośrodkach szpitalnych w Madrycie, których obserwowano przez co najmniej 14 tygodni (N=169).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Leczenie podtrzymujące infliksymabem zastosowano w przypadku 73% pacjentów. Utrzymanie lub poprawę odpowiedzi na leczenie obserwowano u 78% pacjentów (otrzymujących leczenie podtrzymujące) po średnim okresie obserwacji wynoszącym 28 miesięcy (zakres: 3,5–86 miesięcy). W trakcie okresu obserwacji trwającego średnio 41 tygodni (zakres: 6–248 tygodni) 24 pacjentów utraciło odpowiedź na leczenie. W okresie obserwacji, którego średnia wynosiła 28 miesięcy całkowitą odpowiedź na leczenie wystąpiła u 95 pacjentów, częściowa odpowiedź na leczenie u 52 pacjentów, a u 22 pacjentów raportowano niepowodzenie zastosowanego leczenia.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Ogólnie odnotowano 17 przypadków reakcji na wlew (10% pacjentów), w tym jedną poważną reakcję na wlew. U 7 pacjentów wystąpienie reakcji na wlew było przyczyną rezygnacji z udziału w badaniu. Inne określone działania niepożądane wystąpiły u 26% pacjentów, a były to między innymi: bóle głowy (5 pacjentów), objawy ze strony przewodu pokarmowego (5 pacjentów), osłabienie (4 pacjentów), bóle stawów (4 pacjentów), bóle mięśni (7 pacjentów), gorączka (2 pacjentów) i świąd (2 pacjentów).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab jest skuteczny i stosunkowo bezpieczny w leczeniu CD. Jednak stosowanie leczenia podtrzymującego powinno być zalecane w celu uzyskania lepszych efektów klinicznych.</p>
<p><b>Lindsay i wsp. 2013 [38]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności klinicznej infliksymabu w leczeniu CD w oparciu o dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii. W badaniu przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów z CD leczonych infliksymabem w 18 ośrodkach w Wielkiej Brytanii. Do badania włączono N=380 pacjentów, dla których dysponowano kompletnymi formularzami opisów przypadków dotyczących okresu obserwacji na 12 miesięcy przed i 24 miesiące po rozpoczęciu leczenia infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Leczenie infliksymabem istotnie zmniejszyło średnią liczbę planowanych (z 0,18 na 0,11; <math>p=0,0035</math>) jak i nieplanowanych (z 0,46 na 0,29; <math>p&lt;0,0001</math>) hospitalizacji, jak również średnią liczbę konsultacji z gastroenterologami (z 4,0 na 3,5; <math>p&lt;0,001</math>), chirurgami (z 0,7 na 0,5; <math>p&lt;0,001</math>) oraz radiologami (z 0,5 na 0,2; <math>p&lt;0,001</math>). Również średnia liczba planowanych zabiegów operacyjnych (w tym korekty ciężkich przetok odbytu oraz drenaże ropni) uległa istotnej statystycznie redukcji. Średni poziom białka CRP obniżył się o około 50% w okresie 0–12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w porównaniu do poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem leczenia. Efekt ten utrzymał się w trakcie 0–24 miesięcznego okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Łącznie u 10 pacjentów obserwowano wystąpienie 25 poważnych działań niepożądanych związanych z infuzją leku, które obejmowały: anafilaksję (trzech pacjentów), duszności (dwóch pacjentów), kołatanie serca (dwóch pacjentów). Dodatkowo odnotowano: działania niepożądane związane z rakiem (6 przypadków) oraz działania niepożądane związane z infekcją (8 przypadków).</p>

<b>WNIOSKI</b>	<p>Obserwowane w powyższym badaniu zmniejszenie liczby hospitalizacji, zabiegów chirurgicznych oraz częstości konsultacji z pracownikami służby zdrowia stanowią potwierdzenie skuteczności klinicznej infliksymabu w leczeniu pacjentów z CD.</p>
<b>Poupardin i wsp. 2006 [39]</b>	<p>Celem przeprowadzonej analizy była ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem u pacjentów z CD. Do badania włączono 158 pacjentów z CD, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Leczenie podtrzymujące zastosowano u 38/158 pacjentów, przy czym 12 pacjentów otrzymywało regularne infuzje infliksymabu co 2–3 miesiące, natomiast pozostali pacjenci (n=26) otrzymywali infliksymab „w razie potrzeby”. W tej grupie pacjentów utratę odpowiedzi na leczenie obserwowano u 14 (37%) pacjentów.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Odnotowano 40 przypadków działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem u 32 pacjentów. W trakcie przyjmowania infliksymabu wystąpiło 12 działań niepożądanych, natomiast 28 działań niepożądanych miało miejsce już po zakończeniu leczenia. Reakcje anafikatoryczne wystąpiły tylko u jednego pacjenta.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Przeprowadzone badanie potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliksymabu w leczeniu CD.</p>
<b>Rudolph i wsp. 2008 [40]</b>	<p>Celem przeprowadzonej analizy była ocena efektów klinicznych długotrwałej terapii infliksymabem pacjentów z CD. Do badania włączono N=198 pacjentów z CD stosujących leczenie podtrzymujące infliksymabem w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 30 miesięcy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Utrzymanie odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 72 miesiące oszacowano na 66,4% w odniesieniu do pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne oraz na 58,2% w odniesieniu do wszystkich pacjentów leczonych infliksymabem. Wzmocnienie odpowiedzi na leczenie obserwowano u wszystkich pacjentów stosujących immunomodulatory równocześnie z leczeniem biologicznym (szczególnie gdy immunomodulatory zaczęto stosować na co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem). Palenie papierosów w istotny sposób wpływało na zmniejszenie utrzymania odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Odnotowano 23 przypadki działań niepożądanych, których konsekwencją była rezygnacja z udziału w badaniu, z czego 21 były to reakcje alergiczne. Częstość występowania działań niepożądanych, które prowadziły do rezygnacji z udziału w badaniu, przypadających na jeden wlew leku wynosiła 0,8%. Częstość występowania działań niepożądanych przypadających na jeden wlew leku była niższa w grupie pacjentów stosujących równocześnie immunomodulatory niż u pacjentów przyjmujących tylko infliksymab. Podobnie częstość występowania reakcji na wlew była niższa w grupie pacjentów stosujących równocześnie immunomodulatory niż u pacjentów przyjmujących tylko infliksymab</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Zasadne jest przedłużenie okresu leczenia podtrzymującego infliksymabem ponad 12 miesięcy, a równoczesne stosowanie immunomodulatorów może przyczynić się do wzmocnienia uzyskiwanych efektów klinicznych terapii biologicznej.</p>
<b>Wenzl i wsp. 2004 [41]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena efektów klinicznych infliksymabu u austriackich pacjentów z CD. W badaniu przeanalizowano dane dotyczące N=153 pacjentów z CD leczonych infliksymabem w 32 ośrodkach w Austrii.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 29 ± 8 miesięcy, u 42/135 (31%) pacjentów odnotowano brak objawów lub łagodne nasilenie choroby, u 32% pacjentów umiarkowane nasilenie choroby, a u 6% pacjentów ciężkie nasilenie choroby. Wśród 42 pacjentów, u których nie występowały objawy choroby lub choroba o łagodnym nasileniu, 31 (74%) pacjentów nie przyjmowało sterydów. Całkowite zaprzestanie leczenia sterydami było możliwe w przypadku 26 pacjentów, przy czym związane było z stosowaniem leczenia immunosupresantami lub azatiopryną w momencie rozpoczęcia leczenia biologicznego. Ogólnie 44/135 pacjentów wymagało przeprowadzenia zabiegu operacyjnego z powodu CD. W porównaniu do wartości początkowych, u 50% pacjentów obserwowano poprawę (definiowaną jako zmniejszenie nasilenia choroby), u 13% pacjentów nie obserwowano żadnych zmian, a u 37% pacjentów raportowano pogorszenie stanu lub konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 28 pacjentów. Ostre reakcje na wlew raportowano u 7 pacjentów. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowano: zapalenie płuc (4 pacjentów), infekcje górnego układu oddechowego (4 pacjentów), ropnie (4 pacjentów), bóle stawów (2 pacjentów), sepsa (2 pacjentów), konieczność aborcji (2 pacjentów).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Przeprowadzone badanie wskazuje, że zastosowanie długoterminowego leczenia infliksymabem prowadzi do uzyskania korzystnych efektów klinicznych u znacznej grupy pacjentów z CD.</p>
<b>Wanty i wsp. 2011 [42]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena długoterminowych efektów klinicznych terapii infliksymabem oraz wpływu infliksymabu na wzrost u dzieci z CD. Do badania włączono N=20 dzieci w wieku &lt;16 lat z momentem zdiagnozowania CD, które otrzymywały leki biologiczne.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Infliksymab otrzymywało 15 pacjentów, a 86% z nich uzyskało remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 10 tygodni. Wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, 82% i 66% utrzymało remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio 1 rok i 2 lata. Uzależnienie od stosowania infliksymabu obserwowano w przypadku 89% pacjentów, którzy przyjmowali infliksymab dłużej niż 1 rok. Utrata odpowiedzi na leczenie wystąpiła u 38% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 30 miesięcy (zakres: 3–42 miesiące). Ponadto zaobserwowano nieznaczny korzystny wpływ infliksymabu na wzrost dzieci w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych podczas leczenia infliksymabem.</p>

<b>WNIOSKI</b>	Przeprowadzone badanie wskazuje na skuteczność długoterminowej terapii infliksymabem u pacjentów pediatrycznych z CD.
<b>Lamireau i wsp. 2004 [43]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności infliksymabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z CD. Do badania włączono N=88 dzieci i młodzieży (39 dziewcząt i 49 chłopców w wieku 3,3–17,9 lat). Pacjenci 1–17 infuzji infliksymabu 5 mg/kg w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 4 miesiące (zakres: 1–17 miesięcy).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W 90. dniu po pierwszej infuzji leku, zmniejszenie nasilenia objawów obserwowano u 49% pacjentów, remisję choroby u 29% pacjentów, a nawrót choroby u 13% pacjentów. Stosowana dawka kortykosteroidów zmniejszyła się z 0,59 do 0,17 mg/kg/dzień względem wartości początkowych (<math>p &lt; 0,001</math>). Możliwość zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub żywienia pozajelitowego raportowano w przypadku odpowiednio 53% i 92% pacjentów.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Reakcje na wlew wystąpiły u 13 pacjentów. Dodatkowo raportowano wystąpienie takich działań niepożądanych jak: niedociśnienie, ból głowy, zmęczenie, świąd, dreszcze, ucisk w klatce piersiowej, gorączka, flushing, nudności, tachykardia, uderzenia gorąca.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab jest skuteczny i dobrze tolerowany przez większość dzieci i młodzież z CD. Konieczne jest jednak przeprowadzenie dodatkowych badań pozwalających na dokładniejsze określenie długoterminowej skuteczności leczenia podtrzymującego infliksymabem.
<b>Badania kohortowe</b>	
<b>De Ridder i wsp. 2008 [44]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania było określenie czasu trwania skutecznego leczenia infliksymabem u pacjentów pediatrycznych z CD oraz uzależnienia od infliksymabu u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. Do badania włączono N=66 dzieci z CD leczonych infliksymabem, które odpowiedziały na leczenie indukcyjne. Średnia okresu obserwacji w badaniu wynosiła 41,3 miesiąca (zakres: 12–165 miesięcy).</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że u 15,2% pacjentów obserwowano przedłużenie odpowiedzi na leczenie, podczas gdy 56,1% pacjentów była uzależniona od infliksymabu, a 28,8% z nich straciło odpowiedź na leczenie.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Łącznie u 15,2% pacjentów doszło do zakażenia w trakcie leczenia infliksymabem, a u 12,8% wystąpiła natychmiastowa reakcja alergiczna.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przeprowadzone badanie wskazuje na wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu w trakcie leczenia podtrzymującego u pacjentów pediatrycznych z CD.
<b>Hyams i wsp. 2009 [45]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena długoterminowych efektów klinicznych infliksymabu u dzieci z CD. Do badania włączono N=202 dzieci z nowozdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna, w wieku &lt;16 lat, leczonych infliksymabem. Leczenie podtrzymujące infliksymabem otrzymywało łącznie 158 pacjentów.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wśród 128 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące infliksymabem, objęci okresem obserwacji wynoszącym 1 rok, w momencie rozpoczęcia leczenia infliksymabem 52% pacjentów stosowało kortykosteroidy, a 90% pacjentów immunomodulatory. W okresie obserwacji 1–3 lat, 10% pacjentów równocześnie z infliksymabem stosowało kortykosteroidy. Nieaktywną postać choroby, niewymagającą dodatkowego stosowania kortykosteroidów lub przeprowadzenia operacji obserwowano w przypadku 26%, 44% i 33% pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące infliksymabem odpowiednio przez: 0–1, 1–2 i 2–3 lata.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Podczas leczenia infliksymabem odnotowano jeden przypadek infekcji wirusem ospy wietrznej, jeden przypadek nowotworu oraz 1 przypadek śmierci (jednak pacjent cierpiał z powodu arytmii jeszcze przed zdiagnozowaniem CD)</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przeprowadzone badanie wskazuje, że leczenie podtrzymujące infliksymabem jest skuteczne u dzieci z CD i wiąże się z możliwością wycofania kortykosteroidów w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.
<b>Schnitzler i wsp. 2009 [46]</b>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena długoterminowej skuteczności klinicznej infliksymabu pacjentów z CD. Do analizy włączono 614 pacjentów z CD leczonych infliksymabem. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 55 miesięcy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Początkowo na leczenie nie odpowiedziało 0,9% pacjentów. Utrzymanie korzystnych efektów leczenia obserwowano u 347/547 (63,4%) pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące infliksymabem. Przerwanie leczenia z powodu utraty odpowiedzi na leczenie odnotowano w przypadku 21,6% pacjentów. Konieczność hospitalizacji bądź zabiegu operacyjnego występowała częściej u pacjentów przyjmujących leczenie epizodyczne niż leczenie podtrzymujące infliksymabem. Podobnie przerwanie leczenia kortykosteroidami raportowano u większego odsetka pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące niż w grupie otrzymującej leczenie epizodyczne.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych obserwowano w przypadku 12,8% pacjentów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przeprowadzone badanie wskazuje, że leczenie podtrzymujące infliksymabem jest bardzo skuteczne i pozwala na utrzymanie poprawy w okresie obserwacji, którego mediana wynosi prawie 5 lat, jak również wiąże się ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa konieczności hospitalizacji jak i interwencji chirurgicznej.

<p><b>Teshima i wsp. 2009 [47]</b></p>	<p>Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności infliksymabu w indukcji i utrzymaniu odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Do badania włączono N=133 pacjentów. Odpowiedź na leczenie indukcyjne odnotowano w przypadku 88% pacjentów. Dodatkową terapię immunosupresyjną stosowało 89% pacjentów: 77% pacjentów przyjmowało azatioprynę/6-merkaptopurynę, a 23% pacjentów metotreksat.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Średni czas przez który utrzymywała się odpowiedź na leczenie wynosił 94 tygodnie (95%CI: 78,8–109,2). Utrzymanie odpowiedzi na leczenie odnotowano u 83,2% pacjentów, 63,6% pacjentów i 44,9% pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio: 30, 54 i 108 tygodni.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 15/117 (12,8%) pacjentów: 9 reakcji na wlew, 4 reakcje przypominające chorobę posurowiczą, 1 wysypka i 1 infekcja.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Przeprowadzone badanie wskazuje na skuteczność leczenia podtrzymującego infliksymabem w utrzymaniu odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit.</p>
<p><b>Opisy przypadków</b></p>	
<p><b>Brunner i wsp. 2005 [48]</b></p>	<p>Opis przypadku pacjenta (58-letni mężczyzna) chorującego od wielu lat na CD z towarzyszącymi chorobie owrzodzeniami języka. Zmiany w obrębie jamy ustnej wykazywały oporność na konwencjonalne leczenie strydami, meśalaminą oraz leki stosowane miejscowo.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii u pacjenta zastosowano infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg. Już cztery dni po infuzji leku objawy choroby całkowicie znikły. Pacjent otrzymywał leczenie podtrzymujące infliksymabem podawanym co dwa miesiące w wyniku czego u chorego nie obserwowano żadnych wrzodów.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Przedstawiony opis przypadku wskazuje na skuteczność infliksymabu w leczeniu owrzędzeń języka towarzyszących niekiedy chorobie Leśniowskiego-Crohna.</p>
<p><b>Vincenzi i wsp. 2010 [49]</b></p>	<p>Opis przypadku pacjentki (23 letnia kobieta) chorującej na mukowiscydozę oraz CD. Pacjentką otrzymywała infliksymab w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Już po pierwszych trzech infuzjach infliksymabu obserwowano całkowite wygojenie uszkodzeń odbytu i wyraźną poprawę zmian chorobowych odbytu, gojenie się śluzówki jelita oraz brak rozległych zmian aż do zespolenia kątniczno-krętniczego. Po 7 wlewach infliksymabu u pacjentki obserwowano ogólna poprawę stanu zdrowia oraz wzrost masy ciała o 13 kilogramów. Po 12 miesiącach stan pacjentki nadal był zadowalający.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie odnotowano żadnych powikłań obejmujących zakażenia w obrębie płuc czy sepsy.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab jest skuteczny w leczeniu CD i pozwala na utrzymanie remisji przez długi czas.</p>
<p><b>Ciacci i wsp. 2014 [50]</b></p>	<p>Opis przypadku pacjenta (23-letni mężczyzna rasy kaukaskiej) z zapaleniem zarniniakowym warg oraz chorobą Leśniowskiego-Crohna obejmującą jelito kręte i odbyt. Pacjent otrzymywał infliksymab w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Leczenie infliksymabem pozwoliło na uzyskanie remisji zarówno choroby Leśniowskiego-Crohna jak i zarniniakowego zapalenia warg.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie wystąpiły żadne działania niepożądane w trakcie leczenia infliksymabem w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab jest skuteczny w leczeniu CD jak również wykazuje skuteczność w leczeniu chorób towarzyszących CD.</p>

## 14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 32 opracowania (badania) wtórne dotyczących m.in. zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Odnaleziono:

- 15 przeglądów systematycznych: [463]–[477],
- 13 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [478]–[490],
- 4 raporty HTA: [491]–[494].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

**Tabela 85. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [463]–[494].**

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<b>Przeglądy systematyczne</b>				
<b>Akobeng i wsp. 2008 [463]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd i ocena dostępnych terapii w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> m.in. infliksymab, adalimumab, azatiopryna, 5-ASA, kortykosteroidy, budezonid.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Database, lata 1966-2007.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oraz przeglądy systematyczne lub metaanalizy włączające badania RCT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Rutgeers 1999, Hanauer 2002, Hyams 2007 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego było podsumowanie dowodów naukowych dotyczących skuteczności różnych terapii stosowanych u pacjentów z chorobą Crohna. Najważniejszym ocenianym punktem końcowym było podtrzymanie remisji choroby. Odnaleziono 2 badania RCT dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu choroby Crohna u osób dorosłych [Rutgeers 1999, Hanauer 2002]. Wyniki obydwu tych badań wskazywały na przewagę infliksymabu nad placebo. W większym z wymienionych badań wykazano, że 8-tygodniowa infuzja infliksymabu pozwalała na podtrzymanie remisji do <b>30 tygodnia obserwacji</b> u 94 z 225 pacjentów, podczas gdy w grupie placebo efekt ten osiągnęło 23 z 110 pacjentów (RR=2,0; 95% CI: 1,4; 3,0; NNT=5, 95% CI: 4; 10). Podsumowując, 8-tygodniowe infuzje infliksymabu (5 lub 10 mg/kg masy ciała) są efektywne w podtrzymywaniu remisji u pacjentów z chorobą Crohna.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Rutgeerts 1999 i Hyams 2007 zawarte w przeglądzie systematycznym [Akobeng 2008], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<b>Akobeng i wsp. 2008 (2) [464]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnych metod leczenia choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> dostępne terapie w leczeniu choroby Crohna, w tym infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Database, lata 1966-2007.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oraz przeglądy systematyczne lub metaanalizy włączające badania RCT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Rutgeers 1999, Hanauer 2002, Hyams 2007 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego było podsumowanie różnych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna. Do najważniejszych ocenianych punktów końcowych zaliczono indukowanie odpowiedzi na leczenie oraz podtrzymanie remisji choroby.</p> <p>W przypadku infliksymabu, rozpatrywano 2 badania RCT dotyczące terapii u osób dorosłych [Rutgeers 1999, Hanauer 2002] oraz jedno badanie dotyczące stosowania analizowanej interwencji u dzieci z chorobą Crohna [Hyams 2007]. W każdym z badań oceniano długość okresu podtrzymania remisji po 8-tygodniowej infuzji infliksymabu (5-10 mg/kg). Infliksymab okazał się skuteczniejszy niż placebo po <b>30 tygodniach</b> obserwacji (RR=2,0; 95% CI: 1,4; 3,0; NNT=5, 95% CI: 4; 10) u osób dorosłych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Rutgeerts 1999 oraz Hyams 2007 zawarte w przeglądzie systematycznym [Akobeng 2008], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>
<b>Assasi i wsp. 2010 [465]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci (wiek <math>\geq</math> 18 lat) z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, nie odpowiadający na standardowe leczenie.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, etanercept</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (lata 1950–2008), Embase (lata 1988–2008), PubMed, Willey's Cochrane Library, Thomson's BIOSIS Previews, w latach 1955–2008</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oraz non-RCT, badania obserwacyjne oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna w leczeniu podtrzymującym) Rutgeers 1999, Hanauer 2002, Sands 2005, (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Do przeglądu włączono 13 randozmiwoanych badań klinicznych oraz 5 badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących bezpośrednio analizowane interwencje. Tylko 3 randomizowane badania kliniczne dotyczyły leczenia podtrzymującego infliksymabem.</p> <p>Autorzy opracowania wtórnego wykazali, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby jest znacznie większe u pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące infliksymabem niż u pacjentów otrzymujących jedynie leczenie indukcyjne. <b>Na podstawie przeprowadzonej analizy zbiorczej stwierdzono 2,75 razy większą odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych infliksymabem 5 mg/kg niż placebo w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.</b> W populacji pacjentów z CD z przetokami również stwierdzono większą skuteczność infliksymabu niż placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie i remisji choroby.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w ramach opracowania wtórnego Assasi 2010 [465].</p>
<b>Bebb i wsp. 2004 [466]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności dostępnych terapii w chorobie Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> powszechnie stosowane leki na chorobę Crohna, w tym infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, lata 1966-2003.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z grupą kontrolną placebo, ponadto analizowano tylko dane dla populacji ITT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Hanauer 2002, Sands 2004, Targan 1997, Present 1999 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>W niniejszym przeglądzie systematycznym oceniano efektywność leków powszechnie stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>W przeglądzie uwzględniono 4 badania dotyczące zastosowania infliksymabu u pacjentów z chorobą Crohna. Dwa spośród tych badań dotyczyły oceny podtrzymania remisji choroby u pacjentów którzy odpowiedzieli na inicjalną dawkę infliksymabu. W jednym z badań [Hanauer 2002] infliksymab wykazał przewagę skuteczności nad placebo z NNT=5 (95% CI: 3;10) w <b>30-tygodniowym</b> okresie obserwacji, natomiast w drugim badaniu [Sands 2004] okres obserwacji wyniósł <b>54 tygodnie</b> a ocena dotyczyła pacjentów z chorobą Crohna z powstającymi przetokami jelit – w tym badaniu również zaobserwowano wysoką skuteczność infliksymabu w podtrzymywaniu remisji (46% pacjentów stosujących infliksymab pozostało wolnych od przetok związanych z chorobą Crohna, w</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Targan 1997, Sands 2004 zawarte w przeglądzie systematycznym [Bebb 2004], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
			porównaniu z 24% pacjentów przyjmujących placebo).	
<b>Bell i wsp. 2000 [467]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności i profilu bezpieczeństwa dostępnych terapii w chorobie Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> dostępne leki na chorobę Crohna, w tym infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, od roku 1966.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Stack 1997, Sandborn 1999, van Dullemen 1995, Targan 1997, Rutgeerts 1999, Present 1999, D'Haens 1997 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>W przeglądzie systematycznym dokonano oceny efektywności, profilu bezpieczeństwa oraz mechanizmu działania dostępnych terapii stosowanych u pacjentów z chorobą Crohna.</p> <p>Infliksymab okazał się skuteczny, zarówno pod względem indukowania odpowiedzi na leczenie, jak również podtrzymywania remisji i gojenia śluzówki jelita grubego. W jednym z badań oceniającym kliniczną odpowiedź na leczenie oraz remisję choroby [Targan 1997] pacjenci (N=108) zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących placebo lub infliksymab w dawkach 5 mg/kg, 10 mg/kg lub 20 mg/kg. Nie zaobserwowano odpowiedzi zależnej od dawki. Po <b>4 tygodniach</b> jedna trzecia pacjentów przyjmujących infliksymab osiągnęła remisję choroby, po <b>12 tygodniach</b> różnica w odsetku pacjentów z remisją nie różniła się istotnie pomiędzy grupą badaną a kontrolną (24% infliksymab, 8% placebo, p=0,31).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Targan 1997, oraz Rutgeerts 1999 zawarte w przeglądzie systematycznym [Bell 2000], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>
<b>Bressler i wsp. 2006 [468]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie dostępnych danych na temat różnych opcji medycznych stosowanych w terapii choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Crohna z powstającymi przetokami jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, antybiotyki, azatiopryna, merkaptopuryna.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Present 1999, Sands 2004, Sands 2004 (2), Sands 2006, Miheller 2006, Poritz 2002, Lichtenstein 2005 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Autorzy przeglądu systematycznego dokonali podsumowania różnych opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna, u których występują przetoki jelit. Dostępne dane literaturowe wykazały, że infliksymab jest najlepszą opcją medyczną w analizowanym wskazaniu, określaną jako „złoty standard” postępowania, zarówno pod względem indukowania odpowiedzi na leczenie, jak i pod względem podtrzymywania remisji choroby.</p> <p>Podtrzymanie remisji choroby po <b>54 tygodniach</b> nastąpiło u 46% badanych pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu z 23% spośród pacjentów przyjmujących placebo (p=0,001).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Lichtenstein 2005, Sands 2004, Sands 2004 (2), Sands 2006 zawarte w przeglądzie systematycznym [Bressler 2006], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>
<b>Cohen i wsp. 2014 [469]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnych terapii biologicznych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab oraz dodatkowo:</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Hanauer 2002, Sands 2004, Hyams 2007 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>W przeglądzie systematycznym dokonano oceny dostępnych terapii biologicznych (a dokładniej 7 następujących leków biologicznych: infliksymabu, adalimumabu, certolizumabu pegolu, golimumabu, natalizumabu i wedolizumabu).</p> <p>W przypadku infliksymabu, ocenę skuteczności oparto na 3 referencjach. Pacjenci z początkowo szybką odpowiedzią na podanie inicjalnej dawki infliksymabu mieli większe szanse na podtrzymanie odpowiedzi przez dłuższy okres czasu. W badaniu o akronimie ACCENT I podtrzymanie remisji pomiędzy <b>14. a 54. tygodniem</b> obserwacji odnotowano u 25% i 34% pacjentów z grup przyjmujących infliksymab (w różnych schematach dawkowania) oraz u 11% pacjentów przyjmujących placebo. Infliksymab był lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Sands 2004, Hyams 2007 zawarte w przeglądzie systematycznym [Cohen 2014], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	natalizumab i wedolizumab.			
<b>Danese i wsp. 2011 [470]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności infliksymabu w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Hanauer 2002, Sands 2004, Lichtenstein 2005.</p>	<p>W niniejszym przeglądzie systematycznym dokonano podsumowania wiedzy z poprzednich 10 lat doświadczeń na temat postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna (z powstającymi przetokami lub nie). Opisano również schematy postępowania w przypadku nieskuteczności poszczególnych terapii. Szczególną uwagę zwrócono na infliksymab. Dane na temat jego efektywności klinicznej pochodziły głównie z dwóch badań: ACCENT I oraz ACCENT II. Terapia infliksymabem zapewnia kompletne gojenie śluzówki jelita, a także jest związana z mniejszym odsetkiem zabiegów chirurgicznych. Infiksymab pozwala na utrzymanie długotrwałej remisji choroby.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Lichtenstein 2005, Sands 2004 zawarte w przeglądzie systematycznym [Danese 2014], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>
<b>Doherty i wsp. 2009 [471]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny terapii medycznych stosowanych w zapobieganiu pooperacyjnych nawrotów choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> mesalazyna, 5-aminosalicylany, sulfasalazyna, metronidazol, ornidazol, azatiopryna, 6-merkaptopuryna (6-MP), metotreksat, probiotyki, odżywianie dojelitowe, <b>infiksymab</b>, adalimumab, certolizumab, natalizumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, do lutego 2009 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące wybraną terapię z placebo lub wybrane terapie między sobą.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Regueiro 2009.</p>	<p>Przegląd systematyczny dotyczył terapii medycznych stosowanych w zapobieganiu pooperacyjnych nawrotów choroby Crohna. Do opracowania włączono tylko badania kliniczne z randomizacją porównujące wybraną terapię medyczną z placebo lub poszczególne terapie między sobą. Ocenie poddano również profil bezpieczeństwa poszczególnych interwencji.</p> <p>Do końcowej analizy włączono w sumie 23 badania RCT dotyczące różnych interwencji medycznych, spośród nich tylko jedno dotyczyło infliksymabu. W badaniu tym wzięło udział 24 pacjentów. Infiksymab podawano w dawce 5 mg/kg jako terapię indukcyjną i podtrzymującą w okresie obserwacji <b>54 tygodni</b>. W grupie stosującej infliksymab odsetek klinicznej remisji wyniósł 80%, natomiast w grupie stosującej placebo – 54%.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Regueiro 2009 zawarte w przeglądzie systematycznym [Doherty 2009], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<b>Nahar i wsp. 2003 [472]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny dotyczący skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakoeconomiki infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline i Pre-Medline w okresie od 1966 roku do czerwca 2002 roku</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo dotyczące infliksymabu, publikacje w języku angielskim</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w chorobie Crohna) Hanauer 2002.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono jedno badanie RCT dotyczące leczenia podtrzymującego infliksymabem u pacjentów z CD.</p> <p>Utrzymanie remisji obserwowano u 39% pacjentów stosujących infliksymab 5 mg/kg i u 21% pacjentów stosujących placebo w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni. Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku leczenia infliksymabem niż u pacjentów z grupy kontrolnej (placebo).</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono omówione w ramach opracowania Nahar i wsp. 2003 [472] badanie Hanauer 2002 dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z CD.</p>
<b>Naija i wsp. 2011 [473]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> określenie czynników predysponujących do niepowodzenia terapii infliksymabem oraz mechanizmu niepowodzenia tej terapii.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Database.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> prace oryginalne w języku angielskim i francuskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Van Assche 2008, Karoui 2004, Pender 1998, Sands 2002, Shao 2009, Sandborn 2007, Rutgeerts 2006, Hanauer 2002, Rutgeerts 2004, Rutgeerts 2006 (2), Vermeire 2007, Baert 2003, Schnitzer 2007, Hanauer 2006, Colombel 2007, Oussalah 2009, Sandborn 2007, Schreiber 2007, Vermeire 2008, Danese 2008, Maser 2008.</p>	<p>W przeglądzie systematycznym uwzględniono badania kliniczne o wysokiej wiarygodności, które pozwoliły na ocenę, jakie czynniki mogą wpływać na niepowodzenie terapii infliksymabem u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Ponadto, autorzy przeglądu zaproponowali terapie alternatywne w przypadku gdy stosowanie terapii biologicznej z zastosowaniem infliksymabu nie przynosi efektu.</p> <p>Niepowodzenie terapii infliksymabem w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit jest zależne od stężenia infliksymabu w osoczu. Jeśli stężenie jest niskie bądź niewykrywalne, sugeruje to wysoki poziom przeciwciał przeciwko infliksymabowi, co prowadzi do braku skuteczności leczenia – w takim wypadku sugeruje się przerwania terapii i jej zmianę na inny lek.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań włączonych do przeglądu [Naija 2011] ponieważ nie spełniały kryteriów włączenia do analizy.</p>
<b>Oussalah i wsp. 2010 [474]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie dostępnych danych na temat efektywności i profilu bezpieczeństwa długoterminowej terapii antagonistami TNF w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci oraz dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE (PubMed, od roku 1966 do września 2009), Cochrane Library, EMBASE (lata 1996-2009), Ovid MEDLINER (od roku 1966 do września 2009).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu, okres obserwacji minimum 12 miesięcy, badania prospektywne lub retrospektywne w populacji dzieci lub osób dorosłych, badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub abstraktu.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu CD): Williams 2006; Pacault 2006; Caviglia 2007; Regueiro 2007; Keshavarazian 2007; Costes 2008; Moss</p>	<p>W przeglądzie systematycznym zestawiono prospektywne i retrospektywne badania dotyczące długoterminowego (co najmniej 12 miesięcy) stosowania terapii biologicznymi czynnikami anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab) u osób ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelita (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). W analizie uwzględniono zarówno badania dotyczące populacji osób dorosłych, jak i dzieci.</p> <p>Zidentyfikowano łącznie 41 badań dotyczących zastosowania infliksymabu w terapii osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, z czego 33 badania dotyczyły długoterminowego leczenia choroby. Zidentyfikowano również 3 badania opisujące wyniki długoterminowej terapii infliksymabem u dzieci z CD.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania dotyczące leczenia podtrzymującego infliksymabem u pacjentów z CD omówione w ramach opracowania Oussalah i wsp. 2010 [474], z wyjątkiem badań: Williams 2006, Pacault 2006, Milestone 2008, Dibb 2009, Pedersen 2008 z powodu braku dostępu do pełnego tekstu i abstraktu;</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab,</p>	<p>2008; Caspersen 2008; Milestone 2008; Gonzalez-Lama 2008; Rudolph 2008; Armuzzi 2009; Dibb 2009; Teshima 2009; Gonzaga 2009; Chaparro 2009; Casellas 2007; D'Haens 2008; Van Assche 2008; Choi 2005; Kevans 2006; Poupardin 2006; Pedersen 2008; Vera Mendoza Sr 2008; Schnitzler 2009; Schroder 2004; Tougeron 2009; Wewer 2006; de Ridder 2008; Hyams 2009 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Terapie antagonistami TNF (w tym infliksymabem) charakteryzują się wysoką skutecznością w podtrzymywaniu chorób należących do grupy nieswoistych zapaleń jelita, a stosunek korzyści do ryzyka stosowanej terapii przemawia za stosowaniem leków biologicznych w przypadku opisywanych schorzeń.</p>	<p>Caviglia 2007 ponieważ było to pracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym; Regueiro 2007, Chaparro 2009 ponieważ dotyczyły intensyfikacji dawki infliksymabu; Costes 2008, Moss 2008, Casellas 2007; D'Haens 2008; Van Assche 2008, Tougeron 2009 ponieważ infliksymab podawano równocześnie z innymi lekami; Armuzzi 2009, ; Vera Mendoza Sr 2008 ponieważ były to abstrakty konferencyjne, Choi 2005 ponieważ badanie opublikowano w języku japońskim, Kevans 2006, Gonzaga 2009, Wewer 2006 ponieważ dotyczyły innego problemu decyzyjnego.</p>
<p><b>Peyrin-Biroulet i wsp. 2011 [475]</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie skuteczności terapii osób z nieswoistym zapaleniem jelit na podstawie wskaźników remisji uzyskiwanych przez pacjentów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu UC, m.in. 5-ASA, kortykosteroidy, mesalazyna, metotreksat, azatiopryna, leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, od roku 1966 do stycznia 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu CD): Rutgeerts 1999; Hanauer 2002 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego było podsumowanie badań związanych z leczeniem nieswoistego zapalenia jelit (choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) oraz ocena skuteczności poszczególnych analizowanych terapii pod względem uzyskiwanych przez pacjentów wskaźników remisji choroby.</p> <p>Ogółem, indukcję remisji zaobserwowano u 32% (zakres 25-48%) i 26% pacjentów z CD, leczonych, odpowiednio, infliksymabem oraz adalimumabem. Utrzymanie remisji odnotowano u 39-50% pacjentów z CD leczonych infliksymabem w okresie obserwacji 30-54 tygodnie oraz u 40-47% pacjentów z CD leczonych adalimumabem. Uzyskanie remisji bez konieczności stosowania sterydów odnotowano w przypadku 12-16% pacjentów stosujących infliksymab w okresie obserwacji wynoszącym 48-52 tygodnie i u 23-29% pacjentów leczonych adalimumabem.</p> <p>Ponadto, oszacowano, że około jedna piąta pacjentów z CD i UC leczonych lekami biologicznymi wymaga resekcji jelita po 2-5 latach terapii.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie omówione w ramach opracowania Peyrin-Biroulet i wsp. 2011 [475] badania dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z CD.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<b>Wilson i wsp. 2010 [476]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny dostępnych terapii w leczeniu nieswoistego zapalenia jelita u dzieci</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci pediatryczni z nieswoistym zapaleniem jelit</p> <p><u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu IBD, m.in. immunomodulatory, 5-ASA, kortykosteroidy, leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, anti-CD25; CDP571), terapia żywieniowa.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (w okresie od 1950 roku do grudnia 2006 roku), Embase (w okresie od 1980 roku do grudnia 2006 roku), Cochrane Library (w okresie do 2007 roku)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wszystkie badania dotyczące terapii stosowanych w leczeniu IBD u dzieci, publikacje w języku angielskim</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z CD): Lamireau 2004</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 16 publikacji dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu IBD. Infliksymabu dotyczyło 13 publikacji, w tym 7 były to badania otwarte kohortowe oraz 5 opisów przypadku. Jedno badanie dotyczyło leczenia podtrzymującego infliksymabem w przypadku dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nieodnaleziono natomiast żadnych badań oceniających skuteczność infliksymabu w utrzymaniu remisji u dzieci z CD. W jednym retrospektywnym badaniu stwierdzono jedynie, że 29% pacjentów, którzy otrzymali 1–17 infuzji infliksymabu (przez okres obserwacji, którego mediana wynosiła 4 miesiące) utrzymała remisję choroby przez ponad 90 dni.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono rozpatrywane w ramach opracowania wtórne Wilson 2010 [476] badanie Lamireau 2004</p>
<b>Behm i wsp. 2008 [476]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny badań dotyczących podtrzymywania remisji u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, CDP571.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, w latach 1966-2007.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne RCT, dorośli uczestnicy badań.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Hanauer 2002, Rutgeers 1999, Sands 2004 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego była ocena i podsumowanie danych dotyczących skuteczności leków biologicznych pod względem podtrzymywania remisji u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p>Do analizy włączono 9 badań RCT, z których 3 dotyczyły zastosowania infliksymabu. W badaniu [Rutgeers 1999] okres obserwacji wynosił <b>44 tygodnie</b>, natomiast w badaniach [Hanauer 2002] i [Sands 2004] – <b>54 tygodnie</b>. Badania [Rutgeers 1999] i [Hanauer 2002] były rozpatrywane wspólnie, natomiast badanie [Sands 2004] rozpatrywano osobno z uwagi na różnice w populacji (pacjenci chorzy na chorobę Crohna z występującymi przetokami). W badaniu [Rutgeers 1999] w <b>44 tygodniu</b> obserwacji 52,9% pacjentów przyjmujących infliksymab i 20% pacjentów stosujących placebo wykazywało stan klinicznej remisji choroby (p=0,013). W badaniu [Hanauer 2002] w <b>54 tygodniu</b> obserwacji stan remisji wykazywało 28,3% pacjentów z grupy stosującej infliksymab 5 mg/kg, 38,4% pacjentów z grupy stosującej infliksymab 10 mg/kg oraz 13,6% pacjentów z grupy stosującej placebo. W badaniu [Sands 2004] w <b>54 tygodniu</b> obserwacji stan klinicznej remisji obserwowano u 27% pacjentów stosujących infliksymab i 3% pacjentów przyjmujących placebo, którzy początkowo wykazywali wartość CDAI&gt;20. Infliksymab cechował się również dobrym profilem bezpieczeństwa.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Rutgeers 1999, Sands 2004 zawarte w przeglądzie systematycznym [Behm 2008], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>

**Przeglądy systematyczne z metaanalizą**

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<p><b>Hazlewood i wsp. 2015 [478]</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności klinicznej terapii biologicznych i immunosupresantów stosowanych w celu indukcji i podtrzymania remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna</p> <p><u>Interwencje:</u> metotreksat, azatiopryna/6-merkaptopuryna, infliksymab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase oraz Cochrane Central database, w okresie do czerwca 2014 roku</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, dorośli pacjenci</p> <p><u>Badania włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w CD) Hanauer 2002, Rutgeers 1999, (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 39 badań, z czego 15 badań dotyczyło leczenia CD inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że <b>wszystkie stosowane terapie wykazywały większą skuteczność niż placebo w utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna</b>, z wyjątkiem terapii skojarzonej infliksymab + metotreksat. W porównaniu do azatiopryny/6-merkaptopuryny, zarówno adalimumab (OR=2,9; 95%CrI: 1,6; 5,1), infliksymab (OR=1,6; 95% CrI: 1,0; 2,5) jak i infliksymab + azatiopryna (OR=3,0; 95%CrI: 1,7; 5,5) wykazywały większą skuteczność w utrzymaniu remisji choroby. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, Autorzy opracowania stwierdzili, że adalimumab oraz infliksymab w połączeniu z azatiopryną stanowią najbardziej skuteczne opcje terapeutyczne w indukcji i utrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna. Terapie adalimumabem, infliksymabem oraz infliksymabem stosowanym z azatiopryną wykazywały ponad 98% prawdopodobieństwo większej skuteczności w porównaniu do stosowania azatiopryny/6-merkaptopuryny.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym rozpatrywane w ramach opracowania wtórnego Hazlewood 2015 [478].</p>
<p><b>Singh i wsp. 2014 [479]</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności leków biologicznych stosowanych u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia umiarkowanym po ciężki, którzy nie byli wcześniej leczeni.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, wedolizumab, natalizumab, ustekinumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, od 1 stycznia 1985 do 30 września 2013.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące lek biologiczny z placebo lub z innymi lekiem biologicznym u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia umiarkowanym po ciężki, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Targan 1997, Lemann 2006, Hanauer 2002, Rutgeers 1999 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie efektywności leków biologicznych stosowanych u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia umiarkowanym po ciężki, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami z grupy anty-TNF. Do metaanalizy włączono 17 badań RCT, przy czym w ramach oceny indukcji remisji wykorzystano 11 badań RCT a w ramach oceny podtrzymania remisji – 9 badań RCT.</p> <p>Infliksymab okazał się najskuteczniejszym lekiem w indukowaniu remisji choroby (86%) a adalimumab w podtrzymywaniu remisji choroby (48%). Dla infliksymabu odsetek pacjentów z podtrzymaną remisją wyniósł 11% (nie podano okresów obserwacji).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Targan 1997, Rutgeers 1999 zawarte w przeglądzie systematycznym [Singh 2014], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<p><b>Bounthavong i wsp. 2015 [480] (abstrakt konferencyjny)</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii biologicznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, Cochrane library w okresie do 10 października 2014 roku</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT kontrolowane placebo trwające co najmniej 50 tygodni.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych</p>	<p>Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 11 badań klinicznych z randomizacją, kontrolowanych placebo, z okresem obserwacji trwającym co najmniej 50 tygodni, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu, adalimumabu, certolizumabu, vedolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Szansa na wystąpienie remisji choroby była większa podczas terapii adalimumabem niż infliksymabem (OR=1,40; 95%CrI: 0,86; 2,53), jednak <b>nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami</b>. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zakażeń obserwowano w przypadku infliksymabu (0,010%) niż adalimumabu (0,008%). Podobnie, prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych działań niepożądanych było większe w przypadku infliksymabu (10%) niż adalimumabu (7%). Należy jednak zaznaczyć, że Autorzy opracowania wtórnego [480] nie stwierdzili żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami biologicznymi w zakresie remisji choroby, występowania poważnych infekcji oraz poważnych działań niepożądanych.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych identyfikacja badań rozpatrywanych w ramach opracowania wtórnego Bounthavong 2015 [480] była niemożliwa.</p>
<p><b>Rezaie i wsp. 2013 [481] (abstrakt konferencyjny)</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności klinicznej terapii podtrzymujących stosowanych u dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna</p> <p><u>Interwencje:</u> metotreksat, azatiopryna/6-merkaptopuryna, infliksymab, adalimumab, certolizumab oraz terapie skojarzone</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed oraz Embase w okresie do lutego 2013 roku</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT kontrolowane placebo dotyczące skuteczności analizowanych w leków w zakresie utrzymania remisji choroby</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych</p>	<p>Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do metaanalizy sieciowej włączono 17 badań klinicznych oraz 2 abstrakty konferencyjne oceniające efektywność kliniczną: metotreksatu, azatiopryny/6-merkaptopuryny, <b>infliksymabu, adalimumabu</b>, certolizumabu i terapii skojarzonych w porównaniu do <b>placebo</b> lub aktywnego komparatora, stosowanych w celu podtrzymania remisji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Autorzy opracowania przeprowadzili porównanie wymienionych terapii w analizowanym wskazaniu za pomocą metaanalizy sieciowej z zastosowaniem modelu bayesowskiego</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że wszystkie analizowane terapie były istotnie statystycznie bardziej skuteczne niż placebo. Zarówno adalimumab jak i infliksymab w połączeniu z azatiopryną/6-merkaptopuryną był istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż terapia samą azatiopryną/6-merkaptopuryną. Prawdopodobieństwo, że infliksymab jest bardziej skuteczny niż azatiopryna/6-merkaptopuryna wyniosło 97%.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych identyfikacja badań rozpatrywanych w ramach opracowania wtórnego Rezaie 2013 [481] była niemożliwa.</p>



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<p><b>Stidham i wsp. 2014 [482]-[483]</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności klinicznej inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed oraz Embase w okresie do 31 sierpnia 2013 roku</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT kontrolowane placebo dotyczące skuteczności inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu CD</p> <p><u>Badania włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym CD) Hanauer 2002 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Na podstawie przeszukania, do metaanalizy sieciowej włączono 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących utrzymania remisji choroby podczas terapii infliksymabem, adalimumabem oraz certolizumabem. Autorzy opracowania wtórnego przeprowadzili porównanie wymienionych terapii w analizowanym wskazaniu za pomocą metaanalizy sieciowej z zastosowaniem modelu bayesowskiego, natomiast w celu porównania skuteczności klinicznej inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> względem placebo przeprowadzono tradycyjną metaanalizę.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z 1,86 razy większym prawdopodobieństwem utrzymania remisji choroby (95%CI: 1,21; 2,86), natomiast stosowanie adalimumabu w porównaniu do placebo wiąże się z 2,06 razy większym prawdopodobieństwem utrzymania remisji choroby (95%CI:1,50; 2,82). <b>Przeprowadzona metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w zakresie utrzymania remisji choroby (adalimumab vs infliksymab: RR=1,42; 95%CrI: 0,17; 9,27 [482]; RR=1,88; 95%CrI: 0,31; 10,72 [483]).</b></p> <p>Prawdopodobieństwo uznania za najbardziej skuteczny lek stosowany w celu podtrzymania remisji wynosiło 61% w przypadku adalimumabu oraz 29% w przypadku infliksymabu.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono rozpatrywane w ramach opracowania wtórnego Stidham 2014 [482]-[483] badanie Hanauer 2002.</p>
<p><b>Peyrin-Biroulet i wsp. 2008 [484]</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania terapii anti-TNF w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab, etanercept, onercpet, CDP571.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z grupą kontrolną placebo.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Targan 1997, Hanauer 2002, Present 1999, Sands 2004, Rutgeers 1999 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania terapii biologicznych (leki anti-TNF) w leczeniu choroby Crohna. W badaniu oceniano zarówno krótko jak i długoterminową indukcję remisji choroby a także podtrzymanie remisji u pacjentów, w okresie do 52 tygodni.</p> <p>Dla infliksymabu wykonano dwie subanalizy efektywności w podtrzymywaniu remisji w <b>20-30 tygodniu</b> obserwacji oraz <b>48-52 tygodniu</b> obserwacji. Średnia różnica względem placebo wyniosła 19% (95% CI 11%-27%, p&lt;0,001).</p> <p>Do analizy bezpieczeństwa włączono 21 badań RCT, w których mediana okresu obserwacji wyniosła 24 tygodnie. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania zgonów oraz poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupami pacjentów stosujących leki anti-TNF a grupami przyjmującymi placebo.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Targan 1997, Rutgeers 1999, Sands 2004 zawarte w przeglądzie systematycznym [Peyrin-Biroulet 2008], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<b>Carla-Moreau i wsp. 2015 [485]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> metaanaliza wyników badań dotyczących skuteczności leków anti-TNF w zapobieganiu nawrotom u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Library (2013), MEDLINE (1966-2013), EMBASE (1980-2013).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne z grupą kontrolną, skupiające się na ocenie pooperacyjnych nawrotów choroby Crohna.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Sorrentino 2007, Regueiro 2009, Yoshida 2012, Araki 2013, Armuzzi 2013, Yamamoto 2009, Sorrentino 2012 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie wyników badań dotyczących skuteczności leków anti-TNF w zapobieganiu pooperacyjnym nawrotom choroby u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p>Do zasadniczej części analizy włączono 9 badań, z których 7 dotyczyło stosowania infliksymabu, jednak 5 spośród tych badań porównywało infliksymab z inną interwencją niż placebo. W 2 badaniach o łącznej liczbie pacjentów N=50 oceniano efektywność infliksymabu względem azatiopryny lub mesalminy w leczeniu pooperacyjnych nawrotów choroby ocenianych endoskopowo – wykazano, że infliksymab wykazał lepszą skuteczność niż leki w grupach kontrolnych (OR=16,64; 95% CI:2,51;110,27; NNT=2,26).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Regueiro 2009 i Yoshida 2012 zawarte w przeglądzie systematycznym [Carla-Moreau 2015], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>
<b>Costa i wsp. 2012 (abstrakt) [486]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny dotyczący wpływu leczenia infliksymabem na częstość hospitalizacji i konieczności interwencji chirurgicznych u pacjentów z IBD.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelita</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RTC oraz badania obserwacyjne dotyczące wpływu leczenia infliksymabem na częstość hospitalizacji i konieczności interwencji chirurgicznych u pacjentów z IBD.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych</p>	<p>Do analizy włączono 27 badań, w tym 9 badań z randomizacją i 18 badań obserwacyjnych.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że leczenie infliksymabem zmniejsza ryzyko hospitalizacji jak i ryzyko interwencji chirurgicznych zarówno u pacjentów z CD jak i z CU. Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników włączonych badań obserwacyjnych wykazała, że infliksymab jest skuteczniejszy w leczeniu pacjentów z CD niż z CU (OR=0,32; 95%CI: 0,21; 0,49).</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych identyfikacja badań rozpatrywanych w ramach opracowania wtórnego Costa 2012 [486] była niemożliwa.</p>
<b>Ford i wsp. 2011 [487]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności terapii biologicznych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab, natalizumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, do grudnia 2010.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne z grupą kontrolną placebo, minimum 6-miesięczny okres obserwacji w badaniach dotyczących podtrzymania remisji.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Targan 1997, Lemann 2006, Hanauer 2002, Rutgeers 1999, Sands 2004 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie efektywności klinicznej terapii biologicznych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Do analizy włączono ogółem 27 badań. Badania dotyczące zapobiegania nawrotom choroby Crohna posiadały okresy obserwacji w zakresie <b>26-60 tygodni</b>.</p> <p>Metaanaliza wyników dotyczących skuteczności infliksymabu w zapobieganiu nawrotom choroby Crohna wykazała istotną statystycznie przewagę leku nad placebo (RR=0,72 [0,63; 0,83]).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Targan 1997, Rutgeers 1999 i Sands 2004 zawarte w przeglądzie systematycznym [Ford 2011], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<b>Kawalec i wsp. 2013 [488]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności i profilu bezpieczeństwa terapii biologicznych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia umiarkowanym po ciężki.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, www.clinicaltrials.gov, do listopada 2012.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne z grupą kontrolną, dorośli uczestnicy badań.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (badania kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna) Targan 1997, Hanauer 2002, Rutgeers 1999, Sands 2004, Present 1999, Van Assche 2012, Rils 2012 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa terapii biologicznych (infliksymabu, adalimumabu, certolizumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna w stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkim.</p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniło 19 badań klinicznych, 5 z nich dotyczyło porównania infliksymab vs placebo, 6 – porównania adalimumab vs placebo, 6 – porównania certolizumab vs placebo oraz 2 porównywały bezpośrednio infliksymab vs adalimumab. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że leki anti-TNF charakteryzują się wyższą efektywnością niż placebo w podtrzymywaniu remisji w <b>20-30. tygodniu</b> obserwacji (RB=1,86, 95% CI: 1,61–2,15, p&lt;0,00001) oraz w <b>48-56. tygodniu</b> obserwacji (RB=2,75, 95% CI: 2,13–3,54, p&lt;0,00001).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Hanauer 2002, Targan 1997, Rutgeers 1999 i Sands 2004 zawarte w przeglądzie systematycznym [Kawalec 2013], dotyczące stosowania infliksymabu w terapii choroby Crohna.</p>
<b>Kuenzig i wsp. 2014 [489]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> określenia zmian poziomu białka CRP podczas stosowania terapii biologicznych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było określenia zmian poziomu białka CRP podczas stosowania terapii biologicznych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p>Do przeglądu włączono 5 badań RCT (3 z nich dotyczyły stosowania adalimumabu, 1 infliksymabu i 1 certolizumabu). Oceny punktów końcowych dokonywano po 6 i 12 miesiącach obserwacji. We wszystkich badaniach obserwowano obniżenie poziomu białka CRP podczas fazy podtrzymania leczenia u pacjentów, przy czym poziom ten był istotnie statystycznie niższy u pacjentów stosujących leki anti-TNF niż u pacjentów przyjmujących placebo.</p>	<p>Brak danych na temat badań włączonych do publikacji.</p>
<b>Qiu i wsp. 2013 [490] (abstrakt konferencyjny)</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> metaanaliza badań dotyczących wpływu infliksymabu na zapobieganie nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po zabiegu operacyjnym</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których przeprowadzono resekcję jelita</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 4 badania.</p> <p>Remisja choroby występowała u 90% i 100% pacjentów leczonych infliksymabem w okresi obserwacji wynoszącym odpowiednio: 1 rok i co najmniej 2 lata w porównaniu do 38% i 48% pacjentów przyjmujących placebo. Łącznie remisję odnotowano w przypadku 95% pacjentów leczonych infliksymabem i 44% pacjentów stosujących placebo (OR=12,05; 95%CI: 3,60; 40,37).</p> <p>Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym było istotnie statystycznie mniejsze wśród pacjentów otrzymujących infliksymab (5% pacjentów) niż u osób stosujących placebo (40% pacjentów) – OR=0,14; 95%CI: 0,04; 0,47; p&lt;0,0001.</p>	<p>Ze względu na brak danych bibliograficznych identyfikacja badań rozpatrywanych w ramach opracowania wtórnego Qiu 2013 [490] była niemożliwa.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
<b>Hutfless i wsp. 2014 [491]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa leków biologicznych, immunomodulatorów, kortykosteroidów oraz aminosalicylanów w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna</p> <p><u>Interwencje:</u> leki biologiczne (infiksymab, adalimumab, certolizumab, natalizumab), immunomodulatory, kortykosteroidy, aminosalicylany.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (od 1966 roku do czerwca 2011 roku), Embase (od 1974 roku do czerwca 2011 roku), Cochrane Central Register of Controlled Trials (do 2011).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT dotyczące indukcji i utrzymania remisji choroby Leśniowskiego-Crohna</p> <p><u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu w leczeniu podtrzymującym): Colombel 2010.</p>	<p>Do analizy włączono 136 badań dotyczących łącznie 148 733 pacjentów. Autorzy przeprowadzili dwie odrębne metaanalizy uwzględniające pacjentów dorosłych bądź pediatrycznych. Z uwzględnionych w ramach opracowania badań, 12 dotyczyło terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (dwa z nich dotyczyły leczenia infliksymabem).</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że w przypadku pacjentów dorosłych infliksymab oraz 6-metyloprednizolon wykazywały większą skuteczność niż placebo w zakresie indukcji i utrzymania remisji choroby.</p> <p>Infiksymab wykazywał większą skuteczność niż azatiopryna w zakresie zagojenia śluzówki jelita oraz remisji choroby niewymagającej stosowania sterydów. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy infliksymabem a azatiopryną pod względem poprawy ocenianej przez pacjentów.</p>	<p>W niniejszej analizie nie uwzględniono rozpatrywanego w ramach opracowania wtórnego Hutfless 2014 [491] badania Colombel 2010, ponieważ nie dotyczyło porównania infliksymabu z komparatorami.</p>
<b>Clark i wsp. 2003 [492]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej oraz efektywności kosztowej infliksymabu w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> brak danych.</p>	<p>W raporcie HTA oceniano skuteczność kliniczną infliksymabu w terapii pacjentów chorych na chorobę Crohna, a także jego efektywność kosztową w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami.</p> <p>Do analizy włączono 4 badania RCT, z których jedno (badanie o akronimie ACCENT I) nie zostało ukończony do momentu sporządzania raportu. Dostępne podsumowanie raportu nie uwzględnia szczegółowych danych na temat ocenianych punktów końcowych.</p>	<p>Brak danych na temat badań włączonych do publikacji.</p>
<b>Dretzke i wsp. 2011 [493]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej oraz efektywności kosztowej infliksymabu i adalimumabu w leczeniu choroby Crohna.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Crohna.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, strony internetowe organizacji EMA i FDA, do czerwca 2007 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące infliksymab lub adalimumab z placebo lub infliksymab i adalimumab ze sobą.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Praca jest skrótem z raportu HTA na temat skuteczności infliksymabu oraz adalimumabu stosowanych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Crohna. W raporcie przedstawiono również analizę efektywności kosztowej leków w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Do raportu włączono 11 badań RCT. W przypadku infliksymabu, od 14% do 24% więcej pacjentów uzyskiwało remisję w przypadku terapii podtrzymującej w porównaniu z placebo (brak danych na temat długości trwania okresu obserwacji).</p>	<p>Brak danych na temat badań włączonych do publikacji.</p>
<b>Assasi i wsp. 2009 [494]</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (od 1950 roku), Embase (od 1988 roku), PubMed, Wiley's Cochrane Library, Thomson's BIOSIS Previews.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, non-RCT, badania</p>	<p>Zidentyfikowano łącznie 20 badań RCT oraz 17 badań obserwacyjnych, z czego 8 badań RCT i 10 badań obserwacyjnych dotyczyło pacjentów z CD leczonych infliksymabem. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego infliksymab z adalimumabem</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	<p>jelita grubego, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie konwencjonalne.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie konwencjonalne.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, etanercept.</p>	<p>obserwacyjne oceniające skuteczność analizowanych interwencji w leczeniu CD</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z CD): Rutgeerts 1999; Sands 2004, Hanauer 2002.</p>	<p>w leczeniu CD. Zidentyfikowano natomiast 3 badania porównujące leczenie podtrzymujące infliksymabem względem placebo.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że infliksymab i adalimumab wykazują większą skuteczność niż placebo w zakresie indukcji i utrzymania remisji choroby jak i pod względem redukcji liczby hospitalizacji i zabiegów operacyjnych u pacjentów z CD.</p>	<p>pacjentów z CD rozpatrywane w ramach opracowania wtórnego Assasi 2009 [494].</p>

#### 14.11. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ DOTYCZĄCYCH DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 368 innych doniesień dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

- 264 badań pierwotnych (31 prospektywnych badań klinicznych [95]-[125], 25 retrospektywne badania kliniczne [127]-[151], 1 badanie otwarte [152] 207 opisów przypadków [153]-[358]),
- 104 opracowań wtórnych [359]-[462].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostało omówione w rozdziale 7.3 niniejszego opracowania.

**Tabela 86. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa**

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Prospektywne badania kliniczne
[95] Gisondi i wsp. 2013	Badanie mające na celu porównanie zmian wartości indeksu masy ciała (BMI) u pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą, podczas 7-miesięcznej terapii lekami biologicznymi. Pacjenci zostali podzieleni na dwie kohorty, z czego w jednej grupie (N=83) zastosowano leczenie infliksymabem (5mg/kg; wlewy w 0, 2, 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni), a w drugiej grupie (N=79) zastosowano leczenie ustekinumabem (45 mg w przypadku pacjentów ważących ≤100 kg lub 90 mg w przypadku pacjentów ważących >100 kg; iniekcje w 0 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni).

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p align="center"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjenci wykazywali bardzo dobrą odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie biologiczne. Po jednym miesiącu terapii infliksymabem, wartość wskaźnika PASI obniżyła się z 16,2±9,1 do 4,1±4,7 (p=0,001), a po 7 miesiącach terapii do 2,4±3,2 (p=0,001). Natomiast w przypadku ustekinumabu, wartość wskaźnika PASI obniżyła się z 18,4±8,2 do 8,1±5,2 po jednym miesiącu leczenia (p=0,001), a następnie po 7 miesiącach leczenia do 4,1±5,5 (p=0,001). Z kolei, procentowa poprawa wskaźnika PASI w grupie leczonej infliksymabem wyniosła po 1 i 7 miesiącach leczenia odpowiednio 64%±26% i 85%±16%, a w grupie leczonej ustekinumabem 60%±30% po 1 miesiącu leczenia i 82%±14% po 7 miesiącach terapii (p=0,2). Wskaźnik PASI 75, po 1 miesiącu leczenia, odnotowano u 32% pacjentów leczonych infliksymabem i u 28% pacjentów leczonych ustekinumabem. Po 7 miesiącach terapii, 96% pacjentów przyjmujących infliksymab uzyskało wskaźnik PASI 50, a 69% uzyskało wskaźnik PASI 75. Natomiast w przypadku terapii ustekinumabem wskaźnik PASI 50, po 7 miesiącach terapii, odnotowano w przypadku 82% pacjentów, a wskaźnik PASI 75 u 58% pacjentów.</p> <p align="center"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Zarówno po 1 jak i po 7 miesiącu terapii, odnotowano istotny statystycznie wzrost wskaźnika BMI w przypadku pacjentów leczonych infliksymabem, podczas gdy nie odnotowano żadnych zmian w przypadku pacjentów stosujących ustekinumab. Wartość BMI wzrosła o 2,1%±4,5%, a masa ciała o 2,5±3,3 kg u pacjentów leczonych infliksymabem po 7 miesiącach terapii, w porównaniu do wzrostu BMI o 0,1%±3,3% i masy ciała o 0,6±1,1 kg u pacjentów stosujących ustekinumab. W 7 miesiącu terapii aż u 45% pacjentów otrzymujących infliksymab wartość wskaźnika BMI wzrosła o ponad 2%, podczas gdy taki wzrost odnotowano tylko w przypadku 11% pacjentów leczonych ustekinumabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że w przeciwieństwie do infliksymabu, leczenie z zastosowaniem ustekinumabu nie prowadzi do wzrostu BMI u pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą.
<b>[96] Gisondi i wsp. 2013</b>	<p align="center">Badanie wykonane na 162 chorych na łuszczycę, z czego 83 osoby (30 kobiet i 53 mężczyzn) w wieku 28-66 lat zostały poddane terapii infliksymabem.</p> <p align="center"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p align="center">Nie analizowano.</p> <p align="center"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 7 miesiącach podawania leku w przypadku leczenia infliksymabem BMI wzrosło o 2,1±4,5% a masa ciała o 2,5±3,3kg. 45% pacjentów leczonych infliksymabem miało zwiększone BMI o &gt;2%, natomiast 52% nie miało zmiany bądź BMI zwiększyło się o &lt;1,9%. U 3% chorych BMI zmniejszyło się. Stosowanie infliksymabu wiązało się z ryzykiem prawie dwukrotnego zwiększenia BMI (OR=1,8; 95%CI=1,5-2,1).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują na ryzyko zwiększenia się BMI i masy ciała u chorych, w których leczeniu stosowany jest infliksymab.
<b>[97] Lee i wsp. 2011</b>	<p align="center">Badanie wykonane na 415 chorych. Większość z nich stanowili pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD). Porównywano częstość występowania reakcji w miejscu wlewu podczas jedno- i dwugodzinnego podawania infliksymabu. W sumie (na wszystkich chorych) wykonano 2156 cykli.</p> <p align="center"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p align="center">Nie analizowano.</p> <p align="center"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W przypadku dwugodzinnego wlewu reakcje na wlew występowały w częstości 0,28 na 1000 osobodni, natomiast w przypadku jednogodzinnego wlewu – 0,08 na 1000 osobodni (p=0,07). Jednoczesne podawanie azatiopryny, markaptopuryny lub metotreksatu zmniejszyła częstość reakcji wśród chorych na IBD (2h – 0,1 na 1000 osobodni, 1h – 0,14 na 1000 osobodni; p=0,002) jednak nie w innych przypadkach.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Działania niepożądane są częstsze podczas kilku pierwszych wlewów. Może to być spowodowane nadwrażliwością na reakcję chimerycznego białka i/lub przez rozwój przeciwciał spowodowanych przez infliksymab. Jednoczesne podawanie azatiopryny, markaptopuryny lub metotreksatu może zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych.
<b>[98] Al-Mutairi i wsp. 2013</b>	W badaniu wzięło udział 315 osób w wieku 20-65 lat, z czego 100 (48 mężczyzn i 137 kobiet) zostało poddane terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 4, 6 i następnie co 8 tygodni. Wyniki otrzymano po 24 tygodniach obserwacji.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród chorych, leczonych infliksymabem wystąpiły 33 przypadki grzybicy paznokci (33%). Wynik ten był istotny statycznie w porównaniu do grupy kontrolnej (<math>p &lt; 0,01</math>), przy czym w pozostałych grupach (etanercept i adalimumab) w porównaniu do grupy kontrolnej wynik był nieistotny statystycznie (<math>p &gt; 0,01</math>).</p> <p>Wśród grzybów, które zostały rozpoznane w grupie infliksymabu, wyróżnia się: <i>Trichophyton rubrum</i> 16 chorych (16%), <i>Trichophyton mentagrophyte</i> 6 chorych (6%), <i>Candida albicans</i> 5 chorych (5%), <i>Candida glabrata</i> 2 chorych (2%), <i>Rhodotorula rubra</i> 2 chorych (2%), <i>Penicillium sp.</i> 1 chory (1%), <i>Mucor sp.</i> 1 chory (1%).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują, że istnieje znaczący związek pomiędzy występowaniem grzybicy paznokci w przypadku stosowania terapii infliksymabem w leczeniu łuszczycy.
<b>[99] Renzo i wsp. 2011</b>	<p>W badaniu wzięło udział 40 osób chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W skutek leczenia blokerami TNF-<math>\alpha</math> po 24 tygodniach badania u 75% chorych z łuszczycą i 60% chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono przyrost masy ciała.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują, że terapia lekami biologicznymi może spowodować przyrost masy ciała.
<b>[100] Listing i wsp. 2005</b>	<p>Długoterminowe, prospektywne, kohortowe badanie o akronimie RABBIT (ang. <i>rheumatoid arthritis-observation of biologic therapy</i>). Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (wiek 18-75 lat), włączeni do rejestru pacjentów leczonych terapią biologiczną i konwencjonalną przez Niemieckie Centrum Badań Chorób Reumatycznych (ang. <i>German Rheumatism Research Center</i>) w okresie maj 2001 roku - wrzesień 2003 roku, 512 pacjentów otrzymujących etanercept, 346 - infliksymab, 70 - anakinra i 601 pacjentów leczonych lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (leczenie konwencjonalne, grupa kontrolna).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie 12 miesięcy od włączenia pacjenta do badania. Analiza obejmowała wyniki uzyskane do września 2004 roku, kiedy to 74% z zarejestrowanych pacjentów zakończyło 12 miesiąc terapii. Ze względu na małą liczbę pacjentów w tym okresie, wyniki uzyskane dla pacjentów traktowanych anakinrą są niepełne i wymagają potwierdzenia. Infekcje zaobserwowano u 204 na 1529 pacjentów (13%), z czego 15% w grupie z etanerceptem, 21% z infliksymabem, 13% z anakinrą i 6% w grupie kontrolnej. 72 z 251 zdarzeń niepożądanych (28,7%) zaklasyfikowano jako lekkie, a 66 spełniało kryteria ciężkich zdarzeń niepożądanych (26,3%), z których: n=4 skutkowały śmiercią pacjenta, n=9 bezpośrednim zagrożeniem życia, n=41 wymagało leczenia szpitalnego, n=12 doprowadziło do znaczącej niepełnosprawności lub innych zdrowotnych konsekwencji.</p> <p>Liczba wszystkich zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w ciągu roku w przeliczeniu na 100 osobolat: 22,6 dla grupy pacjentów z etanerceptem, 28,3 dla grupy z infliksymabem i 6,8 dla grupy kontrolnej (różnice w stosunku do grupy kontrolnej przy <math>p &lt; 0,0001</math>). Liczba wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 osobolat wyniosła: 6,4 dla grupy pacjentów z etanerceptem, 6,2 dla grupy z infliksymabem i 2,3 dla grupy kontrolnej (<math>p &lt; 0,0016</math>). Po uwzględnieniu różnic dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji u poszczególnych pacjentów, nie związanego z zastosowanym leczeniem, względne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> oszacowano na 2,2 (etanercept) i 2,1 (infliksymab) w stosunku do kontroli. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane, których ryzyko wzrasta podczas terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> to w głównej mierze: infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych (infekcje grypopodobne, zwłaszcza zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli n=19, gruźlica płuc n=1 w grupie z infliksymabem, ropień płuc n=1 w grupie z etanerceptem), infekcje skóry i tkanki podskórnej (róża, czyraki, ropnie, zanokcica), infekcje żołądkowo-jelitowe i tkanek miękkich jamy ustnej. Wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> w porównaniu z kontrolą dotyczył infekcji dolnych dróg oddechowych.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis badania wskazuje, że u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów objętych terapią inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń ciężkich (częstość zdarzeń niepożądanych 3,3-4,1 i częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych 2,7-2,8 razy wyższa niż w grupie pacjentów kontrolnych). Wzrost ten może być w części spowodowany wrażliwością/predyspozycjami pojedynczych pacjentów na infekcje, jednak nawet uwzględniając te predyspozycje, obserwuje się znaczący wpływ terapii biologicznej na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wśród terapii biologicznych, te z zastosowaniem inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> wydają się jeszcze zwiększać powyższe ryzyko.</p>
<b>[101] Dixon i wsp. 2006</b>	<p>Prospektywne badanie kohortowe. Dane z Rejestru Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSRBR, ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i>), z okresu grudzień 2001 r. – wrzesień 2005 r. Badanie mające na celu porównanie ryzyka wystąpienia poważnych infekcji u pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (łącznie 7664 pacjentów, w tym 3596 w grupie z etanerceptem, 2878 z infliksymabem i 1190 z adalimumabem), w stosunku do osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących konwencjonalne przeciwreumatyczne leki modyfikujące (1354 pacjentów, grupa porównawcza). Do grupy, gdzie stosowano leki anty-TNF-<math>\alpha</math> włączano pacjentów, którzy po raz pierwszy byli objęci terapią z inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, zgodnie z brytyjskimi wytycznymi ich wskaźnik aktywności choroby DAS28 (ang. <i>Disease Activity Score</i>)&gt;5,1, oraz do września 2005 r. przynajmniej przez 6 miesięcy otrzymywali leki. W grupie porównawczej znajdowali się pacjenci nie objęci dotychczas terapią biologiczną, o DAS28 &gt;4,2 i co najmniej od 6-ciu miesięcy otrzymujący konwencjonalne leki przeciwreumatyczne. 45-ciu pacjentów w trakcie badania przeniesiono z grupy porównawczej do grupy objętej terapią biologiczną.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W analizowanym okresie czasu zaobserwowano wystąpienie 525 poważnych infekcji w grupie otrzymującej terapię anty-TNF-<math>\alpha</math> i 56 przypadków w grupie z konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi. Wszystkie infekcje dotyczyły: górnych dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich, kości i stawów oraz dróg moczowych. Choć wstępnie ryzyko infekcji było wyższe w grupie, gdzie stosowano terapię anty-TNF-<math>\alpha</math> (53/1000 osobolat vs 43/1000 osobolat w grupie porównawczej), to skorygowany o ryzyko wyjściowe współczynnik występowania infekcji (IRR, ang. <i>incidence rate ratio</i>) w grupie anty-TNF-<math>\alpha</math> oszacowano na 1,03 (CI95%=0,68-1,57), w porównaniu z grupą z terapią konwencjonalną. Grupy nie różniły się także pod względem tempa nasilania objawów infekcji.</p> <p>W przypadku pacjentów z grupy anty-TNF-<math>\alpha</math> nie zaobserwowano różnic w częstości występowania infekcji pomiędzy poszczególnymi terapiami biologicznymi (z zastosowaniem etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu). Jednakże, istotne różnice zaobserwowano między grupą anty-TNF-<math>\alpha</math> a grupą porównawczą, biorąc pod uwagę już tylko infekcje skóry i tkanek miękkich. Wówczas skorygowany współczynnik występowania wyniósł 4,28 (CI95%=1,06-17,17) dla grupy objętej leczeniem biologicznym, w porównaniu z pacjentami nie traktowanymi inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>. Ponadto pacjenci z grupy anty-TNF-<math>\alpha</math> wykazywali wzrost zapadalności na zakażenia bakteryjne wewnątrzkomórkowe (19 przypadków i wszystkie w grupie z terapią biologiczną), które lokalizowały się często w nietypowych miejscach: 7 na 10 przypadków gruźlicy stanowiła gruźlica pozapłucna, oraz 2 z 3 przypadków zakażeń <i>Salmonella</i> sp. i 2 z 3 zakażeń <i>Listeria monocytogenes</i> prowadziły do septycznego zapalenia stawów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis badania wskazuje, że u pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów terapia anty-TNF-<math>\alpha</math> nie wpływała na wzrost ryzyka wystąpienia poważnych infekcji ogółem. Ponadto, nie obserwuje się różnic w ryzyku wystąpienia zakażenia pomiędzy trzema głównymi typami leczenia biologicznego z etanerceptem, infliksymabem czy adalimumabem. Należy jednak zachować ostrożność w stosowaniu terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, ze względu na istotnie (ponad czterokrotnie) wyższe ryzyko poważnych infekcji skórnych i tkanek miękkich, w stosunku do chorych leczonych konwencjonalnymi środkami przeciwreumatycznymi. TNF-<math>\alpha</math> w trakcie infekcji drobnoustrojów bierze udział w m.in. aktywacji komórek śródbłonna i rekrutacji komórek układu odpornościowego w miejscu infekcji, w migracji komórek prezentujących antygen do węzłów chłonnych, oraz wpływa na regulację stężenia chemokiny i innych cytokin zapalnych. Zablokowanie funkcji TNF-<math>\alpha</math> może wobec tego negatywnie wpływać na zdolność organizmów pacjentów do obrony przed infekcjami skóry.</p>
<b>[102] Dixon i wsp. 2010</b>	<p>Prospektywne badanie kohortowe. Dane z Rejestru Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSRBR, ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i>), prowadzonego od 2001 r. Badanie mające na celu porównanie ryzyka zachorowania na gruźlicę u pacjentów z reumatologicznym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem, infliksymabem i adalimumabem, biorąc pod uwagę średni czas zachorowania od rozpoczęcia leczenia, lokalizację zakażenia i pochodzenie etniczne chorych. Porównanie 10 712 pacjentów objętych terapią anty-TNF (w tym 3913 pacjentów leczonych etanerceptem, 3295 infliksymabem, i 3504 adalimumabem) oraz 3232 pacjentów otrzymujących konwencjonalne przeciwreumatyczne leki modyfikujące. Dane dotyczące testów przesiewowych na utajone zakażenie gruźlicą u pacjentów nie było wymagane, ale przypadki z już potwierdzoną utajoną infekcją nie były brane pod uwagę podczas analizy.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Do kwietnia 2008 roku wśród badanych zdiagnozowano 40 przypadków zachorowań na gruźlicę (u 39 pacjentów) i wszystkie przypadki dotyczyły pacjentów poddawanych terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>. Więcej przypadków gruźlicy zanotowano wśród chorych leczonych infliksymabem (144 zdarzeń/100 000 osobolat) i adalimumabem (136 zdarzeń/100 000 osobolat), niż wśród tych traktowanych etanerceptem (39 zdarzeń/100 000 osobolat). Średni czas zaobserwowania zdarzenia niepożądanego był najkrótszy w grupie z infliksymabem (5,5 m-ca), następnie w grupie z etanerceptem (13,4 m-ca), a najdłuższy dla pacjentów leczonych adalimumabem (18,5 m-ca). 13 z 40 przypadków zdiagnozowano już po zaprzestaniu leczenia. 25 zachorowań dotyczyło gruźlicy pozapłucnej (67% zachorowań na gruźlicę w grupie z infliksymabem, 65% w grupie z adalimumabem i 50% z etanerceptem), a 11 stanowiło postać rozsianą (wielonarządową) (17% zachorowań na gruźlicę w grupie z infliksymabem, 40% w grupie z adalimumabem i 13% z etanerceptem). Osoby o kolorze skóry innym niż odmiana biała wykazały ponad sześciokrotnie większą częstość zachorowania na gruźlicę podczas terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> (dane o pochodzeniu etnicznym były dostępne tylko dla 32 zarażonych gruźlicą). 10 pacjentów z 39, u których zdiagnozowano gruźlicę, zmarło w przeciągu 12 miesięcy od postawienia diagnozy (u 7 z nich gruźlica stanowiła przyczynę lub współprzyczynę zgonu).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis badania kohortowego wskazuje, że terapia z zastosowaniem inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> może zwiększać ryzyko zachorowania na gruźlicę u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, generalnie jednak liczba zdiagnozowanych zachorowań w badaniu nie była duża. Dodatkowo, ryzyko infekcji jest znacznie wyższe, odpowiednio (trzy- i czterokrotnie) u pacjentów leczonych infliksymabem i adalimumabem (przeciwciałami monoklonalnymi), niż tych objętych terapią etanerceptem (rozpuszczalnym receptorem TNF-<math>\alpha</math>). Pozapłucna gruźlica stanowi wyższy odsetek zachorowań w grupie pacjentów leczonych infliksymabem i adalimumabem niż etanerceptem. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę odpowiedniego wyboru rodzaju/typu terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z podwyższonym ryzykiem zachorowania na gruźlicę.</p>
<p><b>[103] Tubach i wsp. 2009</b></p>	<p>Badanie kliniczno-kontrolne. Badanie mające na celu porównanie ryzyka zachorowania na gruźlicę u osób poddawanych terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, niezależnie od wskazania dotyczącego zastosowania takiego leczenia. Dane pochodzą z francuskiego rejestru o akronimie RATIO (ang. <i>The French Research Axed on Tolerance of Biotherapies</i>) i obejmują okres 3 lat.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród pacjentów objętych leczeniem anty-TNF-<math>\alpha</math> zidentyfikowano 69 potwierdzonych przypadków zachorowania na gruźlicę. W grupie tej znalazły się osoby włączone do terapii ze względu na reumatoidalne zapalenie stawów (n=40), spondyloartropatię (n=18), zapalenie jelita grubego (n=9), łuszczycę (n=1) i chorobę Behçeta (n=1). Zachorowania na gruźlicę dotyczyły zarówno pacjentów stosujących infliksymab (n=36), adalimumab (n=28) jak i etanercept (n=5). 51 pacjentów ze zdiagnozowaną gruźlicą, przed włączeniem do terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, była w grupie ryzyka zachorowania ze względu na wykazywanie jednego lub kilku czynników predysponujących ich do rozwoju zakażenia (średnica próby tuberkulinowej &gt;5 mm, wyniki RTG sugerujące gruźlicę w historii choroby, nieleczona gruźlica lub ekspozycja na zakażenie, pochodzenie ze strefy endemicznej). Żaden z pacjentów nie otrzymał profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego. Skorygowana o wiek i płeć pacjentów zapadalność na gruźlicę w grupie poddanej leczeniu biologicznemu wynosiła 116,7/100000 osobolat (9,3/100,000 osobolat dla grupy z etanerceptem, 187,5/100,000 osobolat z infliksymabem i 215,0/100,000 osobolat z adalimumabem). Wskaźnik występowania w odniesieniu do grupy porównawczej (generalna populacja Francuzów) oszacowano na 12,2 (95% przedział ufności 9,7–15,5), a wewnątrz grupy anty-TNF-<math>\alpha</math> był wyższy dla terapii infliksymabem (18,6) i adalimumabem (29,3) niż z etanerceptem (1,8). Objawy kliniczne gruźlicy u 27 chorych (39%) lokalizowały się w obrębie śródpiersia i opłucnej, a u 42 (61%) były pozapłucne (w tym u 28 osób w formie gruźlicy rozsianej). U dwóch pacjentów pomimo stwierdzenia gruźlicy nie zatrzymano podawania anty-TNF-<math>\alpha</math>, a 8-miu ponownie włączono do terapii biologicznej, po leczeniu gruźlicy. Żaden z pacjentów, z tej 10-cio osobowej podgrupy, w okresie obserwacji nie doświadczył nawrotu gruźlicy.</p> <p>Badanie kliniczno-kontrolne obejmowało 68 pacjentów chorujących na gruźlicę, którzy byli poddawani terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, oraz grupę kontrolną, którą stanowiło 136 pacjentów leczonych antagonistami TNF-<math>\alpha</math>, ale bez objawów gruźlicy. W przypadku terapii infliksymabem i adalimumabem iloraz szans zachorowania (ang. Odds ratio, OR) na gruźlicę był wyższy o odpowiednio 13,3 (95% przedział ufności 2,6-69,0) oraz 17,1 (95% przedział ufności 3,6-80,6) w stosunku do tego wykazanego dla etanerceptu. Inne czynniki predykcyjne zachorowania na gruźlicę, poza formą terapii biologicznej stanowiły: wiek, okres do pierwszego roku od wprowadzenia terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> oraz pochodzenie z obszaru endemicznego dla gruźlicy.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane badanie wskazuje, że ryzyko zachorowania na gruźlicę wzrasta w trakcie stosowania antagonistów TNF-<math>\alpha</math>. Ryzyko związane jest głównie z początkowym okresem terapii biologicznej. Należy zwracać szczególną uwagę na czynniki predykcyjne gruźlicy, oraz brak leczenia profilaktycznego u pacjentów predysponowanych (lekami przeciwgruźliczymi), ponieważ mogą sprzyjać reaktywacji utajonego zakażenia. Powinno się również uzupełnić badania przesiewowe krwi o obecność limfocytów T anty-TB. Ryzyko zakażenia wzrasta u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty-TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab, adalimumab), w stosunku do osób objętych terapią z użyciem rozpuszczalnego receptora TNF-<math>\alpha</math> (etanercept).</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p><b>[104] Strangfeld i wsp. 2009</b></p>	<p>Analizowane dane pochodzą z prospektywnego, kohortowego badanie o akronimie RABBIT (ang. <i>rheumatoid arthritis–observation of biologic therapy</i>). Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, włączeni do rejestru pacjentów leczonych terapią biologiczną i konwencjonalną przez Niemieckie Centrum Badań Chorób Reumatycznych (ang. <i>German Rheumatism Research Center</i>) w okresie maj 2001 r. - grudzień 2006 r. Badanie mające na celu wykazanie czy zastosowanie terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wpływa na częstość zachorowania na półpasiec i czy na zmianę tej częstości wpływa typ zastosowanego antagonisty TNF-<math>\alpha</math> (przeciwciała monoklonalne - infliksymab, adalimumab, białko fuzyjne/rozpuszczalny receptor - etanercept). W prezentowanej analizie wzięło udział 5040 pacjentów, w tym 1252 pacjentów otrzymujących etanercept, 591 - infliksymab, 1423 – adalimumab i 1774 pacjentów leczonych lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (leczenie konwencjonalne, grupa kontrolna). W analizie brano pod uwagę zachorowania na półpasiec zareportowane do listopada 2007 r.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W analizowanej grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów zaobserwowano 86 przypadków zachorowania na półpasiec (u 82 pacjentów), z czego 39 wśród osób z terapią przeciwciałami anti-TNF-<math>\alpha</math>, 23 z etanerceptem, oraz u 24 osób z grupy kontrolnej. Częstość występowania półpaśca oszacowana na podstawie surowych danych na 1000 osobolat wynosiła 11,1 (95%CI=7,9 -15,11) dla grupy z przeciwciałami monoklonalnymi (infliksymab, adalimumab), 8,9 (95%CI=5,6 -13,3) dla grupy z etanerceptem i 5,6 (95%CI=3,6 -8,3) dla grupy kontrolnej. Sugerowało to istotny wzrost ryzyka zachorowania na półpasiec po zastosowaniu terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, w szczególności gdy terapią tą były przeciwciała anti-TNF-<math>\alpha</math>. Jednakże uwzględniając korektę częstości zachorowań ze względu na wiek pacjentów, stopień nasilenia choroby podstawowej, stosowanie glikokortykoidów (czynniki predysponujące wystąpienia infekcji) względne ryzyko wystąpienia półpaśca wynosiło 1,82 (95%CI=1,05-3,15) po zastosowaniu przeciwciał anti-TNF-<math>\alpha</math>, 1,36 (95%CI=0,73-2,55) po etanerceptcie, oraz łącznie dla całej klasy inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> 1,63 (95%CI=0,97-2,74) i nie spełniało warunków klinicznej istotności. U osób objętych terapią infliksymabem i adalimumabem częściej występowała odmiana półpaśca zajmującego wiele dermatomów, oraz półpaśca ocznego (13 przypadków), w porównaniu z pacjentami stosującymi etanercept (2) i przeciwreumatyczne leki modyfikujące (4).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane badania wskazują, że zastosowanie terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> z użyciem przeciwciał monoklonalnych (infliksymab, adalimumab) u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów wydaje się być związane ze wzrostem ryzyka zachorowania na półpasiec. Ze względu na brak założonej istotności statystycznej uzyskanych rezultatów, teza ta wymaga jednak dalszych badań. Analizujący wyniki wskazują, że zastosowanie etanerceptu nie powoduje zauważalnych różnic w częstości zachorowania na półpasiec, więc typ i mechanizm działania antagonisty TNF-<math>\alpha</math> może istotnie wpływać na profil bezpieczeństwa danej terapii. Bazując na uzyskanych wynikach, sugeruje się monitorowanie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi pod względem wczesnych symptomów półpaśca.</p>
<p><b>[105] Lora i wsp. 2013</b></p>	<p>Badaniem objęto 27 chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą (grupa badana) oraz 27 chorych z niezapalnymi chorobami dermatologicznymi (grupa kontrolna). Pacjentom podawano infliksymab dożylnie w dawce 5mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6, później co 8 przez okres 12-tu miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Częstość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeciwciał antynuklearnych po 12 miesiącach leczenia infliksymabem zwiększyła się z 22% (6/27 osób) do 63% (17/27 osób), <math>p &lt; 0,01</math>;</li> <li>- przeciwciał anti-dsDNA zwiększyła się z 7% (2/27 osób) do 48% (13/27 osób), <math>p &lt; 0,01</math>;</li> <li>- przeciwciał IgG anti-nukleosom zwiększyła się z 7% (2/27 osób) do 37% (10/27 osób), <math>p &lt; 0,05</math>.</li> </ul>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wyniki tego badania wskazują na to, że pacjenci z łuszczycą poddani terapii infliksymabem narażeni są na pojawienie się znamiennego poziomu określonych przeciwciał we krwi. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tej terapii.</p>
<p><b>[106] Ortigosa i wsp. 2014</b></p>	<p style="text-align: center;">W badaniu wzięło udział 12 chorych (5 kobiet i 7 mężczyzn) z ciężką łuszczycą w wieku 19-66 lat.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu oceniano komórkowe odpowiedzi immunologiczne podczas leczenia infliksymabem. Komórki jednokomórkowe krwi obwodowej były stymulowane fitohemaglutyniną, superantygenem enterotoksyny B, lizatem wirusa cytomegalii (CMV) i antygenami <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Po 7 tygodniach leczenia infliksymabem zwiększyło się wydzielanie interferonu gamma stymulowane superaty genem enterotoksyny B i fitohemaglutyniną. CMV jest albo nie zmienione, albo wzrosło. W 7 tygodniu badania nastąpił znaczny wzrost odpowiedzi na antygeny <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>W badaniu tym wykazano, że leczenie infliksymabem nie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi na antygeny <i>Mycobacterium tuberculosis</i> oraz poziomu interferonu gamma, a nawet ją zwiększa.</p>
<b>[107] NCT00760669</b>	<p>W badaniu wzięło udział 1055 osób (w tym 363 kobiety i 692 mężczyzn) w średnim wieku 39 lat. Do badania zakwalifikowano pacjentów z Reumatoidalnym Zapaleniem Stawów, Łuszczycowym Zapaleniem Stawów oraz Zesztywniającym Zapaleniem Stawów Kręgosłupa. Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów otrzymywali infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni. Wyniki otrzymano po 30 tygodniach obserwacji.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Poważne działania niepożądane wystąpiły u 12 (1,14%) chorych. Były to: ostry zawał mięśnia sercowego, jaskra, gruźlica, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, bóle stawów, pleców i szyi. Pozostałe działania niepożądane wystąpiły u 95 (9%) chorych. Były to: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, pokrzywka, świąd, niedokrwistość, kołatanie serca, niestrawność, bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wrzody żołądka, zapalenie dziąseł, owrzodzenie jamy ustnej itd.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Wyniki badania wskazują na to, że może wystąpić dużo różnych działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem leku.</p>
<b>[108] NCT00727298</b>	<p>W badaniu wzięło udział 4465 osób w średnim wieku 46 lat. Do badania zakwalifikowano pacjentów z Reumatoidalnym Zapaleniem Stawów, Łuszczycowym Zapaleniem Stawów, Zesztywniającym Zapaleniem Stawów Kręgosłupa, łuszczycą oraz chorobą Crohna. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 3-10 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6 a następnie przez kolejne 24 miesiące co 4-8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Poważne działania niepożądane wystąpiły u 296 (6,63%) chorych. Były to między innymi: tachykardia, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, spadek ciśnienia krwi, zawroty i bóle głowy, skurcz oskrzeli, duszności, pokrzywka, nadciśnienie tętnicze. Pozostałe działania niepożądane wystąpiły u 5% badanych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Autorzy badania wskazują na dalszą konieczność podawania infliksymabu w warunkach szpitalnych. Należy zachować ostrożność w stosowaniu tego leku.</p>
<b>[109] Tauber i wsp. 2014</b>	<p>W badaniu wzięło udział 29 (17 mężczyzn i 12 kobiet) osób w średnim wieku 39 lat cierpiących na łysienie plackowate. 11 osób (spośród badanych) chorowało również na łuszczycę, 11 na reumatyzm zapalny i 7 na zapalne choroby jelit. Średni czas ekspozycji na blokery TNF-<math>\alpha</math> przed wystąpieniem łysienia plackowatego wynosił 22,5 miesiąca. 10 osób przyjmowało infliksymab, 11 adalimumab oraz 8 etanercept.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Leczenie blokerami TNF-<math>\alpha</math> po wystąpieniu łysienia plackowatego zostało przerwane u 14 osób, natomiast u 15 nadal kontynuowane. Specjalne leczenie przeciwko łysieniu zostało włączone u odpowiednio 71% i 67% tych pacjentów. Całkowite lub częściowe ustąpienie objawów łysienia plackowatego nastąpiło w ciągu 5 miesięcy w sumie u 76% chorych. Nie było istotnej różnicy pomiędzy</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	grupami. Po wznowieniu terapii blokerami TNF- $\alpha$ w pierwszej grupie u 2 pacjentów nastąpił nawrót łysienia plackowatego.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie leczenia za pomocą blokerów TNF- $\alpha$ może mieć związek z wystąpieniem łysienia plackowatego.
<b>[110] Esmalzađeh i wsp. 2009</b>	<p>Do badania włączono 92 pacjentów leczonych infliksymabem z przyczyn innych niż łuszczyca (głównie choroba Crohn'a i reumatoidalne zapalenie stawów). Średni wiek pacjentów: 41 lat, średni okres leczenia infliksymabem: 26 miesięcy, średnia dawka infliksymabu: 5,6 mg/kg/8 tygodni. Celem badań była analiza przypadków wystąpienia działań niepożądanych w postaci zapalenia skóry u pacjentów po zastosowaniu infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania niepożądane w postaci egzemy (zapalenia skóry) po podaniu infliksymabu wystąpiły u 15 z 92 włączonych do badania pacjentów. Wywiad przeprowadzony wśród pacjentów wskazał, że jedynym czynnikiem, który może zwiększać ryzyko (OR=3,6) wystąpienia zapalenia skóry u pacjentów przyjmujących infliksymab, były indywidualne przypadki wystąpienia symptomów atopowych w historii ich choroby. Płeć, wiek, choroba z powodu której stosowano infliksymab, dawka infliksymabu i długość terapii, a także stosowanie innych immunosupresantów podczas terapii nie miały związku z wystąpieniem niepożądanych objawów skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują, że jedynym czynnikiem, który może wpływać na wystąpienie zapalenia skóry w następstwie podania infliksymabu, jest obecność symptomów atopowych w historii choroby pacjenta. W badaniu nie analizowano przypadków terapii infliksymabem u pacjentów z łuszczycą.
<b>[111] Salmon-Ceron i wsp. 2011</b>	<p>W badaniu analizowano ryzyko wystąpienia oportunistycznych infekcji (innych niż gruźlica) u pacjentów poddanych terapii antagonistami TNF (infliksymab, adalimumab lub etanercept).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przez okres 3 lat odnotowywano przypadki wystąpienia oportunistycznych infekcji u pacjentów po przejściu terapii anty-TNF.</p> <p>W sumie zebrano 45 przypadków infekcji u 43 pacjentów leczonych infliksymabem (N=29), adalimumabem (N=10) lub etanerceptem (N=4) z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (N=26), spondyloartropatii (N=3), stanów zapalnych jelita grubego (N=8), łuszczycy (N=1) lub innych wskazań (N=5). 33% z tych infekcji miało pochodzenie bakteryjne, 40% - wirusowe, 22% - grzybicze, a pozostałe 4% były infekcjami pasożytniczymi. Ryzyko wystąpienia oportunistycznych infekcji podczas terapii infliksymabem wynosiło: OR=17,6 (95% CI 4,3 - 72,9); p&lt;0,0001, dla adalimumabu: OR=10 (2,3 - 44,4); p=0,002, a dla etanerceptu stosowanego łącznie z doustnymi steroidami: OR=6,3 (2,0-20,0); p=0,002.</p>
<b>WNIOSKI</b>	U pacjentów stosujących terapię anty-TNF może dojść do rozwoju oportunistycznych infekcji różnego pochodzenia.
<b>[112] van Lingen i wsp. 2009</b>	<p>Celem badania było sprawdzenie, czy terapia infliksymabem moduluje ekspresję cząsteczek CD26/DPPIV na keratynocytach i limfocytach T u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Z 8 uczestniczących w badaniu pacjentów (w wieku od 36 do 55 lat), ukończyło je 6 (pozostali zrezygnowali z powodu wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii). Pacjenci otrzymali infliksymab (5 mg/kg) w 0, 2, 6 oraz 14 tygodniu terapii. Ponadto, od pacjentów pobierano fragmenty skóry objętej zmianami łuszczycowymi w celu wykonania barwień immunohistochemicznych na obecność cząsteczek CD26/DPPIV.</p> <p>Po 2 tygodniach terapii średnia wartość PASI pacjentów zmniejszyła się z 19,27 <math>\pm</math> 3,17 do 12,35 <math>\pm</math> 2,45 (p&lt;0,05). Po 16 tygodniach PASI dla tych pacjentów wynosiło 2,52 <math>\pm</math> 0,38 co oznacza, że redukcja PASI w ciągu całej terapii wyniosła 86,9% (p&lt;0,001). Terapia infliksymabem nie wywołała istotnych zmian w ekspresji cząsteczek CD26/DPPIV na powierzchni komórek skóry objętej zmianami łuszczycowymi.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Dwóch pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jednak przypadki te nie zostały opisane w niniejszej publikacji.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab jest wysoce skuteczny w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy, jednak nie wszystkie molekularne mechanizmy jego działania zostały poznane.
<b>[113] Dubosc i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>54-letnia kobieta ze zdiagnozowaną spondyloartropatią była leczona za pomocą infliksymabu (5 mg/kg). Leczenie bardzo szybko przyniosło poprawę stanu pacjentki, jednak po 7 miesiącach od podania infliksymabu na skórze jej rąk, nóg i twarzy pojawiły się małe (1-5 mm), swędzące zmiany o charakterze rumieniowym, wstępnie zdiagnozowane jako łuszczycyca. Po 14 miesiącach od rozpoczęcia terapii infliksymabem na skórze lewej nogi pacjentki pojawiły się liczne guzkowate zmiany wielkości 10-20 mm. Równocześnie zdiagnozowano zakrzepicę żył głębokich lewej nogi, a dodatkowymi zaburzeniami były duszności i suchy kaszel. W efekcie przerwano terapię infliksymabem i wykonano 2 biopsje skóry, które wykazały zapalenie tkanki podskórnej oraz ziarniniakowe zapalenie skóry. Po 5 miesiącach od zaprzestania podawania infliksymabu objawy ustąpiły.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Jednym z rzadko występujących działań niepożądanych związanych z terapią antagonistami TNF może być reakcja ziarniniakowa skóry. Patofizjologiczna rola TNF oraz jego inhibitorów w formowaniu ziarniniaka jest niewyjaśniona.
<b>[114] Lee i wsp. 2007</b>	<p>Badanie prospektywne, mające na celu analizę powstawania lub nasilenia się zmian skórnych u pacjentów poddawanych terapii antagonistami TNF-<math>\alpha</math>, przeprowadzone na grupie 150 osób ze zdiagnozowanymi chorobami reumatycznymi (reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów), leczonych infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni, wlewy dożylnie), adalimumabem (40 mg co 2 tygodnie, podskórnie) i etanerceptem (25 mg co tydzień, podskórnie).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W okresie od października 2002 r. do października 2004 r., u 35 ze 150 pacjentów uwzględnionych w badaniu zaobserwowano zmiany skórne podczas terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>. Z tej grupy 35 pacjentów (18 kobiet i 17 mężczyzn, wiek 19-76 lat) 16 osób zapadło na przewlekłe choroby zapalne skóry (zmiany łuszczycopodobne n=8, wypryskowe zmiany sugerujące atopowe zapalenie skóry n=8), a 13 wskazywało na infekcję (łupież pstry n=3, grzybica skóry gładkiej n=3, zakażenie drobnoustrojami/egzema n=5, zakażenie wirusem opryszczki n=1, ostre skórne zakażenie gronkowcem n=1). Pozostałe 6 osób stanowiły pojedyncze przypadki: opryszczkowego zapalenia skóry, łupieżu różowego, zapalenia spojówek, łysienia plackowatego, łysienia androgenowego i leukoplastycznego zapalenia naczyń.</p> <p>U 31 pacjentów zmiany pojawiły się po raz pierwszy podczas terapii biologicznej, a u 4 uległy zaostrzeniu podczas stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Podczas badania u pacjentów leczonych antagonistami TNF- $\alpha$ zaobserwowano występowanie szerokiego spektrum różnych klinicznie zmian skórnych jako zdarzeń niepożądanych. Rejestrowano zarówno chroniczne zmiany zapalne jak i infekcje skórne, nowe jak i już wcześniej obserwowane i nawracające w nasileniu. Właściwe leczenie dermatologiczne spowodowało, że nie było konieczności rezygnacji ze stosowanego leczenia biologicznego. Nie zaobserwowano związku pomiędzy typem zastosowanego leczenia (etanercept, infliksymab, adalimumab), a występowaniem określonych zmian skórnych. U pacjentów nie wystąpiły reakcje alergiczne czy toksyczne na leki, a obecność zróżnicowanych zmian skórnych po terapii anty-TNF- $\alpha$ może być związana z predyspozycjami genetycznymi. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych, wszelakie zmiany skórne pojawiające się podczas terapii anty-TNF- $\alpha$ powinny być dokładnie badane, rozpoznawane i zgromadzone w rejestrach.
<b>[115] Lequerre i wsp. 2006</b>	203 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub spondyloartropatiami poddawanych terapii infliksymabem w dawce 120 ml/h. Analizowano częstość zdarzeń niepożądanych w trakcie podawania leku, oraz podejmowano próby dostosowania szybkości infuzji w zależności od reakcji na lek.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>(abstrakt)</b>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U 23 z 203 pacjentów (11,3%) podczas wlewu infliksymabu zaobserwowano ostre reakcje na podawanie leku. Podawania infliksymabu zaprzestano u 8 osób (przed wprowadzeniem zmian w szybkości podawania leku). Pozostałych 15/23 pacjentów podzielono pod względem występujących działań niepożądanych na: grupę A - nadciśnienie, świąd, nagłe zaczerwienienie twarzy, wymioty, tachykardia lub bradykardia, dreszcze, gorączka – 8 pacjentów, oraz grupę B - pokrzywka, łaskotanie w gardle, obrzęk Quinckiego, duszność i niedociśnienie tętnicze – 7 pacjentów. Pacjentom z grupy A zmniejszono szybkość podawania wlewu do 60-80 ml/h z bardzo dobrym skutkiem. W grupie B wlew przerywano, podawano leki redukujące objawy reakcji na lek, a po ustąpieniu objawów wznowiano dożylne podawanie infliksymabu 60 ml/h.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Modyfikacja szybkość wlewu infliksymabu może wpływać na reakcję pacjentów na lek. Wprowadzenie odpowiednich rekomendacji dotyczących tempa dożylnego podania infliksymabu może pozwolić na czerpanie korzyści z terapii pacjentom, którzy źle tolerują standardowe podawanie leku.</p>
<b>[116] Wasserman i wsp. 2004 (abstrakt)</b>	<p>113 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym w czasie 60,6 ± 28,9 tygodni podano średnio 10,5 ± 4,9 wlewów infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród 1183 obserwowanych wlewów infliksymabu odnotowano 104 (8,8) przypadki, gdzie infuzja leku była związana z wystąpieniem reakcji niepożądanych. Reakcje alergiczne (świąd, pokrzywka) stanowiły 4,2% zdarzeń niepożądanych, reakcje sercowo-płucne (niedociśnienie, nadciśnienie, tachykardia) 3,0%, podczas gdy inne zdarzenia (ból głowy, nudności, wymioty) to 2,0%. Reakcje niepożądane wystąpiły u 8,0% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 3 mg/kg i 10,3% otrzymujących lek w dawce 5 mg/kg. Wśród pacjentów, którzy mieli podawane leki przeciwhistaminowe, u 13,2% odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego w trakcie wlewu, podczas gdy takie reakcje obserwowano tylko u 7,5% pacjentów, którym leków antyhistaminowych nie podawano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisane badania wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z podawaniem (wlewem) infliksymabu są rzadkie, zwłaszcza reakcje ciężkie i można je ograniczać. Częstość zdarzeń niepożądanych nie zależy od podawanej dawki leku, a leczenie antyhistaminowe stosowane przed wlewem może wzmacniać częstość występowania tych zdarzeń.</p>
<b>[117] Adisen i wsp. 2010</b>	<p>Celem badania była analiza obecności przeciwciał anti-infliksymab w surowicy pacjentów z łuszczycą, poddawanych terapii infliksymabem, oraz oszacowanie wpływu obecności tych przeciwciał na efekt kliniczny stosowanego leczenia. Grupa 15 pacjentów (7 kobiet i 8 mężczyzn) ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (łuszczycą zwykłą plackowatą, łuszczycą krostkową uogólnioną, erythrodermia łuszczycowa), leczonych wlewami dożylnymi infliksymabu w dawce 5 mg/kg według schematu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Kryteria włączenia pacjentów: wskaźnik PASI &gt; 10, wskaźnik BSA ≥ 10%, nietolerancja lub brak efektów leczenia innymi terapiami systemowymi - metotreksatem, retinoidami, cyklosporyną, furanokumaryną z UV, w historii choroby brak poważnych zakażeń, chorób limfoproliferacyjnych i aktywnej gruźlicy. Obecność przeciwciał anti-infliksymab w surowicy krwi szacowano za pomocą testu ELIZA, a efektywność leczenia za pomocą wskaźnika oceny nasilenia łuszczycy PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) – dane kliniczne oraz próbki krwi były gromadzone po każdym wlewie infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Analizowano razem z profilem bezpieczeństwa – poniżej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród 15 analizowanych pacjentów n=5 wytworzyło przeciwciała anti-infliksymab (33,3%). Przeciwciała te zaobserwowane zostały u poszczególnych pacjentów odpowiednio po 5, 6, 7, 10 i 13-tym wlewie infliksymabu. Jeden z pacjentów ze względu na gwałtowną reakcję po trzecim wlewie musiał przerwać terapię.</p> <p>Pozostali pacjenci, u których nie obserwowano przeciwciał anti-infliksymab w surowicy (n=10), w efekcie terapii biologicznej uzyskali znaczącą poprawę objawów klinicznych, objawiającą się redukcją średniej wartości wskaźnika PASI dla grupy z 20,4 ± 8,3 (rozpoczęcie terapii) do 5,3 ± 2,4 (analiza po średniej ilości wlewów dla pacjenta w grupie = 5,9 ± 3,2). U osób z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-infliksymab nie odnotowano aż tak dużej poprawy, a średnia wartość wskaźnika PASI w tej grupie z wartości 23,3 ± 11 (rozpoczęcie terapii) obniżyła się do 10 ± 4,9 (analiza</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	po średniej ilości wlewów dla pacjenta w grupie = $9 \pm 5,2$ ). Nie zaobserwowano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał anti-infliksymab a wiekiem i płcią pacjentów, nasileniem i czasem trwania choroby podstawowej, typem zdiagnozowanej łuszczycy. Włączenie metotreksatu do leczenia pacjentów z grupy z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-infliksymab powodowało uzyskanie poprawy objawów klinicznych łuszczycy.
<b>WNIOSKI</b>	Opisane badanie sugeruje, że analiza obecności przeciwciał anti-infliksymab u pacjentów z łuszczycą ma znaczenie kliniczne. U pacjentów z przeciwciałami anti-infliksymab (ponad 30% badanych) obserwowano obniżenie skuteczności terapii biologicznej i/lub pojawianie się nowych zmian łuszczycowych. Prawdopodobnym jest, że obecność przeciwciał może wpływać również na wzrost reakcji nadwrażliwości na leczenie. Stąd, istotnym jest zarówno monitorowanie tworzenia przeciwciał skierowanych przeciw infliksymabowi u leczonych nim pacjentów, jak i wprowadzanie strategii leczenia pozwalających uniknąć bądź opóźnić tworzenie się tych przeciwciał. Utrzymywanie schematu regularnych wlewów infliksymabu może ograniczać prawdopodobieństwo syntezy przeciwciał anti-infliksymab, ze względu na wytworzenie tolerancji immunologicznej.
<b>[118]Mahadevan i wsp. 2005</b>	Badanie wykonane na 10 pacjentach, z czego 7 chorych ukończyło fazę podtrzymania. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W badaniu stwierdzono, że wśród pacjentów leczonych infliksymabem występowała normalna objętość i stężenie plemników, jednak ich ruchliwość się zmniejszyła. Po infuzji leku następował znaczny wzrost objętości nasienia.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu nie wpływa znacząco na objętość i stężenie plemników u mężczyzn.
<b>[119]Uchino i wsp. 2013</b>	Do badania włączono 196 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z czego 22 pacjentów przed operacją poddanych było terapii infliksymabem. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W wyniku badania stwierdzono, że zakażenie miejsca operowanego wystąpiło wśród 24% wszystkich pacjentów. Ogólnie zakażenia wystąpiły u 35,2% wszystkich pacjentów. Nie stwierdzono powiązania pomiędzy występującymi zakażeniami pooperacyjnymi a leczeniem infliksymabem.
<b>WNIOSKI</b>	Nie stwierdzono powiązania pomiędzy występującymi zakażeniami pooperacyjnymi a leczeniem infliksymabem.
<b>[120]Ungar i wsp. 2014</b>	Celem badania była ocena występowania przeciwciał anti-infliksymab. Do badania włączono 125 pacjentów z IBD. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przeciwciała anti-infliksymab wystąpiły u 46% pacjentów. Wykryte one zostały średnio po 4,5 miesiącach leczenia. Występowanie przeciwciał wiązało się jednocześnie z brakiem możliwości określenia poziomu leku w surowicy krwi (OR=2,9; 95%CI: 2,1; 3,9). Więcej przeciwciał występowało wśród pacjentów przyjmujących wyższe dawki leków. Wykazano również, że występowanie przeciwciał wiązało się z utratą odpowiedzi na leczenie.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do wystąpienia przeciwciał anti-infliksymab, co znowu może wiązać się z utratą odpowiedzi na leczenie wśród tych pacjentów.
<b>[121]Uyanikoglu i wsp. 2014</b>	Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania infliksymabu. Do badania włączono 36 pacjentów z IBD, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Stwierdzono przynajmniej jedno działanie niepożądane wśród 10 pacjentów (28%). Wśród działań niepożądanych wystąpiła przede wszystkim anafilaksja (6% pacjentów), ostra reakcja na wlew (6%

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	pacjentów), niedociśnienie (6% pacjentów), niewydolność oddechowa (6% pacjentów), wysypka (6% pacjentów), nadciśnienie (3%), ucisk w klatce piersiowej (3%). Leczenie przerwano jedynie u pacjentów z anafilaksją.
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem może doprowadzić do wystąpienia działań niepożądanych.
<b>[122]Probert i wsp. 2003</b>	Do badania włączono 43 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. 23 pacjentów przyjmowało placebo w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0. i 2. 20 osób przyjmowało placebo. Po 6 tygodniach obserwacji, pacjenci z odpowiedzią na leczenie przeszli do fazy otwartej badania i przyjmowali infliksymab w dawce 10 mg/kg. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Ciężkie działania niepożądane wystąpiły tylko w grupie przyjmującej placebo (dwa przypadki). Pozostałe działania niepożądane zostały ocenione jako łagodne i nie było istotnej różnicy w częstości ich występowania pomiędzy grupami.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab jest dobrze tolerowany przez pacjentów.
<b>[123]Ochsekuhn i wsp. 2004</b>	Do badania włączono 13 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. 6 pacjentów leczonych było infliksymabem w dawce 5 mg/kg, natomiast 7 sterydami. Po 13 tygodniach obserwacji odpowiedź na leczenie wystąpiła wśród 5 (83,3%) pacjentów leczonych infliksymabem oraz wśród 6 (85,7%) pacjentów leczonych sterydami. Remisję uzyskało 3/6 (50%) pacjentów leczonych infliksymabem oraz 5/7 (71,4%) pacjentów przyjmujących sterydy. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie było istotnie statystycznych różnic w częstotliwości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami. U 5 pacjentów z grupy przyjmującej sterydy wystąpił przyrost masy ciała i efekt twarzy księżycowej. U dwóch pacjentów z grupy przyjmującej sterydy wystąpił trądzik twarzy, a u jednego zdiagnozowano rozwiniętą dysfurię związaną z leczeniem. U jednego pacjenta z grupy przyjmującej infliksymab wystąpił ból głowy w czasie drugiej i trzeciej infuzji.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu nie wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
<b>[124]Laharie i wsp. 2012</b>	Do badania włączono 115 pacjentów, z czego 58 przyjmowało cyklosporynę, natomiast 57 przyjmowało infliksymab. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 9 (16%) pacjentów przyjmujących cyklosporynę i 14 (25%) pacjentów przyjmujących infliksymab doświadczyło działań niepożądanych. Po jednym pacjencie z każdej grupy doświadczyło działań niepożądanych ze strony układu krążenia. Po jednym pacjencie z każdej grupy doświadczyło gorączki. Najczęściej występującym działaniem niepożądanim było pogorszenie choroby (3 pacjentów w grupie przyjmującej cyklosporynę oraz 7 w grupie przyjmującej infliksymab).
<b>WNIOSKI</b>	Więcej działań niepożądanych wystąpiło w grupie przyjmującej infliksymab.
<b>[125]Herrlinger i wsp. 2010</b>	Do badania włączono 27 pacjentów, z czego 19 chorowało na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, natomiast 8 chorowało na nieokreślone zapalenie jelita grubego. Pacjenci przyjęli 3 wlewy infliksymabu w dawce 5 mg/kg. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> 6 (25%) pacjentów uzyskało długotrwałą remisję choroby, 4 (17%) odpowiedziało na leczenie, natomiast 10 (58%) nie odpowiedziało na leczenie. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Działania niepożądane wystąpiły wśród 8 pacjentów: reakcje alergiczne, bóle stawów, nasilenie depresji, powikłania infekcyjne (półpasiec, opryszczka i zapalenie płuc). Dwa z nich zostały uznane za ciężkie działania niepożądane (reakcja uczuleniowa i wirusowe zapalenie płuc) w wyniku których leczenie infliksymabem przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Terapię przerwano tylko wśród dwóch pacjentów w wyniku wystąpienia działań niepożądanych, dlatego leczenie infliksymabem można uznać za bezpieczne.
<b>Retrospektywne badania kliniczne</b>	



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[127] Abuabara i wsp. 2011</p>	<p>Badanie zostało wykonane z wykorzystaniem danych uzyskanych z medycznej bazy danych z <i>United Health Group</i>. Uwzględniono pacjentów z łuszczycą powyżej 18 roku życia. W badaniu wzięło udział ponad 25 tysięcy chorych, z czego ponad 16 tysięcy poddawanych było terapii biologicznej, około 15 tysięcy poddano leczeniu blokerami TNF, w tym 1654 infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Badano prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca u chorych. W przypadku leczenia biologicznego HR=4,30 (95%CI =3,61-5,10), w terapii blokerami TNF HR=4,33 (95%CI=3,60-5,15), natomiast w leczeniu infliksymabem HR=3,94 (95%CI=2,1-6,74).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Istnieje ryzyko wystąpienia zawału serca w przypadku leczenia łuszczycy za pomocą infliksymabu, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku.</p>
<p>[128] Caspersen i wsp.</p>	<p>W badaniu przeanalizowano dane medyczne dotyczące 651 pacjentów z IBD, w tym 619 z CD, 15 z CU i 17 z niesklasyfikowanym IBD, leczonych infliksymabem w latach 1999–2005.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Reakcje na infuzję obserwowano w przypadku 146/3351 wlewów leku. Znacznie mniej reakcji na wlew obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie azatyporynę lub metotreksat. Czterech pacjentów zachorowało na raka. Zgon wystąpił u 13 pacjentów. Dwa zgony spowodowane były przez infekcje prawdopodobnie związane z terapią infliksymabem.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Działania niepożądane podczas terapii infliksymabem występują u niektórych pacjentów, ale są raczej rzadkie. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zachorowania na raka podczas terapii infliksymabem.</p>
<p>[129] Keshavarzian i wsp.</p>	<p>W badaniu przeanalizowano dane medyczne dotyczące N=447 pacjentów stosujących infliksymab w wieku poniżej 90 lat w momencie pierwszej infuzji leku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Ze wszystkich 6 458 wlewów leku, 3,5% infuzji związana była z wystąpieniem reakcji na wlew, a mniej niż 0,1% była związana z wystąpieniem poważnych reakcji na wlew. Pacjenci stosujący równocześnie leki immunosupresyjne rzadziej doświadczali wystąpienia reakcji na wlew. Wśród wszystkich pacjentów u 19,7% wystąpiła przynajmniej jedna reakcja na wlew, podczas gdy u 0,4% pacjentów wystąpiły poważne reakcje na wlew.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Częstość występowania poważnych reakcji na wlew podczas terapii infliksymabem była niska.</p>
<p>[130] Gisondi i wsp. 2007</p>	<p>Badanie wykonane na 141 pacjentach, w tym 40 z nich poddano terapii infliksymabem (12 kobiet i 28 mężczyzn) w wieku 36-58 lat. Infliksymab podawany był dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Po 6-ciu miesiącach u pacjentów przyjmujących infliksymab nastąpił przyrost masy ciała średnio o 2,5±3,3 kg (p=0,004). 3 chorych (7,5%) schudło, w przypadku 7 chorych (17,5%) nie doszło do zmiany masy ciała, a 19 chorych (47,5%) przytyło o 1-3 kg oraz 11 chorych (27,5%) zwiększyło masę ciała o 4-10 kg. BMI wśród osób poddanych terapii infliksymabem zwiększyło się o 0,8±1 punkt (p=0,003).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wyniki tego badania wskazują na to, iż w przypadku osób leczonych blokerami TNF może dojść do wzrostu masy ciała.</p>
<p>[131] Tan i wsp.</p>	<p>W badaniu wzięły udział 143 osoby. Chorym podawano infliksymab, etanercept, adalimumab, efalizumab lub ustekinumab.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>2013</b>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W 12 tygodniu badania u pacjentów przyjmujących infliksymab średnia masa ciała zwiększyła się o 1,7 kg, natomiast w tygodniu 24 o 3,2 kg. BMI w 12 tygodniu zwiększyło się o 0,6 punktu, a w tygodniu 24 o 1,4 punktu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują, że terapia infliksymabem może spowodować przyrost masy ciała i BMI.
<b>[132] Cozzani i wsp. 2013 (abstrakt)</b>	<p>W badaniu analizowano częstość występowania przypadków wytworzenia oporności na leki biologiczne (inhibitory TNF: infliksymab, etanercept, adalimumab) u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W badaniu wykorzystano test ELISA do wykrycia przeciwciał u pacjentów leczonych infliksymabem (N=15), etanerceptem (N=18) oraz adalimumabem (N=18). U 13,3% pacjentów wykazano przeciwciała anti-infliksymab, u 16,6% przeciwciała anti-adalimumab, natomiast żaden z pacjentów leczonych etanerceptem nie wytworzył przeciwciał na lek.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Detekcja przeciwciał przeciwko lekom biologicznym powinna stać się rutynowym badaniem podczas terapii pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów TNF. Weryfikacja pacjentów którzy przestają odpowiadać na leczenie może pomóc w decyzji o zmianie leku, co w konsekwencji zapobiegnie pogorszeniu stanu pacjenta na skutek wytworzenia nadwrażliwości na lek w jego organizmie.
<b>[127] Wee i wsp. 2012</b>	<p>W badaniu wzięło udział 59 chorych na łuszczycę, z czego 6 przyjmowało infliksymab w dawce 3 mg/kg masy ciała, a 53 – w dawce 5 mg/kg masy ciała.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Działania niepożądane sklasyfikowano do 3 grup: łagodne (uderzenia gorąca, zawroty głowy, bóle głowy, pocenie, kołatanie serca i nudności), umiarkowane (ból w klatce piersiowej, duszność, nadciśnienie i niedociśnienie <math>\pm 20</math> mmHg skurczowego ciśnienia krwi, podwyższona temperatura, pokrzywka) i ciężkie (nadciśnienie i niedociśnienie <math>\pm 40</math> mmHg skurczowego ciśnienia krwi, dreszcze, ucisk w klatce piersiowej, duszności ze świszczącym oddechem). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po podaniu wlewu wynosiła 1,5% (w przypadku 13 z 858 wlewów). Z 13 reakcji 10 było ostrych, dwie opóźnione, a jedna ostra i opóźniona. Wystąpiło 5 reakcji łagodnych, 3 umiarkowane i 3 ciężkie. U 10 z 59 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują na to, że zdarzenia niepożądane w przypadku pacjentów leczonych infliksymabem występują rzadko.
<b>[134] Ducharme i wsp. 2010</b>	<p>W badaniu wzięło udział 3161 osób (w tym 1711 kobiet i 1450 mężczyzn) w średnim wieku 44 lata. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg masy ciała.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Podczas badania wystąpiło w sumie 524 działań niepożądanych, z czego 405 miało miejsce podczas wlewu a 119 w ciągu 24 godzin po wlewie. Działania niepożądane wystąpiły u 353 chorych, wśród których 37 pacjentów przyjmowało infliksymab po raz pierwszy. Najwięcej działań niepożądanych wystąpiło w grupie wiekowej 19-34 lata (144), najmniej natomiast wśród osób najmłodszych (18 lat i mniej) i najstarszych (75 lat i więcej) – po 16 zdarzeń w każdej grupie. Większość zdarzeń niepożądanych miało przebieg łagodny (n=263) lub umiarkowany (n=233). Zdarzenia ciężkie stanowiły tylko 5,3% (n=28) wszystkich. Wśród działań niepożądanych wystąpiły przede wszystkim: świąd, ból głowy, podwyższone ciśnienie krwi, mrowienie, zaczerwienienie, bóle stawów, dreszcze, suchość skóry oraz podwyższona temperatura ciała. U 39 pacjentów wlewy zostały przerwane, z czego u 27 terapia nie została więcej powtórzona.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Podczas stosowania infliksymabu stwierdzono przede wszystkim występowanie skórnych działań niepożądanych.
<b>[135] Cobo-Ibáñez i wsp. 2008</b>	<p>Celem badań była ocena wpływu terapii infliksymabem lub etanerceptem na występowanie zapalenia błony naczyniowej oka, które jest często występującym objawem pozastawowym spondyloartropatii (SpA). W badania analizowano przypadki 150 pacjentów chorych na SpA różnego pochodzenia.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród 150 pacjentów poddanych leczeniu infliksymabem lub etanerceptem z powodu spondyloartropatii, u 19 odnotowano wystąpienie zapalenia błony naczyniowej przed rozpoczęciem terapii. Po rozpoczęciu terapii tylko u 1/10 pacjentów leczonych infliksymabem odnotowano nowy stan zapalny błony naczyniowej oka, natomiast w grupie leczonej etanerceptem nowe zachorowanie na stan zapalny błony naczyniowej odnotowano u 6/10 pacjentów. Różnice w częstotliwości występowania zapalenia błony naczyniowej oka w grupie pacjentów leczonych infliksymabem i etanerceptem z powodu SpA były istotne (p=0,041).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Pacjenci leczeni infliksymabem z powodu spondyloartropatii rzadziej wykazują objawy zapalenia błony naczyniowej oka niż pacjenci leczeni etanerceptem. Infliksymab jest lekiem bezpiecznym i rzadko powoduje działania niepożądane w postaci zapalenia błony naczyniowej oka.</p>
<b>[136] Tubach i wsp. 2006</b>	<p>Celem analizy było oszacowanie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez <i>L. pneumophila</i> u pacjentów leczonych inhibitorami TNF we Francji.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W raporcie odnotowano 10 przypadków zapalenia płuc wywołanego przez <i>L. pneumophila</i> w roku 2004 u osób stosujących terapię anti-TNF – 6 pacjentów było leczonych adalimumabem, 2 etanerceptem oraz 2 infliksymabem. Średnia wieku pacjentów wynosiła 51 lat (od 40 do 69). Ośmiu pacjentów było leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, 1 z powodu ostrej postaci łuszczycy oraz 1 z powodu piodermii zgorzelinowej. Średnia długość terapii antagonistami TNF wynosiła 38,5 tygodnia. Względne ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez <i>L. pneumophila</i> podczas przyjmowania inhibitorów TNF w porównaniu ze względnym ryzykiem wystąpienia tej choroby we Francji ogólnie wynosiło 16,5 – 21,0.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Zapalenie płuc wywołane przez <i>L. pneumophila</i> jest infekcją, która może wywoływać komplikacje podczas terapii antagonistami TNF. Wszystkie przypadki zapalenia płuc podczas terapii anti-TNF powinny być sprawdzane pod kątem obecności <i>L. pneumophila</i> .
<b>[137] Prignano i wsp. 2009 (abstrakt)</b>	<p>Celem badania było ocena częstości występowania powikłań podczas terapii inhibitorami TNF (infliksymab lub etanercept) lub efalizumabem u pacjentów z łuszczycą.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Zebrano dane na temat wieku, płci, masy ciała oraz stopnia nasilenia objawów łuszczycy (PASI) i długości jej trwania od 268 pacjentów w 2, 6 oraz 8 miesiącu stosowania terapii infliksymabem, etanerceptem lub efalizumabem. Nadciśnienie i hiperlipidemia były najczęściej współwystępującymi schorzeniami podczas terapii. Zaobserwowano spadek liczby neutrofilii przy wzroście ogólnej liczby leukocytów u pacjentów stosujących etanercept i efalizumab. Ponadto, po 6 miesiącach terapii zaobserwowano brak zmian w masie ciała pacjentów stosujących efalizumab (-0,05%), natomiast przyrost masy ciała u osób stosujących etanercept (+0,72%) oraz infliksymab (+0,3%).</p>
<b>WNIOSKI</b>	W prezentowanym badaniu wykazano niepotwierdzone statystycznie różnice w przyroście masy pacjentów stosujących inhibitory TNF w terapii przeciw łuszczycy. Zauważono też zmiany w parametrach morfologicznych krwi u pacjentów stosujących etanercept i efalizumab, przy braku takich zmian u osób stosujących infliksymab, co może potwierdzać wyższe bezpieczeństwo stosowania infliksymabu

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	w leczeniu chorych na łuszczycę w porównaniu z innymi terapiami przeciw łuszczycy.
<p><b>[138] Wu i wsp. 2013</b></p>	<p>Celem badania była ocena wpływu stosowania inhibitorów TNF (infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu) na ryzyko wystąpienia zawału serca u pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu uwzględniono 8845 pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów, których podzielono na 3 grupy. W pierwszej grupie znalazło się 1673 pacjentów leczonych inhibitorami TNF (przez co najmniej 2 miesiące), w drugiej - 2097 pacjentów nie leczonych inhibitorami TNF, ale stosujących leki doustne lub fototerapię, natomiast do trzeciej grupy zaliczono 5075 pacjentów stosujących wyłącznie środki do stosowania miejscowego. Przeprowadzona analiza danych wykazała, że w grupie przyjmującej inhibitory TNF ryzyko wystąpienia zawału serca było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą stosującą jedynie środki do stosowania miejscowego (HR=0,50; 95%CI=0,32-0,79). Ryzyko wystąpienia zawału w grupie stosującej inhibitory TNF było też niższe niż w grupie stosującej środki doustne, jednakże nie zostało potwierdzone statystycznie.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wyniki badania wskazują, że stosowanie inhibitorów TNF (takich jak infliksymab) w leczeniu łuszczycy znacząco obniża ryzyko wystąpienia zawału serca w porównaniu z innymi terapiami przeciwłuszczycowymi.</p>
<p><b>[139] Nguyen i wsp. 2013</b></p>	<p>Badanie opisuje przypadki występowania wysypki łuszczycowej u pacjentów stosujących terapię anti-TNF (infliksymab, adalimumab lub etanercept) w leczeniu chorób takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów (N=10), spondyloartropatia (N=1), seronegatywne zapalenie stawów (N=1) oraz choroba Crohna (N=1).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przeanalizowano przypadki 13 pacjentów (1 mężczyzny i 12 kobiet, średnia wieku 59 lat), u których w trakcie terapii inhibitorami TNF wystąpiły działania niepożądane w postaci wysypki. Pacjenci przyjmowali infliksymab, adalimumab lub etanercept średnio przez okres 24 miesięcy. 7 pacjentów zrezygnowało z terapii inhibitorami TNF, ale kontynuowało terapię w postaci kortykosteroidów podawanych miejscowo na zmiany skórne – 5 z nich odnotowało pełne ustąpienie objawów wysypki, podczas gdy u pozostałych 2 efekt terapeutyczny był tylko częściowy. 6 pacjentów kontynuowało terapię anti-TNF, jednocześnie stosując miejscowo kortykosteroidy – tylko jeden z tej grupy pacjentów odnotował całkowitą poprawę stanu zmian skórnych, u pozostałych 5 poprawa była częściowa.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wszystkie analizowane w doświadczeniu inhibitory TNF (infliksymab, adalimumab lub etanercept) mogą powodować reakcje skórne w postaci wysypki podczas ich stosowania. Zmiana jednego leku na inny z tej samej grupy nie powodowała polepszenia zmian, co oznacza, że efekt jest specyficzny dla całej grupy leków (anti-TNF). Poprawę stanu zmian skórnych podczas terapii może przynieść miejscowe stosowanie kortykosteroidów.</p>
<p><b>[140] Guerra i wsp. 2012</b></p>	<p>W badaniu analizowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych w postaci łuszczycy na skutek stosowania inhibitorów TNF (infliksymab lub adalimumab) u pacjentów leczonych z powodu nieswoistego zapalenia jelit.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>21 spośród 1291 włączonych do analizy pacjentów wykazało objawy łuszczycy wywołane leczeniem inhibitorami TNF (łączna częstość występowania 1,62%; 95%CI=1,06%-2,47%). 14 z tych pacjentów było leczonych infliksymabem, a 7 adalimumabem. Wystąpienie zmian skórnych miało miejsce w różnych odstępach czasu (średnio po 13±8 dawkach leku). Najczęstszym obszarem występowania zmian łuszczycowych były kończyny, a po nich tułów i głowa. 4 pacjentów przerwało terapię anti-TNF z powodu wystąpienia działań niepożądanych, lecz tylko u jednego z nich doprowadziło to do całkowitego ustąpienia łuszczycy. Pozostałych 17 pacjentów kontynuowało terapię, stosując sterydy w miejscu zmian łuszczycowych.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	W efekcie terapii inhibitorami TNF u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit mogą wystąpić działania niepożądane w postaci łuszczycy, jednak terapia steroidami stosowanymi miejscowo w większości przypadków jest skuteczna i pozwala kontynuować leczenie anty-TNF.
<b>[141] Kip i wsp. 2013 (abstrakt)</b>	<p>Badanie miało na celu ocenę częstości występowania łuszczycy jako działania niepożądanego w leczeniu choroby Crohn'a za pomocą inhibitorów TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab) na podstawie danych z FDA (<i>Food and Drug Administration</i>).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W analizie uwzględniono 5432 raportów FDA dotyczących wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu inhibitorów TNF u pacjentów z chorobą Crohn'a (1789 przypadków po zastosowaniu infliksymabu, 3475 po zastosowaniu adalimumabu oraz 168 przypadków po zastosowaniu certolizumabu). Kontrolę badania stanowiły przypadki wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu propranololu (N=24) oraz litu (N=40) (leki stosowane ze wskazań innych niż choroba Crohn'a), a także przypadki wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu mesalaminu (lek nie-biologiczny stosowany w terapii choroby Crohn'a, N=24). W porównaniu z lekami kontrolnymi, współczynniki szansy wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu inhibitorów TNF wyglądały następująco: infliksymab (6,61), adalimumab (12,13), certolizumab (5,43), p&lt;0,0001.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Inhibitory TNF, takie jak infliksymab, adalimumab oraz certolizumab, stosowane w terapii pacjentów z chorobą Crohn'a, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w postaci łuszczycy. Infliksymab charakteryzuje się niemal dwukrotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia tego typu działań niepożądanych niż adalimumab.
<b>[142] Colombel i wsp. 2004</b>	<p>Retrospektywne badanie kohortowe. Celem badania było oszacowanie bezpieczeństwa krótko- i długotrwałej terapii infliksymabem u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane z dokumentacji medycznej 500 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg, w okresie od listopada 1998 r. do listopada 2002 r. Zastosowanie zwiększonej dawki rozpoczynającej, oraz liczba wlewów dostosowywana była do wskazania, czy odpowiedzi klinicznej i prowadziła do powstania 4 grup pacjentów: 245 (49%) osób otrzymało infliksymab tylko w postaci dawek rozpoczynających, 159 (32%) dawki rozpoczynające oraz terapię podtrzymującą na żądanie, 75 (15%) dawki rozpoczynające oraz terapię podtrzymującą co 8 tygodni i 21 (4%) pacjentów dawki rozpoczynające oraz terapię podtrzymującą wymagającą zwiększenia dawki lub skróconego okresu dawkowania. Raportowano zdarzenia niepożądane i dla każdego ustalano prawdopodobieństwo związku przyczynowego z podawanym infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Z grupy 500 pacjentów traktowanych infliksymabem u 43 (8,6%) obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego 30/500 (6%) związane było ze stosowanym lekiem (15 ciężkich infekcji, 2 gwałtowne reakcje podczas podania leku, 5 przypadków z objawami choroby posurowiczej, 3 osoby z toczniem polekowym, 2 przypadki litych guzów, 1 przypadek chłoniaka nieziarnicznego, 1 wskazujący na ogniska demielinizacyjne i 1 pogorszenie niewydolności serca. Średnia ilość wlewów infliksymabu przypadająca na pacjenta w badanym okresie czasu to 4±5 (zakres 1- 46). Gwałtowne reakcje w trakcie wlewów dożylnych zareportowano dla 19/500 pacjentów (3,8%).</p> <p>Objawy podobne do choroby posurowiczej były obserwowane u 19 osób, ale tylko 14/500 wiązało się ze stosowaniem infliksymabu (2,8%). Zdiagnozowano 48 infekcji z czego 41/500 przypisano jako zależne do terapii infliksymabem – 8,2%.</p> <p>20 zakażeń zaklasyfikowano jako poważne zdarzenia niepożądane, z czego: 2 - stanowiła posocznica (śmiertelna), 8 - zapalenia płuc (2 śmiertelne), 6 – infekcje wirusowe, 2 – ropnie jamy brzusznej (operacyjne), 1 - zapalenie tkanki łącznej ramienia, 1 – histoplazmozę. 9 pacjentów zachorowało na złośliwe nowotwory, z czego 3 przypadki wiązały się ze stosowaniem infliksymabu. 10 zdarzeń niepożądanych miało skutek śmiertelny, a 5/500 z nich (1%) prawdopodobnie nastąpiło w efekcie podawania infliksymabu.</p> <p>Analiza nie wykazała związków pomiędzy częstością występowania poważnych infekcji a wiekiem czy płcią pacjentów, czasem od rozpoczęcia terapii, czy stosowaniem dodatkowych leków (glikokortykoidy, leki immunosupresyjne). Nie wykazano również korelacji pomiędzy wzrostem ilości wlewów, a wzrostem ryzyka infekcji u pacjentów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem, zarówno krótko- jak i długoterminowa jest dobrze tolerowana przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Mimo, że zdarzenia niepożądane występują rzadko to są w

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	dużej części klasyfikowane jako poważne (w tym posocznica, choroby posurowicze, zakażenia oportunistyczne i choroby autoimmunologiczne), stąd konieczność uważnego monitorowania stanu zdrowia pacjentów objętych terapią. Ponadto, szczególna uwaga niezbędna jest podczas podawania infliksymabu osobom starszym ze współwystępującymi chorobami.
[143] Ljung i wsp. 2004	<p>Badanie ma na celu ocenę stosowania infliksymabu w leczeniu IBD, ze szczególnym naciskiem na występowanie ciężkich działań niepożądanych i śmiertelności. Do badania włączono 217 pacjentów.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W wyniku badania stwierdzono wystąpienie 42 ciężkich działań niepożądanych wśród 41 pacjentów. 11 działań niepożądanych związane było z zabiegiem. Wystąpiło 6 przypadków śmierci – 2 przypadki spowodowane chłoniakiem, 3 spowodowane powikłaniami infekcyjnymi, natomiast 1 spowodowany zatorowością płucną u pacjenta z WZJG po kolektomii. W całej grupie nie wystąpił żaden przypadek gruźlicy. U 41 pacjentów wystąpiła konieczność przeprowadzenia kolektomii z powodu braku reakcji na leczenie.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych.
[144] Argurllrs-Arias i wsp. 2012	<p>Badanie ma na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u kobiet w ciąży. Do badania włączono 12 kobiet w średnim wieku 29 lat.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W wyniku badania nie stwierdzono żadnych wad wrodzonych, zmniejszenia wzrostu wewnątrzmacicznego czy niskiej wagi urodzeniowej noworodków. Wśród wszystkich kobiet badanych wystąpił tylko jeden poród przedwczesny.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z terapią infliksymabem u kobiet w ciąży.
[145] Sjoberg i wsp. 2012 [ABSTRAKT]	<p>Bo badania włączono 92 pacjentów, z czego 49 przyjęło jedną infuzję infliksymabu, natomiast 43 było leczonych cyklosporyną.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie stwierdzono żadnych zakażeń oportunistycznych i zgonów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	-
[146]Dean i wsp. 2012	<p>Do badania włączono 38 pacjentów z IBD, z czego 19 leczono infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>5 pacjentów w grupie przyjmującej cyklosporynę doświadczyło skurczy mięś ni, drętwienia i mrowienia, u dwóch pacjentów wystąpiła hipomagnezemia oraz u jednego pacjenta gorączka. W grupie przyjmującej infliksymab dwóch pacjentów zgłosiło dwustronny ból kolana i obrzęk. Nie było istotnej statystycznie różnicy w występowaniu działań niepożądanych pomiędzy grupami.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu jest dobrze tolerowane przez pacjentów.
[147]Nelson i wsp. 2014	<p>Do badania włączono 78 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. 19 było leczonych cyklosporyną+kortykosteroidami (grupa I), 24 – infliksymab+kortykosteroidy (grupa II), 4 – cyklosporyna+infliksymab+kortykosteroidy (grupa III), oraz 31 – tylko kortykosteroidami (grupa IV). Celem badania było określenie ryzyka powikłań pooperacyjnych.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U pacjentów z grupy IV stwierdzono ropnie miednicy (6%), zakażenia ran (10%) oraz infekcje niespecyficzne (13%). U pacjentów z grupy I stwierdzono infekcje ran (16%). Pacjentów przyjmujących</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	cyklosporynę wypisywano średnio po 6,2 dniach po kolektomii, pacjentów przyjmujących kortykosteroidy – średnio po 9,5 dniach, natomiast pacjentów przyjmujących infliksymab – średnio po 7,6 dniach. Ropnie miednicy, zakażenia ran i nieswoiste zakażenia wystąpiły u 8% pacjentów przyjmujących infliksymab w ciągu 30 dni od kolektomii. Biorąc to pod uwagę, zakażenia wystąpiły w najmniejszej częstotliwości właśnie w tej grupie.
<b>WNIOSKI</b>	Zakażenia pooperacyjne wystąpiły z najmniejszą częstotliwością w grupie przyjmującej infliksymab.
<b>[148]Babouri i wsp. 2013 [ABSTRAKT]</b>	Do badania włączono 63 pacjentów z IBD. Przyjmowali oni infliksymab w dawce 10 mg/kg. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U 2 pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje podczas infuzji leku (toczeń i reakcja anafilaktyczna). U jednego pacjenta zaobserwowano opóźnioną ciężką reakcję na wlew (trądzik). Wszystkie 3 działania niepożądane doprowadziły do przerwania terapii infliksymabem. Łagodne reakcje wystąpiły wśród 6 pacjentów.
<b>WNIOSKI</b>	Terapię infliksymabem przerwano tylko w 3 przypadkach. Leczenie można uznać za bezpieczne.
<b>[149]Mortensen i wsp. 2011 [ABSTRAKT]</b>	W badaniu wzięło udział 56 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wszyscy byli leczeni infliksymabem. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Zabiegu kolektomii uniknięto u 61% pacjentów. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie odnotowano żadnych zgonów.
<b>WNIOSKI</b>	-
<b>[150]Chaparo i wsp. 2012</b>	Do badania włączono 47 pacjentów z opornym na leczenie sterydami wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pacjenci byli leczeni infliksymabem. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 1 pacjent zmarł. Przez miesiąc leczony był cyklosporyną, następnie przyjął jedną dawkę infliksymabu z powodu braku skuteczności. Mimo to przeszedł przez kolektomie i dwa dni później zmarł w wyniku szpitalnego zakażenia płuc. 11 pacjentów doświadczyło działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (8,4%).
<b>WNIOSKI</b>	
<b>[151]Breynaert i wsp. 2011</b>	Do badania włączono 953 pacjentów z IBD leczonych infliksymabem. 474 pacjentów miało leczenie podtrzymujące. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W wyniku badania stwierdzono, że reakcja na infuzję częściej występowała wśród pacjentów z 2-godzinny wlewem niż z wlewem 1-godzinnym. Ogólnie reakcje na wlew miało 90 pacjentów w 140 wlewach. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła ostra reakcja na wlew. Łagodne reakcje wystąpiły u 0,6% pacjentów z infuzją 1-godzinną i u 1,7% pacjentów z infuzją 2-godzinną. Utrata tolerancji na lek spowodowana reakcją na wlew wystąpiła u 10/340 (2,9%) pacjentów z infuzją 1-godzinną i u 19/468 (4,1%) pacjentów z infuzją 2-godzinną.
<b>WNIOSKI</b>	Wyższa tolerancja na wlew występuje podczas infuzji 1-godzinnej. 2-godzinna infuzja wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia reakcji na wlew.
<b>Badania otwarte</b>	
<b>[152] Bruyn i wsp. 2014 [ABSTRAKT]</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie stwierdzono żadnych istotnych statycznie różnic w odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciwko grypie u pacjentów stosujących infliksymab w porównaniu do pacjentów nie stosujących

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	leczenia biologicznego.
<b>WNIOSKI</b>	-
<b>Opisy przypadków</b>	
<b>[153] Dang i wsp. 2014</b>	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>47-letnia kobieta chora na łuszczycę od 38 roku życia. Choroba objęła 25% jej ciała. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 400 mg w tygodniach: 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem 2,5-5 mg/tydzień. 2 tygodnie po trzeciej dawce infliksymabu wykryto nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby. Biopsja wykazała zmiany histopatologiczne sugerujące wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Po przerwaniu terapii infliksymabem doszło do cofnięcia się działań niepożądanych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Podczas stosowania infliksymabu ważne jest monitorowanie wskaźników fizykochemicznych świadczących o zaburzeniach pracy wątroby, ponieważ występuje możliwość pojawienia się ciężkich i zagrażających życiu zapaleń tego narządu. Może to być potęgowane przez jednoczesne stosowanie metotreksatu, który synergicznie wpływa na pracę wątroby.
<b>[154] Foulkes i wsp. 2013</b>	<p>Opis przypadku  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis efektów podawania leku w przypadku 49-letni mężczyzny, który na łuszczycę choruje od 21 lat. Infliksymab zaczęto podawać w czerwcu 2011 roku w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie w tygodniach: 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni. W grudniu 2011 z powrotem do leczenia włączono cyklosporynę. Dwa tygodnie później pacjent zgłosił nagłe osłabienie prawej ręki i obustronne drętwienie palców. Neurolog stwierdził zapalenie splotu ramiennego spowodowane przyjmowaniem cyklosporyny. Lek po raz kolejny został wyłączony z leczenia. W styczniu 2012 roku odnotowano pogorszenie czucia w obu ramionach i słabość w obu nogach. Badanie neurologiczne wykazało CIDP (przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia). Leczenie infliksymabem przerwano w lutym 2012 i przywrócono cyklosporynę.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Istnieje kilka hipotez do co tego, w jaki sposób inhibitory TNF wpływają na rozwój CIDP: leczenie inhibitorami TNF prowadzi do produkcji antyprzeciwciał, które obniżają aktywność komórek T lub przez usunięcie nośnika do neuronów obwodowych. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania infliksymabu.
<b>[155] Bardazzi i wsp. 2012</b>	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>43-letni mężczyzna, u którego łuszczycza została zdiagnozowana w wieku 20 lat. W roku 2006 stwierdzono zaangażowanie stawów i rozpoczęto terapię infliksymabem. Po 25-ciach cyklach zauważono wiele przebarwień skórnych na nogach i udach mężczyzny. Były to brązowe plamki o średnicy 3–4mm. Biopsja i histologia potwierdziła wystąpienie plamy soczewicowatej.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem są znanym efektem ubocznym terapii lekami immunosupresyjnymi.
<b>[156] Bardazzi i</b>	Opis przypadku.



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
wsp. 2013	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>49-letni mężczyzna, który choruje na łuszczycę stawową od 25 lat. Od 2008 roku został poddany terapii infliksymabem dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni. Podczas wizyty w listopadzie 2011 roku pacjent zgłosił epizod kolki brzusznej. Po wykonanych badaniach okazało się, że cierpi na chłoniaka. Terapia infliksymabem została przerwana i zastąpiona leczeniem rytuksymabem, mitoksantronem i fludarabiną co 28 dni.</p>
WNIOSKI	<p>Chłoniak jest chorobą statystycznie rzadką, jednak badania wykazują, że u chorych na łuszczycę występuje większe ryzyko zachorowania na chłoniaka. Inhibitory TNF są relatywnie bezpieczne w krótkim okresie stosowania, jednak mogą być toksyczne podczas dłuższej terapii. Jak do tej pory nie ma jednak dowodów na istnienie związku pomiędzy stosowaniem infliksymabu a wystąpieniem chłoniaka.</p>
[157] Kayama i wsp. 2012	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>60-letnia kobieta z chorobą Behceta. Po trzech miesiącach terapii infliksymabem wystąpił rumień na dłoniach i stopach. Później stopniowo rozwinęły się na ramiona, uda i boczną linię tułowia. Terapię infliksymabem przerwano. Jednak objawy choroby zaostrzyły się, więc wznowiono terapię lekiem immunosupresyjnym wzbogaconą azatiopryną w dawce 1mg/kg masy ciała. Dodanie azatiopryny poprawiło zmiany skórne i po ośmiu miesiącach leczenia nie powtórzyły się zmiany łuszczycowe.</p>
WNIOSKI	<p>Zastosowanie azatiopryny umożliwia lepszą kontrolę łuszczycowych zmian skórnych wywołanych przez inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, więc należy rozważyć jej stosowanie w połączeniu z biologicznymi lekami immunosupresyjnymi.</p>
[158] Kuhara i wsp. 2009	<p>55-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Najpierw leczona etanerceptem, następnie infliksymabem w dawce 200mg co 8 tygodni. Po ośmiu dawkach (7 miesięcy terapii) na skórze brzucha, w okolicach łędźwi i dolnej części kończyny dolnej pojawiły się wykwitły płaskonabłonkowe. Biopsja skóry wykazała jej nadmierne rogowacenie. Po włączeniu do terapii kortykosteroidów zmiany łuszczycowe skóry zmniejszyły się.</p>
WNIOSKI	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w stosowaniu infliksymabu. W trakcie terapii stwierdzono skórne działania niepożądane wywołane blokerami TNF-<math>\alpha</math>.</p>
[159] Nosbaum i wsp. 2007	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>67-letnia kobieta, która wiosną 2004 roku została przyjęta z ciężką, uogólnioną łuszczycą krostkową, odporną na zwykłe leczenie. Została poddana terapii infliksymabem w dawce 5mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i następnie co 8 tygodni. Po 6 tygodniach leczenia zwiększyła się ilość przeciwciał antyjądrowych razem z przeciwciałami ds-DNA. Mimo, że nie wystąpiły żadne objawy kliniczne, terapię zmieniono na metotreksat i etanercept. Z powodu remisji choroby po miesiącu wrócono do leczenia infliksymabem. 8 dni po pierwszej dawce u pacjenta doszło do ostrego niedokrwienia obu kończyn dolnych. Wykryto dwustronną, rozszerzoną zakrzepicę tętniczą. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
WNIOSKI	<p>Jak do tej pory nie stwierdzono wystąpienia przypadków zakrzepicy tętnic podczas stosowania terapii infliksymabem. Jednak wystąpiło kilka incydentów zakrzepicy żyłnej, więc należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p><b>[160] De Simone i wsp. 2011</b></p>	<p>Opis przypadku  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis efektów podawania leku w przypadku 53-letniej kobiety, która na łuszczycę choruje od 35 lat. Infliksymab zaczęto podawać w lipcu 2009 roku w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie w tygodniach: 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni. Trzy dni po pierwszym wlewie na brzuchu pojawiły się dwa bolesne, rumieniowe guzki o wielkości 2 i 3 cm. Wymaz z wysięku wykazał MSSA (szczep gronkowca złocistego) i rozpoczęto antybiotykoterapię. Po tygodniu leczenia antybiotykiem guzki zniknęły. Drugi i trzeci wlew spowodowały wystąpienie dokładnie takich samych ropnych guzków, które również z powodzeniem leczone były antybiotykiem. Jeden dzień przed czwartym wlewem antybiotyk podano profilaktycznie. Po 12 miesiącach (9 wlewów) pacjentka dobrze reagowała na leczenie i guzki więcej nie pojawiały się.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Leki z klasy blokerów TNF związane są z ryzykiem infekcji i prawdopodobnie dlatego zakłócają odpowiedź immunologiczną i zapalną na różnych etapach leczenia.</p>
<p><b>[161] Garcovich i wsp. 2010</b></p>	<p>Opis przypadku  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>71-letni mężczyzna, który choruje na łuszczycowe zapalenie stawów od 25 lat i jest odporny na leczenie konwencjonalne. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie, w tygodniach: 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni. W 6 tygodniu leczenia u pacjenta rozwinął się ostry, symetryczny, grudkowy rumień na skórze głowy, tułowia, ramion i nóg charakteryzujący się intensywnym świądem. Badanie histologiczne wykazało zapalenie skórne z wakualizacją keratynocytów do skóry właściwej. Leczenie infliksymabem zostało przerwane.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Rumienie skóry w terapii infliksymabem są działaniem niepożądanym przytaczanym w wielu badaniach. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego leku.</p>
<p><b>[162] Pontikaki i wsp. 2012</b></p>	<p>Opis przypadku  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis dwóch przypadków.</p> <p>19-letni chłopak z Młodzieńczym Idiopatycznym Zapaleniem Stawów (MIZS) rozpoczął terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie. Po 48 miesiącach leczenia pojawiła się swędząca, rumieniowa i grudkowa wysypka na tułowiu i kończynach. Biopsja wykazała liszajowate, ogniskowe zapalenie naskórka. Zmiany chorobowe ustąpiły po miejscowym stosowaniu kortykosteroidów i środków zmiękczających skórę.</p> <p>U 30-letniej kobiety z długotrwałym MIZS po 4 latach terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni pojawiła się swędząca wysypka tułowia i ramion. Badania histologiczne wykazały rozszerzone naczynia komórek śródbłonna z obrzękiem i okołonaczyniowe nacieki jednojądrzaste. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Blokery TNF mogą mieć działanie zarówno przeciwzapalne jak i prozapalne.</p>
<p><b>[163] Richetta i wsp. 2008</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>29-letni mężczyzna leczony z powodu choroby Crohn'a oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa był leczony infliksymabem (5 mg/kg). Infuzje leku odbywały się w 0, 2 i 6 tygodniu terapii, a następnie co 8 tygodni. Po czwartej dawce leku u pacjenta rozwinęła się łuszczyca. Pacjent przerwał leczenie infliksymabem i zaczął przyjmować cyklosporynę, co spowodowało ustąpienie zmian łuszczykowych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia infliksymabem u pacjentów leczonych z powodu choroby Crohn'a lub spondyloartropatii (dolegliwości nie związanych z łuszczycą) może spowodować wystąpienie zmian łuszczykowych. Przyczyna takiej reakcji nie została wyjaśniona.</p>
<b>[164] Offiah i wsp. 2014</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W publikacji opisano przypadek noworodka, którego matka w trakcie ciąży przyjmowała infliksymab (7,5 mg/kg co 6 tygodni) z powodu ostrej postaci łuszczycy oraz łuszczykowego zapalenia stawów. Kobieta była leczona infliksymabem także 6 miesięcy przed ciążą. Oprócz infliksymabu nie przyjmowała żadnych innych leków. Dziecko urodziło się w 34 tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie. Całe ciało noworodka pokryte było zgrubiałym naskórkiem przypominającym błonę kolodionową. Skórę dziecka smarowano maścią parafinową. „Błona kolodionowa” złuszczyła się całkowicie w przeciągu 2 miesięcy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Przypadki wystąpienia błony kolodionowej w wyniku terapii inhibitorami TNF nie były wcześniej opisywane. Mechanizm nieprawidłowości w keratynizacji naskórka na skutek leczenia infliksymabem nie został wyjaśniony.</p>
<b>[165] Antônio i wsp. 2013</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>49-letni mężczyzna od 15 lat chory na łuszczykowe zapalenie stawów był leczony infliksymabem. Po przyjęciu 4 dawki leku (podczas terapii podano w sumie 1600 mg infliksymabu) na lewej ręce pacjenta zaobserwowano zmiany rumieniowe, które w trakcie terapii powiększały się. W rodzinie pacjenta występowały przypadki trądu. Biopsja zmian skórnych potwierdziła diagnozę trądu u pacjenta. Zastosowano polichemioterapię (PCT), która dała pozytywne rezultaty.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Badanie wskazuje, że u pacjentów leczonych infliksymabem mogą wystąpić choroby infekcyjne takie jak trąd, które są następstwem immunosupresji wywołanej przez inhibitory TNF.</p>
<b>[166] Suga i wsp. 2014</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>60-letnia kobieta narodowości japońskiej po 14 miesiącach od zdiagnozowania łuszczycy rozpoczęła terapię infliksymabem (poprzednie terapie były nieskuteczne). Pacjentka przyjęła dwie dawki infliksymabu (po 300 mg) w odstępie 2-tygodniowym, jednak terapia zaostrzyła jej zmiany skórne. Liczne, rozległe zmiany rumieniowe pojawiły się na jej kończynach, tułowi i twarzy. Po badaniach klinicznych u pacjentki zdiagnozowano ziarniniaka grzybiastego.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Autorzy publikacji podkreślają, że choć zaostrenie zmian skórnych, które zdiagnozowano jako ziarniniaka grzybiastego, wystąpiło u pacjentki po terapii infliksymabem, niekoniecznie był to efekt leczenia anty-TNF. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że pacjentka od początku cierpiała na ziarniniaka, a objawy pozwalające na postawienie prawidłowej diagnozy uaktywniły się dopiero po przyjęciu infliksymabu.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p><b>[167] Mongey i wsp. 2014</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>58-letni mężczyzna od 5 lat był leczony antagonistami TNF (początkowo infliksymabem, potem adalimumabem) z powodu łuszczykowego zapalenia stawów. Pacjent został przyjęty do szpitala z wysoką gorączką i złym samopoczuciem utrzymującymi się ponad 4 tygodnie. Po badaniach zdiagnozowano u niego gruźlicę. Ponadto, w publikacji zestawiono przypadki 11 pacjentów (6 mężczyzn i 5 kobiet narodowości irlandzkiej) leczonych w tym samym szpitalu za pomocą inhibitorów TNF, u których w trakcie lub po terapii rozwinęła się gruźlica. Średni czas terapii po którym dochodziło do wystąpienia objawów gruźlicy wynosił 33,5 miesiąca. Trzech spośród tych pacjentów zmarło.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Długotrwała terapia inhibitorami TNF może zwiększać ryzyko wystąpienia gruźlicy u pacjentów.</p>
<p><b>[168] Kakavas i wsp. 2013</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>64-letni mężczyzna, pałacy, cierpiący na depresję, rok wcześniej zdiagnozowano u niego łuszczycę. Po nieefektywnej terapii metotreksatem u pacjenta rozpoczęto leczenie infliksymabem. Pacjent przyjął dwie dawki infliksymabu (5 mg/kg) w 0 oraz 2 tygodniu terapii. Tydzień po przyjęciu drugiej dawki zgłosił się na oddział intensywnej terapii z ogólnym złym samopoczuciem, gorączką, suchym kaszlem oraz postępującą dusznością wysiłkową. U pacjenta zdiagnozowano śródmiąższową chorobę płuc.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Przypadek opisuje rozwinięcie się choroby śródmiąższowej płuc u pacjenta leczonego infliksymabem. Autorzy publikacji zaznaczają jednak, że intensywny nałóg tytoniowy pacjenta mógł mieć znaczenie w rozwoju choroby płuc.</p>
<p><b>[169] Naruse i wsp. 2013</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>64-letni mężczyzna od 3 lat chorujący na nadciśnienie i cukrzycę typu II. Cztery miesiące wcześniej pacjent był leczony infliksymabem z powodu łuszczycy, jednak przerwał terapię po jednej dawce leku z powodu wystąpienia wysypki. Miesiąc od przyjęcia infliksymabu pacjent odnotował zaburzenia czucia w kończynach dolnych i trudności w poruszaniu się. Jego objawy z czasem pogarszały się, obejmując również zaburzenia czucia w innych częściach ciała. Stwierdzono u niego poliradikulopatię sensoryczną i wdrożono leczenie immunoglobulinami, które zakończyło się ustąpieniem objawów choroby.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis jest pierwszym odnotowanym przypadkiem wystąpienia poliradikulopatii u pacjenta leczonego infliksymabem. Autorzy przypuszczają, że wystąpienie poliradikulopatii jest związane z podwyższonym poziomem przeciwciał przeciwgangliozydowych, indukowanym przez infliksymab.</p>
<p><b>[170] Cemil i wsp. 2013</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>41-letni mężczyzna od ponad 10 lat chory na łuszczykowe zapalenie stawów był leczony infliksymabem (5 mg/kg). Dziesięć dni po przyjęciu 6 dawki infliksymabu na jego twarzy pojawiła się swędząca rumieniowa wysypka. Zmiany były dobrze odgraniczone, a w niektórych miejscach widoczne było nadmierne złuszczenie naskórka. Wykonano biopsję skóry oraz jej badanie histologiczne. Wyniki badań klinicznych, serologicznych i histologicznych wykazały u pacjenta toczeni rumieniowaty krążkowy. Terapia infliksymabem została przerwana, wdrożono również leczenie hydroksychlorochiną oraz metyloprednizolonem. Zmiany skórne ustąpiły po okresie 4 tygodni.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem może wywołać działanie niepożądane w postaci tocznia rumieniowatego krążkowego, chociaż mechanizm i przyczyna takiej reakcji na lek nie została wyjaśniona.
<b>[171] Broge i wsp. 2013</b>	Brak dostępu do artykułu i abstraktu.
<b>[172] Matsumoto i wsp. 2013</b>	<p>Opis 2 przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 1. Opis przypadku 51-letniego mężczyzny, który od 22 lat cierpi na ciężką postać łuszczycy plackowatej. W 2010 roku, po nieudanej terapii adalimumabem rozpoczęto leczenie infliksymabem. Stan pacjenta znacznie się poprawił, jednak po 32 tygodniach leczenia (po walce z bólem gardła) zmiany skórne wróciły. W badaniach wykazano występowanie przeciwciał anti-infliksymab.</p> <p>Przypadek 2. Opis przypadku 41-letniej kobiety, która od 17 lat choruje na ciężką postać łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. W 2010 roku rozpoczęto terapię infliksymabem (po nieudanym leczeniu adalimumabem). Po dwóch tygodniach leczenia pacjentka zaczęła skarżyć się na bóle w stawie biodrowym. Podczas trzeciego wlewu infliksymabu nastąpiła silna reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywka i duszności. W 12 tygodniu leczenia wykazano przeciwciała anti-infliksymab w surowicy krwi.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Długotrwałe leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ może powodować wytworzenie się przeciwciał w surowicy krwi.
<b>[173] Minami-Hori i wsp. 2013</b>	<p>Opis przypadku</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku 55-letniego mężczyzny, który choruje na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów. Rozpoczęto terapię infliksymabem. Po 4 tygodniach od piątego wlewu pacjent skarżył się na drętwienie rąk i nóg. Podejrzewano wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowanej wcześniej podawanym izoniazydem. Jednak po 4 tygodniach od szóstego wlewu u pacjenta rozwinęło się zaburzenie widzenia w prawym oku. Stwierdzono zapalenie nerwu wzrokowego. Leczenie infliksymabem zostało przerwane.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ może powodować choroby demielinizacyjne, w tym zapalenie nerwu wzrokowego.
<b>[174] André i wsp. 2013</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku 73-letniego mężczyzny, który choruje na łuszczycowe zapalenie stawów. Dwa tygodnie po trzecim wlewie infliksymabu został przyjęty do szpitala z gorączką i pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia. Badania fizykalne wykazały utratę masy ciała, natomiast badania laboratoryjne zwiększenie aminotransferaz wątrobowych, ferrytyny, triglicerydów oraz dehydrogenazy mleczanowej. Ponadto biopsja szpiku kostnego wykazała nacieki komórek T oraz nabłonkowo komórkową reakcję ziarniakową. Pacjent zmarł 10 dni po przyjęciu do szpitala z powodu niewydolności wielonarządowej. Dwa dni później, badania próbek wykazały dodatkowo wystąpienie <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Próbki do badań mikrobiologicznych, w przypadku stosowania terapii biologicznej, powinny być pobierane systematycznie.
<b>[175]</b>	Opis przypadku

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p><b>Hernández-Torres i wsp. 2013 (abstrakt)</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadków pacjentów chorych na łuszczycę, u których leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> spowodowało wystąpienie leiszmaniozy.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Brak dostępu do pełnej treści artykułu uniemożliwia dokładny opis profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>[176] Nuño-González i wsp. 2012</b></p>	<p>Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 50-letniej kobiety, która od 20 roku życia choruje na ropne zapalenie gruczołów apokrynowych. Z powodu braku skuteczności wcześniejszego leczenia rozpoczęto terapię infliksymabem dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni. Po 10 miesiącach leczenia u pacjentki pojawiły się rumieniowe, łuszczące plamy na pachwinach oraz w okolicach brzucha. Do leczenia włączono miejscowe stosowanie hydrokortyzolu 2,5%, dzięki czemu zmiany łuszczycowe były kontrolowane. Leczenie infliksymabem nie zostało przerwane.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.</p>
<p><b>[177] Forien i wsp. 2012</b></p>	<p>Brak dostępu do pełnej wersji artykułu i abstraktu.</p>
<p><b>[178] Faillace i wsp. 2013</b></p>	<p>Opis 2 przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 1. 51-letnia kobieta, u której w 2000 roku rozpoznano Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po 8 dawce leku na skórze głowy, górnych i dolnych kończyn, brzuchu i dłoni pojawiły się plamy. Miały one charakter rumieniowy i łuszczyły się. Biopsja wykazała nadmierne rogowacenie oraz pęcherzyki o charakterze łuszczycowym. Terapię infliksymabem została przerwana. Przypadek 2. 44-letni mężczyzna, u którego w 2003 roku zdiagnozowano Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 4 mg/kg masy ciała. Po 4 dawce zauważono rumieniowe i złuszczające się zmiany skórne na głowie, pachwinach, górnych i dolnych kończynach, dłoniach oraz stopach. Rozpoznano łuszczycę a terapię infliksymabem przerwano.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może wywoływać objawy łuszczycy.</p>
<p><b>[179] Aslam i wsp. 2013</b></p>	<p>Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis efektów podawania leku w przypadku 47-letniego mężczyzny, który na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów choruje od 32 lat. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie raz na 6 tygodni przez 6 lat. Podczas leczenia wystąpił epizod guzka na lewym ramieniu o wielkości 4 cm<sup>2</sup>. Nie wystąpiła gorączka ani powiększone węzły chłonne. Późniejsze badania wykazały głębokie zapalenie skórne (aż do tkanki podskórnej) z licznymi ropnymi ziarniakami. Leczenie infliksymabem przerwano, a dwa tygodnie później badania wykazały wystąpienie <i>Mycobacterium haemophilum</i>.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Leki z klasy blokerów TNF związane są z ryzykiem infekcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków.
<b>[180] Psychogiou i wsp. 2012</b>	<p>Opis przypadku  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis efektów podawania leku w przypadku 35-letniego mężczyzny, który choruje na łuszczycowe zapalenie stawów. Po trzecim wlewie infliksymabu został przyjęty do szpitala z gorączką, kaszlem i dyskomfortem w jamie brzusznej. Próba tuberkulinowa wyszła dodatnia. Tomografia komputerowa wykazała powiększenie wątroby i śledziony. U pacjenta zdiagnozowano gruźlicę. Pięć tygodni później badania wykazały zmiany w prawym płucu. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie infliksymabem może powodować zakażenia dróg oddechowych, w tym gruźlicę. Należy zachować ostrożność w stosowaniu tego leku.
<b>[181] Bale i wsp. 2013</b>	<p>Opis przypadku  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>67-letni mężczyzna, który choruje na ciężką łuszczycę plackowatą od 15 lat. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 450 mg dożylnie, w tygodniach: 0, 2, 6 połączoną z doustnym metotreksatem w dawce 10 mg/tydzień. 10 dni po trzecim wlewie pacjent skarżył się na suchy kaszel, duszności i rosnącą gorączkę. Podczas przyjęcia miał tachykardię i niedotlenienie. Dalsze badania wykazały niewydolność oddechową typu 1. Do terapii włączono prednizon, jednak leczenia infliksymabem nie przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Należy zachować ostrożność podczas stosowania infliksymabu.
<b>[182] Georgala i wsp. 2012</b>	<p>Opis 3 przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek 1.                      22-letni mężczyzna, który na łuszczycę choruje od 3 lat. Po 9 miesiącach leczenia infliksymabem (w dawce 5 mg/kg masy ciała) trafił do szpitala ze zmianami spowodowanymi wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ustach, nosie, na brzuchu, narządach płciowych i odbycie. Pacjent był nosicielem wirusa HIV. Leczenie infliksymabem przerwano i zastąpiono leczeniem miejscowym.</p> <p>Przypadek 2.                      25-letni mężczyzna, który na łuszczycę choruje od 6 lat. Z powodu braku skuteczności wcześniejszego leczenia rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Trzy tygodnie po piątym wlewie u pacjenta pojawiły się zmiany spowodowane HPV na brzuchu i narządach płciowych. Pacjent był nosicielem wirusa HIV. Leczenie infliksymabem przerwano.</p> <p>Przypadek 3.                      26-letnia kobieta, która choruje na łuszczycę od 4 lat. 3 tygodnie po piątym wlewie infliksymabu zgłosiła się do szpitala ze zmianami skórnymi spowodowanymi HPV na odbycie i narządach płciowych. Była nosicielką HIV. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab może powodować zakażenie HPV u osób, które są nosicielami wirusa HIV.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[183] Kawashima i wsp. 2013</p>	<p>Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 22-letniego mężczyzny, u którego w maju 2007 roku została zdiagnozowana choroba Crohn'a. W listopadzie rozpoczęto terapię infliksymabem. Dwa tygodnie po trzecim wlewie pacjent zaczął skarżyć się na złuszczyjący się rumień na dłoniach i stopach. Wystąpiły również zmiany skórne na plecach i kończynach. Tydzień później pojawiły się również na głowie. Lekarze podejrzewali wystąpienie łuszczycy związanej z podawaniem infliksymabu. Po badaniach terapię przerwano.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.</p>
<p>[184] Demitsu i wsp. 2012</p>	<p>Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>47-letni mężczyzna z łuszczycowym zapaleniem stawów. Od dwóch lat leczony infliksymabem dożylnie w dawce 200 mg co dwa miesiące oraz od 3 lat metotreksatem doustnie w dawce 4 mg co tydzień. Zgłosił się z bólem i obrzękiem prawego kciuka. Badanie fizykalne wykazało rumieniowy i ropny obrzęk palca. Terapia infliksymabem nie została przerwana, do leczenia zostały włączone minocyklina i moksyflokscyna. Miesiąc później na przedramieniu i ramieniu ukazały się małe guzki rozłożone wzdłuż naczyń limfatycznych. Badania histologiczne wykazały zmiany ziarniakowate, w tym wielojądrzaste komórki olbrzymie (<i>Mycobacterium marinum</i>). Podjęto decyzję o przerwaniu terapii infliksymabem na 10 miesięcy.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab może powodować zakażenia skóry prątkami, co jest bardzo rzadkie. Jednak należy kontrolować pacjentów, którzy są leczeni za pomocą tego leku.</p>
<p>[185] Steinwurz i wsp. 2012</p>	<p><b>PRZEGLĄD LITERATURY</b></p> <p>W przeglądzie danych literaturowych (<i>Pubmed, Medline</i> od stycznia 2000 do kwietnia 2011) zidentyfikowano 44 przypadki łuszczycy indukowanej infliksymabem u chorych na CD (choroba Crohna). 21 kobiet (47,73%) i 17 mężczyzn (38,64%); w 6 przypadkach płeć nieznaną (14,63%). U 39 pacjentów terapia infliksymabem spowodowała indukcję łuszczycy. U 5 pacjentów indukcja choroby nastąpiła po podaniu infliksymabu, a następnie etanerceptu lub adalimumabu. W 19 przypadkach (43,18%) była to łuszczycy plackowata. Średni czas pojawienia się zmian skórnych: 16 miesięcy (zakres czasowy 0,5–42 miesięcy). W 30 przypadkach przerwano leczenie infliksymabem i wprowadzono inne leczenie przeciw łuszczycy: kortykosteroidy, cyklosporyna, MTX, azatiopryna, fototerapia (pozytywna odpowiedź u N=25). Nawrót zmian łuszczycowych został zaobserwowany głównie w przypadkach wprowadzenia do leczenia adalimumabu oraz w jednym przypadku po wprowadzeniu etanerceptu.</p> <p>Przypadek 1 Pacjentka, 30 lat chora na CD od 3 lat, otrzymywała infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Po 10 miesiącach objawy CD ustąpiły oraz pojawiły się objawy łuszczycy plackowatej. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczycę i nie wykryto historii choroby u rodziny. Po 3 miesiącach leczenia kortykosteroidami brak widocznych efektów. Po odstawieniu infliksymabu, po 2 miesiącach zmiany na skórze całkowicie ustąpiły. W ciągu następnych 2 lat nie zaobserwowano nawrotu CD oraz zmian skórnych, jednak po tym okresie nastąpiła progresja CD i wprowadzono leczenie adalimumabem w tygodniu 0 (160 mg), 2 (80 mg), a następnie co dwa tygodnie (40 mg). W ciągu następnych 12 miesięcy nie zaobserwowano zmian chorobowych zarówno w obrębie jelit, jak i skóry.</p> <p>Przypadek 2 Pacjentka, 25 lat chora na CD od 2 lat, otrzymywała infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Terapia infliksymabem okazała się skuteczna w leczeniu objawów CD. Po 8 miesiącach pojawiły się objawy łuszczycy plackowatej. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczycę i nie wykryto historii choroby u rodziny. Po kilku miesiącach leczenia kortykosteroidami, zmiany na skórze zaczęły się zmniejszać. Z powodu niskiej oceny jakości życia pacjentki odstawiono infliksymab i po miesiącu zaobserwowano całkowitą redukcję zmian skórnych. Po 2 miesiącach od odstawienia infliksymabu zaobserwowano nawrót CD i wprowadzono leczenie adalimumabem w tygodniu 0 (160 mg), 2 (80 mg), a następnie co dwa tygodnie (40 mg). W ciągu następnych 14 miesięcy nie zaobserwowano zmian chorobowych zarówno w obrębie jelit, jak i skóry.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Autorzy donoszą o istnieniu 207 przypadków (2012 rok) łuszczycy indukowanej lekami przeciwko TNF-α lub pogorszenia już istniejących zmian skórnych pod wpływem tych leków. Wy tłumaczeniem wystąpienia łuszczycy u pacjentów z chorobą zapalną jelit może być częstość występowania tych dwóch chorób jednocześnie (6 do 11% chorych na chorobę zapalną jelit cierpi na łuszczycę w</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	porównaniu do 2-3% w populacji ogólnej). Większość przypadków zachorowań na łuszczycę u chorych na CD ujawniła się pod wpływem stosowania infliksymabu, jednak dostępne są doniesienia na temat innych dostępnych leków przeciwko TNF- $\alpha$ (adalimumab, etanercept) w indukowaniu łuszczycy u pacjentów chorych na CD.
<b>[186] Alghamdi i wsp. 2012</b>	Pacjent, 17 lat chorujący na bielactwo od 4 lat (10% pokrycia ciała). Po niesatysfakcjonującym leczeniu wprowadzono infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w 0, 2, 6 tygodniu, a następnie co 6 tygodni. Po 6 dawkach infliksymabu zaobserwowano pogorszenie objawów bielactwa. W 4 miesiącu po zakończeniu leczenia zaobserwowano na skórze objawy łuszczycy plackowatej, pojawiającej się w miesiącach objętych bielactwem. Pacjent wcześniej nie chorował na łuszczycę i nie wykryto historii choroby u rodziny.
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie jednocześnie łuszczycy i bielactwa zostało zaobserwowane w wielu przypadkach, sugerując genetyczne powiązanie pomiędzy tymi chorobami. W analizowanym badaniu przedstawiono pierwszy taki przypadek, gdy osoba leczona na bielactwo pod wpływem infliksymabu zaczęła odczuwać objawy typowe dla łuszczycy plackowatej. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające tę zależność, w szczególności w obszarze genetyki.
<b>[187] Capkin i wsp. 2011</b>	Pacjentka, 29 lat chorująca na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, leczona infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. W krótkim czasie uzyskano poprawę stanu zdrowia. Po 4 dawce leku zaobserwowano na skórze dłoni i stóp pacjentki wykwity grudkowe i zdiagnozowano łuszczycę. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczycę i nie wykryto historii choroby u rodziny. Odstawiono infliksymab i wprowadzono leczenie kortykosteroidami i MTX. Po 2 miesiącach zmiany skórne się zmniejszyły, jednak powrócił ból pleców. Pacjentka nie wyraziła zgodny na wznowienie leczenia innymi inhibitorami TNF- $\alpha$ (adalimumab i etanercept).
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab jako skuteczny lek w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczycy może również wywoływać łuszczycę dłoni i stóp typu plackowatej lub grudkowej, nawet po wielu miesiącach leczenia.
<b>[188] Teixeira i wsp. 2011</b>	Pacjent, 60 lat chorujący na łuszczycę erytrodermalną z łuszczycowym zapaleniem stawów od 4 lat. Pacjent nie wykazywał odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami i MTX, zatem wprowadzono do leczenia infliksymab (dożylnie 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni) w połączeniu z MTX (doustnie 7.5 mg/ tydzień). Pacjent wykazywał poprawę objawów obejmujących zmiany skórne. Po 14 dawce infliksymabu u pacjenta zdiagnozowano ziarniak nabłonka, z agregatami „spienionych” makrofagów i prątkami kwasoodpornymi. Wprowadzono typowe leczenie (ryfampicyna, dapsona, klofazymina). Po 2 tygodniach pacjent wykazał poprawę zmian chorobowych; niemniej jednak badanie kliniczne wykazało reaktywację zakażenia wirusem ospy wietrznej-półpaśca (łac. <i>Varicella Zoster</i> ). Wprowadzono leczenie acyklowirem. Po miesiącu pacjent został przyjęty do szpitala z ogólnym stanem zdrowia, określonym jako zły. Wznowiono leczenie acyklowirem, odstawiono MTX ze względu na ryzyko pancytopenii. Przerwano leczenie trądu ze względu na ostrą niewydolność nerek. U pacjenta nastąpiła progresja łuszczycy i depresja przeciwko której wprowadzono leczenie. Następnego dnia przyjęto pacjenta na intensywnej terapię z podejrzeniem zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i niewydolności nadnerczy. Po 3 dniach pacjent zmarł z powodu szoku septycznego. Badania krwi wykazały zakażenie <i>Klebsiella pneumoniae</i> i <i>Candida albicans</i> .
<b>WNIOSKI</b>	W dostępnej literaturze wykazano związek inhibitorów TNF ze zwiększonym ryzykiem infekcji, takich jak posocznica, gruźlica oraz innych zakażeń oportunistycznych. Lekarze przepisujący leki anty-TNF- $\alpha$ powinni dokonać szczegółowego wywiadu wśród pacjentów na temat historii występowania trądu w rodzinie, szczególnie w rejonach, gdzie choroba ta występuje bardzo powszechnie.
<b>[189] Satriano i wsp. 2011</b>	60-letnia pacjentka, z 14-miesięczną historią reumatologicznego zapalenia stawów. Z powodu braku efektów leczenia metotreksatem, wprowadzono terapię infliksymabem (3 mg/kg, co 8 tygodni). Po 4 infuzji u pacjentki rozpoznano objawy łuszczycy plackowatej obejmujące kończyny górne, tułów i kończyny dolne. Zarówno pacjentka, jak i jej rodzina nie chorowali nigdy na łuszczycę. Po odstawieniu infliksymabu i wprowadzeniu do leczenia leków steroidowych, zmiany łuszczycowe ustąpiły.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może prowadzić do wystąpienia łuszczycy, nawet u osób bez wcześniejszej historii choroby.
<b>[190] Leger i wsp. 2011</b>	Pacjentka, 68 lat została hospitalizowana z powodu duszności, gorączki, suchego kaszlu i bólu w klatce piersiowej po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia infliksymabem w ciężkiej postaci łuszczycy. Badania krwi wykazały zespół zapalny i hipoksemię. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała nacieki śródmiąższowe podstawne dwustronne z wysiękiem w opłucnej. Wyniki z płukania

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>(abstrakt)</b>	oskrzelowo-pęcherzykowego i innych badań mikrobiologicznych były negatywne. Leczenia amoksyliną / kwasem klawulanowym i spiramycyną było nieskuteczne. Z powodu podejrzenia polekowego zapalenia pęcherzyków płucnych rozpoczęto terapię kortykosteroidami, po której nastąpiła znacząca poprawa.
<b>WNIOSKI</b>	Omawiane badanie przedstawiło pierwszy przypadek śródmiąższowego zapalenia płuc, które wystąpiło po leczeniu infliksymbabem we wskazaniu: ciężka łuszczyca.
<b>[191] Saggini i wsp. 2011 (abstrakt)</b>	Badanie prezentuje opisy dwóch przypadków stosowania imikwimodu w nieczerniakowym raku skóry (ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> , NMSC) oraz jednocześnie infliksymbabu w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy, u których wystąpiły ciężkie, nietypowe reakcje alergiczne w miejscu podania leku (ang. <i>Application Site Reactions</i> , ASR).
<b>WNIOSKI</b>	Według autorów jest to pierwszy przypadek wystąpienia negatywnej reakcji na imikwimod przy jednoczesnym stosowaniu infliksymbabu. Autorzy sugerują zwrócić uwagę na opisywane działanie niepożądane, ze względu na wzrastającą częstość jednoczesnego stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ wraz z imikwimodem.
<b>[192] Lahita i wsp. 2011</b>	Pacjent, 55 lat chory na łuszczycowe zapalenie stawów. W czasie 5 letniego naprzemiennego okresu leczenia infliksymbabem i etanerceptem oraz obserwacji, zdiagnozowano niedoczynność tarczycy, zgorzelinowe zapalenie skóry w obrębie nóg i dużego palca prawej stopy, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, hipergammaglobulinemię i ginekomastię (z wcześniejszą historią choroby).
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie zapalenia tarczycy, piodermii zgorzelinowej, zapalenia naczyń lub kłębuszkowego zapalenia nerek z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$ wydaje się mieć istotne znaczenie. Wpływ inhibitorów TNF- $\alpha$ na poziom męskich hormonów pozostaje nieznany, jednak doniesienia literaturowe sugerują fakt istnienia korelacji, który wymaga głębszego zbadania.
<b>[193] Tichy i wsp. 2012</b>	Pacjent, 35 lat chorujący na CD od 7 lat i astmę i leczony infliksymbabem. W rodzinie chorzy na CD (siostra) i łuszczycę (ciocia). Chory wypala 5 papierosów dziennie i sporadycznie spożywa alkohol. Po 3 dawce infliksymbabu u chorego zdiagnozowano łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, co spowodowało konieczność odstawienia leku. Po zastosowaniu MTX + kortykosteroidów zmiany ustąpiły.
<b>WNIOSKI</b>	Nagle i intensywne hamowanie działania TNF- $\alpha$ przez infliksymbab (oraz inne blokery TNF- $\alpha$ ) może prowadzić do wzmocnienia działania IFN- $\alpha$ , które następnie prowadzi do indukcji łuszczycy. Predyspozycje genetyczne powinny być również brane pod uwagę w przypadku planowania wdrożenia leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ . Występowanie łuszczycy lub CD w rodzinie znacznie zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się łuszczycy u zdrowego wcześniej pacjenta.
<b>[194] Fabroni i wsp. 2010</b>	Pacjent, 38 lat ze zdiagnozowaną łuszczycą pospolitą (PASI=32), chorujący od wielu lat. Po nieskutecznym leczeniu otrzymywał infliksymbab dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Po 1 dawce – PASI=18. Następnie pacjent spędził tygodniowe wakacje w Dubaju. Po 2 dawce pacjenta przyjęto na oddział ze zdiagnozowanym zapaleniem płuc wywołanym bakterią <i>Legionella pneumophila</i> (choroba legionistów), po czym wprowadzono leczenie antybiotykami, które okazało się skuteczne.
<b>WNIOSKI</b>	Jedną z funkcji TNF- $\alpha$ jest stymulacja makrofagów do produkcji tlenu azotu (ang. <i>Nitric Oxide</i> , NO) niezbędnego w zwalczaniu bakterii. Leki biologiczne przeciwko TNF- $\alpha$ hamują wspomniany efekt zwiększając podatność na infekcje wewnątrzkomórkowe, jak np. legionelloza. Czynnikiem przyspieszającym rozwój choroby mogła być częstotliwość palenia tytoniu (20 papierosów dziennie od 15 lat) oraz wakacje w ciepłych krajach ( <i>Legionella</i> rozwija się m.in. w basenach).
<b>[195] Alkhawaja i wsp. 2010</b>	Pacjent, 57 lat chorujący na cukrzycę, nadciśnienie, hiperlipidemię i chorobę niedokrwienną serca został zdiagnozowany i leczony (nieskutecznie) w kierunku łuszczycy od 15 lat. Rozpoczął leczenie infliksymbabem w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni. Po 2 latach leczenia u pacjenta wykryto zakażenie <i>Mycobacterium marinum</i> w obrębie jamy nosowej, po czym odstawiono infliksymbab.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Ryzyko wystąpienia Mykobakteriozy może być znacznie większe u osób stosujących inhibitory TNF- $\alpha$ . U pacjenta, u którego wykonano depilację woskiem w obrębie jamy nosowej doszło do uszkodzenia skóry, a następnie zakażenia bakterią poprzez zanieczyszczoną wodę lub preparat do depilacji. Powszechnie powinno się stosować edukację takich pacjentów w celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka zakażenia.
<b>[196] Ursini i wsp. 2010 (abstrakt)</b>	Pacjent, 45 lat z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz: nieprawidłową glikemią na czczo (ang. <i>Impaired Fasting Glycaemia</i> , IFG) i nieprawidłową tolerancją glukozy (ang. <i>Impaired Glucose Tolerance</i> , IGT); leczony infliksymabem. Po uzyskaniu satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej i odstawieniu leku, zbadano test tolerancji glukozy (ang. <i>75 g- Oral Glucose Tolerance Test</i> ), który wykazał 2 typ cukrzycy. Podczas leczenia zarówno dieta, jak i styl życia nie zostały zmodyfikowane.
<b>WNIOSKI</b>	Cukrzyca autoimmunologiczna została wykluczona przez oznaczenie przeciwciał w surowicy krwi, a masa ciała pacjenta pozostawała niezmienna, toteż za pogorszenie tolerancji glukozy może odpowiadać odstawienie infliksymabu, jak również innych leków przeciwko TNF- $\alpha$ .
<b>[197] Vergou i wsp. 2010</b>	Pacjent, 46 lat palący, chory na łuszczycę plackowatą od 14 r.ż. Posiada historię choroby dotyczącą hiperlipidemii i tłuszczowej infiltracji wątroby – istniały przeciwwskazania dla zastosowania konwencjonalnego leczenia łuszczycy. Po niepowodzeniu leczeniem efilizumabem, wprowadzono do leczenia infliksymab (czas trwania leczenia: 3 lata). Po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu u pacjenta rozpoznano okluzję żyły środkowej siatkówki (ang. <i>Central Retinal Vein Occlusion</i> , CRVO) w prawym oku.
<b>WNIOSKI</b>	Bliski związek czasowy podawania infliksymabu z ostrą utratą wzroku pacjenta może mieć duże znaczenie, chociaż pacjent miał posiadał historię medyczną dotyczącą zakrzepicy. Przypadek ten tworzy możliwość istnienia korelacji między CRVO, a podawaniem infliksymabu.
<b>[198] Xie i wsp. 2010</b>	Opisy dwóch przypadków pacjentów z Chin (29-letnia kobieta i 43-letni mężczyzna) chorujących na łuszczycowe zapalenie stawów, u których zastosowano leczenie infliksymabem. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjenci dobrze zareagowali na terapię infliksymabem, wdrożoną po długoletnim leczeniu z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs), które nie przyniosło satysfakcjonujących rezultatów. U 29-letniej kobiety zaobserwowano szybką reakcję na infliksymab i natychmiastową poprawę stanu zdrowia, bez wystąpienia żadnych działań niepożądanych. Z kolei mężczyzna początkowo uzyskał pozytywne rezultaty w trakcie leczenia z wykorzystaniem rekombinowanego ludzkiego receptora TNF- $\alpha$ (rhTNFR). Jednak po nawrocie choroby stwierdzono u pacjenta oporność na rhTNFR. Wdrożenie terapii infliksymabem pozwoliło na opanowanie choroby, co sugeruje że infliksymab może być lepszym lekiem niż rhTNFR.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab szybko i skutecznie łagodzi zarówno objawy osiowe jak i obwodowe łuszczycowego zapalenia stawów oraz odporne na leczenie zmiany skórne. Leczenie z wykorzystaniem infliksymabu stanowi atrakcyjną propozycję terapeutyczną, szczególnie dla pacjentów chorujących równocześnie na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów.
<b>[199] Alabed i wsp. 2010</b>	Opis przypadku 30-letniego mężczyzny chorującego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, u którego w trakcie terapii infliksymabem zaobserwowano wystąpienie ciężkich łuszczycowych zmian skórnych. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjent początkowo leczony był meloxicamem, jednak ze względu na brak reakcji wprowadzono terapię infliksymabem w dawce 5mg/kg. Pacjent dobrze zareagował na leczenie infliksymabem, osiągając wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (BASDAI) równy 2. Po podaniu piątej dawki infliksymabu u pacjenta wystąpił symetryczny rumień, z dużymi obszarami łuszczącymi się, zlokalizowany na dłoniach i stopach oraz liczne swędzące krosty, a także typowa łuszczycza paznokci. Leczenie infliksymabem kontynuowano, jednak zaobserwowano tylko niewielką poprawę stanu skóry. Ze względu na brak zadowalających rezultatów przerwano terapię infliksymabem i rozpoczęto leczenie z wykorzystaniem etanerceptu, który spowodował częściową redukcję zmian łuszczycowych.
<b>WNIOSKI</b>	U pacjenta podczas leczenia infliksymabem pojawiły się zmiany łuszczycowe w obrębie skóry rąk i stóp oraz wystąpiła łuszczycza paznokci. Zaobserwowane u pacjenta zmiany mogą być działaniem niepożądanym występującym podczas stosowania infliksymabu, dlatego konieczne jest przeprowadzenie dużych badań prospektywnych, które pozwoliłyby na stwierdzenie czy istnieje zależność

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	pomiędzy terapią opartą na stosowaniu blokerów TNF a występowaniem nowych zmian łuszczycowych.
<b>[200] Pourciau i wsp. 2010</b>	Opis przypadku 12-letniego chłopca z chorobą Crohna, u którego wystąpiły zmiany łuszczycowe na stopach i kończynach dolnych po terapii infliksymabem. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U pacjenta po 6 miesiącach stosowania infliksymabu wystąpiły pierwsze zmiany krostkowe, zlokalizowane na lewej stopie, które następnie objęły obydwie kończyny dolne.
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie łuszczycy krostkowej jako działania niepożądanego podczas stosowania blokerów TNF jest dobrze udokumentowane, szczególnie u dorosłych. Przed zastosowaniem terapii opartej na blokerach TNF należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takiego efektu ubocznego.
<b>[201] Teraki i wsp. 2010</b>	Opis przypadku wystąpienia uogólnionych zmian łuszczycowych oraz wysypki krostkowej po stosowaniu infliksymabu. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Leczenie infliksymabem zastosowano u 63-letniej kobiety, chorującej na reumatoidalne zapalenie stawów. Po około dwóch tygodniach od drugiej infuzji leku na ramionach pacjentki pojawiła się wysypka krostkowa, która następnie rozprzestrzeniła się na tułów i kończyny. Pojawieniu się wysypki towarzyszyła wysoka gorączka. Wysypka krostkowa i gorączka utrzymywały się przez dwa tygodnie, ale po zastosowaniu leczenia prednizolonem objawy zaczęły ustępować. Badanie krwi wykazało u pacjentki podwyższony poziom interleukin IL-17 i IL-22 oraz limfocytów T CD8+ w okresie występowania wysypki. Wyniki sugerują, że aktywność choroby była związana z ilością migrujących do skóry komórek Th17. Pojawia się coraz więcej dowodów wskazujących, że zdolne do produkcji IL-17 i IL-22 komórki Th17 odgrywają kluczową rolę w patogenezie łuszczycy.
<b>WNIOSKI</b>	U pacjentki leczonej infliksymabem na reumatoidalne zapalenie stawów w trakcie terapii wystąpiła wysypka krostkowa, której towarzyszyła wysoka gorączka. Uzyskane w badaniu wyniki sugerują, że profil cytokin obserwowany podczas występowania zmian łuszczycopodobnych lub wysypki krostkowej, indukowanych przez inhibitory TNF-α jest podobny do profilu cytokin obserwowanego w przebiegu klasycznej postaci łuszczycy.
<b>[202] Fernández-Torres i wsp. 2010 (abstrakt)</b>	Opis przypadku pacjenta chorego na łuszczycę, u którego po leczeniu infliksymabem wystąpił liszaj płaski. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U chorego na łuszczycę plackowatą, 37-letniego mężczyzny zastosowano leczenie infliksymabem (w dawce 5mg/kg co 8 tygodni). Terapia przyniosła zadowalające rezultaty, jednak 11 miesięcy później u pacjenta zaobserwowano rogowaciejące grudkowo-pęcherzykowe krosty, rumień pęcherzykowy oraz postępującą utratę włosów.
<b>WNIOSKI</b>	Podczas leczenia infliksymabem pacjenta z łuszczycą wystąpiły zmiany skórne charakterystyczne dla liszaju płaskiego. Ponieważ leki będące blokerami TNF wykorzystywane są w leczeniu szerokiej gamy chorób reumatycznych, dermatologicznych czy chorób przewodu pokarmowego, to takie działania niepożądane jak osutka liszajowata czy inne dolegliwości skórne będą coraz częściej obserwowane w praktyce klinicznej.
<b>[203] Di Lernia i wsp. 2011</b>	Opis przypadku pacjenta u którego po leczeniu efalizumabem i infliksymabem rozwinął się rak kolczystokomórkowy skóry. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przedstawia 80-letnią pacjentkę, od ponad 50 lat chorującą na łuszczycę, u której zastosowano wiele różnych metod leczenia łuszczycy (PUVA, cyklosporyna, metotreksat, fototerapia pasmem UVB, aciterin). Następnie pacjentka otrzymywała efalizumab przez 3 lata, po czym wdrożono terapię infliksymabem (5mg/kg). Pierwsze zmiany w których stwierdzono obecność komórek raka kolczystokomórkowatego skóry zaobserwowano w trakcie terapii efalizumabem, a dwa nowe guzki pojawiły się kilka miesięcy po rozpoczęciu terapii infliksymabem.
<b>WNIOSKI</b>	U pacjentki chorującej na łuszczycę w trakcie leczenia z wykorzystaniem efalizumabu oraz infliksymabu stwierdzono obecność komórek raka kolczystokomórkowego. Wszystkie, stosowane przed podaniem efalizumabu i infliksymabu terapie, mogły przyczynić się do rozwoju nowotworu. Ponieważ dane uzyskane w badaniach na modelach zwierzęcych wskazują, że hamowanie TNF nie prowadzi

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	do zwiększenia częstości występowania nowotworów złośliwych, konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych badań prospektywnych w celu ustalenia czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem blokerów TNF a występowaniem nowotworów skóry u pacjentów z łuszczycą.
<b>[204] Goujon i wsp. 2010</b>	<p>Opis przypadku wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dwóch pacjentów chorych na łuszczycę po leczeniu infliksymabem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pierwszy przypadek dotyczył 37-letniego pacjenta chorego na łuszczycę plackowatą, u którego po podaniu trzeciej dawki infliksymabu (5mg/kg) wystąpiły bóle brzucha, bóle stawów w nadgarstkach oraz ogólne osłabienie. Hepatolog zdiagnozował u pacjenta autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Infliksymab został uznany za przyczynę wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby z trzech powodów: 1) nie zidentyfikowano żadnej innej prawdopodobnej przyczyny wystąpienia choroby, 2) ostatni wlew infliksymabu miał miejsce 10 tygodni przed uszkodzeniem wątroby, 3) u pacjenta zaobserwowano samoistny i całkowity powrót do zdrowia po zaprzestaniu podawania infliksymabu.</p> <p>Drugi przypadek dotyczył 51-letniego mężczyzny chorego na ciężką postać łuszczycy, u którego działania niepożądane występowały także podczas leczenia cyklosporyną oraz metotreksatem. Miesiąc po ostatniej dawce infliksymabu pacjent skarżył się na ogólne osłabienie oraz zdiagnozowano wystąpienie zapalenia stawów. Wykonana biopsja wątroby wskazywała na symptomy pierwotnej marskości żółciowej wątroby. U pacjenta zdiagnozowano równoczesne występowanie pierwotnej marskości żółciowej wątroby z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (tzw. zespół nakładania).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stwierdzono wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dwóch, chorych na łuszczycę pacjentów, którzy byli leczeni infliksymabem. Pacjenci ci nie przyjmowali w tym czasie żadnych innych leków mogących prowadzić do uszkodzenia wątroby, ani nie zdiagnozowano u nich wirusowego zapalenia wątroby. Podczas leczenia infliksymabem, poza prowadzeniem okresowej obserwacji, w przypadku pojawienia się osłabienia organizmu lub zapalenia stawów, należy koniecznie wykonać próby wątrobowe ze względu na ryzyko wystąpienia trwałego uszkodzenia wątroby.
<b>[205] Kling i wsp. 2010</b>	<p>Opis przypadku pacjentki z łuszczycą, leczonej infliksymabem, która zmarła w wyniku zakażenia śmiertelnym wirusem grypy A/H1N1.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Infliksymab został wprowadzony do leczenia u kobiety chorującej na otyłość i łuszczycę, w momencie nawrotu choroby, który nastąpił po zakończeniu 3-letniej skutecznej terapii z wykorzystaniem efilizumabu. Pacjentka zmarła tydzień po podaniu pierwszej dawki infliksymabu. U kobiety stwierdzono występowanie zakażenia wirusem grypy A/H1N1.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Jest to pierwszy opis przypadku, gdzie pacjent z łuszczycą leczony infliksymabem zmarł z powodu grypy A/H1N1. Dalsze obserwacje są konieczne w celu stwierdzenia czy podanie infliksymabu mogło mieć związek z zakażeniem śmiertelnym wirusem grypy.
<b>[206] Takahashi i wsp. 2010</b>	<p>Opis przypadku wystąpienia sarkoidozy u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczonego infliksymabem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U 35-letniego mężczyzny, po 7 miesiącach terapii infliksymabem pojawił się kaszel oraz gorączka, czemu towarzyszył rumień płaski, który pojawił się na prawym kolanie pacjenta. Wykonane badania laboratoryjne, radiografia klatki piersiowej oraz biopsja skóry potwierdziły wystąpienie u pacjenta sarkoidozy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	U pacjenta leczonego infliksymabem na chorobę Leśniowskiego-Crohna rozwinęła się sarkoidoza. Jednakże indukcja sarkoidozy mogła być spowodowana albo zmianami immunologicznymi wywołanymi przez infliksymab albo działaniem czynników o nieznanej etiologii.
<b>[207] Racunica i wsp. 2010</b>	<p>Opis przypadku 29-letniej pacjentki z łuszczycowym zapaleniem stawów, u której po leczeniu infliksymabem wystąpiła gruźlica pozapłucna.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Tydzień po infuzji leku u pacjentki wystąpił ból podbrzusza oraz ból podczas oddawaniu moczu o umiarkowanym nasileniu. Podczas leczenia infliksymabem nastąpiła aktywacja utajnionego zakażenia gruźlicą z dodatkowymi powikłaniami takimi jak zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie siatkówki. Przyczyną pojawienia się takich powikłań mogło być zarówno stosowanie leków przeciwgruźliczych jak i terapia infliksymabem.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	W trakcie leczenia infliksymabem u pacjentki nastąpiła aktywacja utajnionej postaci gruźlicy oraz dodatkowe powikłania w obrębie narządu wzroku. Opisany przypadek pokazał jak trudne jest ustalenie przyczyn wystąpienia tego typu powikłań w oku, gdy równocześnie z terapią blokerami TNF- $\alpha$ wdrażane są leki przeciw gruźlicy. Wciąż nie jest wiadomo czy infliksymab mógł przyczynić się do wystąpienia powikłań u pacjentki.
<b>[208] Izzi i wsp. 2010</b>	Opis przypadku pacjenta z łuszczycą, u którego w trakcie leczenia infliksymabem wystąpiła sarkoidoza płuc. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjent to 34-letni mężczyzna chorujący na łuszczycowe zapalenie stawów. Wcześniejsza terapia z wykorzystaniem metotreksatu nie przyniosła pożądanych rezultatów i dlatego wdrożono leczenie infliksymabem, które spowodowało widoczną poprawę stanu zdrowia już w 6 tygodni od rozpoczęcia terapii. Po 9 miesiącach od pierwszego wlewu infliksymabu pacjent zaczął uskarżać się na duszności oraz ból podczas wdechu. Zdiagnozowano u pacjenta sarkoidozę i wstrzymano podawanie infliksymabu.
<b>WNIOSKI</b>	Na chwile obecną mechanizmy odpowiadające za pojawienie się sarkoidozy czy też łuszczycy jako działania niepożądanego leczenia blokerami TNF- $\alpha$ są wciąż nieznanne. Pojawienie się sarkoidozy lub łuszczycy było obserwowane w przypadku stosowania różnych środków działających jako blokery TNF- $\alpha$ . Dlatego istnieje prawdopodobieństwo że to właśnie stosowanie leków tej klasy może być przyczyną pojawiania się takich działań niepożądanych jak sarkoidoza czy łuszczycy w trakcie terapii.
<b>[209] Ursini i wsp. 2010</b>	Opis przypadku pacjenta, u którego podczas leczenia infliksymabem pojawił się mięsak Kaposiego związany z zakażeniem wirusowym. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjent to 49-letni mężczyzna chorujący na cukrzycę, u którego podczas leczenia metforminą zaobserwowano wystąpienie czerwonych zmian na skórze, które zdiagnozowano jako łuszczycę plackowatą. Wprowadzono najpierw tradycyjne w terapii łuszczycy leczenie systemowe, które nie przyniosło żadnych rezultatów. Następnie pacjent przeszedł leczenie metotreksatem oraz celebrexem, które również nie spowodowało poprawy. Dlatego wdrożono leczenie infliksymabem (5mg/kg) i w ciągu kilku miesięcy zaobserwowano znaczną poprawę stanu zdrowia pacjenta. W trakcie leczenia u pacjenta pojawiła się czerwono-fioletowa plama na lewej łydce, a po wykonanej biopsji zdiagnozowano mięsaka Kaposiego przy równoczesnym stwierdzeniu zakażenia wirusem opryszczki. Leczenie infliksymabem zostało przerwane, a pacjent został poddany chemioterapii.
<b>WNIOSKI</b>	Wciąż nie jest pewne czy leczenie blokerami TNF- $\alpha$ może doprowadzić do rozwoju mięsaka Kaposiego, dlatego potrzebne jest przeprowadzenie dodatkowych badań. Jednak ze względu na podejrzenie, że jest taka możliwość lekarze powinni dokładnie monitorować pacjentów leczonych blokerami TNF- $\alpha$ w celu wczesnego wykrywania złośliwych zmian skórnych.
<b>[210] Kishimoto i wsp. 2010</b>	Opis przypadku 4-miesięcznego chłopca z chorobą Kawasaki leczonego infliksymabem. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U chłopca początkowo stosowano leczenie z wykorzystaniem gammaglobuliny i metylprednizolonem, ze względu na brak skuteczności leczenia wdrożono terapię infliksymabem. Po 13 dniach zaobserwowano ustąpienie gorączki oraz ogólną poprawę stanu zdrowia. Jednak w 23 dniu, na skórze przedramion i nóg, pojawiły się łuszczące się grudki. Dodatkowo wystąpiło typowe łuszczenie palców rąk i stóp, a następnie nadmierne rogowacenie. Biopsja skóry z przedramienia wykazała hiperkeratozę, parakeratozę nabłonka, utratę warstwy ziarnistej oraz naciek limfocytów T CD8+.
<b>WNIOSKI</b>	U pacjenta w trakcie leczenia infliksymabem zaobserwowano pojawienie się na skórze zmian łuszczycowych. Chociaż wcześniejsze doniesienia wskazywały na skuteczność infliksymabu w leczeniu choroby Kawasaki, istnieje możliwość, że podawanie infliksymabu może prowadzić do modyfikacji zmian skórnych charakterystycznych dla choroby Kawasaki.
<b>[211] Pyrasopoulou i wsp. 2010</b>	Opis przypadku 53-letniego mężczyzny chorego na zeszytwniające zapalenie stawów kręgosłupa, który był leczony infliksymabem. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U pacjenta po czwartej infuzji leku wystąpiła rozległa łuszczycy krostkowa stóp i dłoni. Do leczenia włączono cyklosporynę i zmiany skórne ustąpiły. Po podaniu kolejnych trzech dawek infliksymabu u pacjenta wystąpiła reakcja anafilaktyczna.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	U pacjenta podczas leczenia infliksymabem zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa wystąpiły zmiany charakterystyczne dla łuszczycy krostkowej, a także reakcja alergiczna na podawany lek. Pojawienie się zmian łuszczycowych w trakcie leczenia blokerami TNF- $\alpha$ jest stosunkowo rzadkim działaniem niepożądanym o nieznannej etiologii, a jego pojawienia się u pacjentów nie da się przewidzieć.
<b>[212] Molin i wsp. 2010</b>	Opis przypadku pacjenta z łuszczycą plackowatą, u którego podczas leczenia infliksymabem zdiagnozowano boreliozę, przy czym objawy imitowały zespół toczniopodobny. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Po podaniu infliksymabu u 51-letniego pacjenta, który od ponad 40 lat chorował na łuszczycę, zaobserwowano znaczną poprawę stanu zdrowia. Siedem tygodni po ostatniej infuzji leku pacjent zaczął skarżyć się na ból w klatce piersiowej. Zdiagnozowano wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych i podano niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jednak stan pacjenta pogorszył się, pojawiła się gorączka, złe samopoczucie, silne bóle mięśni, zapalenie wielostawowe oraz wysypka. U pacjenta zdiagnozowano boreliozę, a jego stan poprawił się po podaniu doksycyliny.
<b>WNIOSKI</b>	Zespół toczniopodobny mogący wystąpić podczas terapii blokerami TNF- $\alpha$ powinien być dokładnie badany w celu odróżnienia reakcji autoimmunologicznej od objawów tylko naśladujących reakcje autoimmunologiczną.
<b>[213] Gori i wsp. 2010</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 37-letni mężczyzna, który choruje na łuszczycę. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po 16 tygodniach leczenia u pacjenta wystąpiły uporczywe poty wraz z gorączką i bólem głowy. Badanie RTG wykazało zmiany w lewym płucu. Badania płwociny na obecność <i>Mycobacterium tuberculosis</i> były ujemne. Po badaniu histopatologicznym zdiagnozowano gruźlicę.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może spowodować wystąpienie gruźlicy.
<b>[214] Duparc i wsp. 2010</b>	Brak dostępu do pełnej wersji artykułu i abstraktu.
<b>[215] Medkour i wsp. 2010</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 32-letni mężczyzna, który od ośmiu lat cierpi na chorobę Crohna. Poddano go terapii infliksymabem w dawce 500 mg co 8 tygodni. Po 10 miesiącach leczenia na skórze dłoni i stóp pojawiły się krostki. Pomimo leczenia steroidami stan pacjenta pogarszał się. Łuszczący się rumień rozprzestrzenił się na skórę brzucha, tułowia i kończyn oraz głowy (powodując łysienie). Stwierdzono łuszczycę spowodowaną infliksymabem. Leczenie przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
<b>[216] Kamili i Menter 2010 (abstrakt)</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Autorzy przedstawiają przypadek chorego, u którego po 3 latach leczenia infliksymabem w połączeniu z małymi dawkami metotreksatu oraz prednizonu zdiagnozowano histoplazmozę, hiperkalcemię

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	oraz niewydolność nerek.
<b>WNIOSKI</b>	Należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu inhibitorów TNF- $\alpha$ , przede wszystkim w momencie, kiedy stosowane są równocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi.
<b>[217] Bauer i wsp. 2010</b>	<p>Opis 2 przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 1. 82-letnia kobieta z długoletnim łuszczycowym zapaleniem stawów. Podczas leczenia infliksymabem w połączeniu z metotreksatem u pacjentki wystąpił zespół cieśni nadgarstka. Infekcja zaatakowała również palec wskazujący. Terapię infliksymabem przerwano na dwa miesiące, jednak metotreksat kontynuowano. Dalsze badania wykazały również wystąpienie bakterii <i>Enterobacter cloacae</i>.</p> <p>Przypadek 2. 65-letni mężczyzna z chorobą reumatoidalną. Na początku leczony etanerceptem. Później terapia została zastąpiona infliksymabem. 6 tygodni po ostatnim wlewie leku u pacjenta zdiagnozowano zespół cieśni nadgarstka. Podczas operacji pobrano próbki i lekarze stwierdzili zapalenie pochewki ścięgna.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z wystąpieniem zespołu cieśni nadgarstka.
<b>[218] Kelley i wsp. 2009</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 42-letni mężczyzna, który od 12 lat choruje na ciężką postać łuszczycy plackowatej. Po piątym wlewie infliksymabu pacjent zauważył ciemne plamy na lewej ręce. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niebiesko-szare łatki na grzbiecie lewej dłoni o średniej wielkości 1,5x1,2 cm. Biopsja skóry wykazała nieznaczny rozrost naskórka z licznymi przebarwieniami.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab może powodować zmiany skórne oraz przebarwienia.
<b>[219] Vasoo i wsp. 2009</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 49-letniego mężczyzny, który od 10 lat choruje na łuszczycowe zapalenie stawów. Leczony był infliksymabem w połączeniu z metotreksatem przez 5 lat. Zgłosił się do szpitala z dyskomfortem w klatce piersiowej oraz przewlekłym bólem szyi. W szpitalu okazało się również, że ma wysoką gorączkę i łagodną sztywność odcinka szyjnego kręgosłupa. W badaniach krwi zidentyfikowano bakterie gronkowca złocistego <i>Staphylococcus aureus</i>. W nocy u pacjenta wystąpiło porażenie kończyn dolnych oraz zatrzymanie moczu. Badania wykazały ropień rozciągający się na odcinku kręgosłupa T1 do T6.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Podczas stosowania infliksymabu istnieje możliwość wystąpienia infekcji bakteryjnej.
<b>[220] Argyriou i</b>	Opis przypadku.



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
wsp. 2009	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>38-letnia kobieta, która od dwóch lat choruje na łuszczycowe zapalenie stawów. Leczona jest infliksymabem w dawce 3 mg/kg masy ciała. Po dwóch latach trafiła do szpitala z powodu nagłego wystąpienia choroby opadającej stopy w lewej nodze. Badania wykazały niedowład lewego mięśnia piszczelowego, natomiast badania neurologiczne wykazały porażenie nerwu strzałkowego. Leczenie zostało przerwane.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Autorzy zaznaczyli możliwość wystąpienia związku pomiędzy podawaniem infliksymabu i wystąpieniem neurotoksyczności.
[221] Manni i wsp. 2009 (abstrakt)	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 30-letniej kobiety z chorobą Crohna, która leczona jest infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po 15 tygodniach leczenia u pacjentki pojawiła się krostkowa wysypka na dłoniach i stopach, która rozprzestrzeniła się na tułów, ramiona i głowę. Leczenie przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab, stosowany w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[222] Kluger i wsp. 2010	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 46-letniej kobiety z długoletnią historią łuszczycy opornej na leczenie. W grudniu 2007 roku rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i 14. W 22 tygodniu leczenia u pacjenta wykryto podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej, transferazy alaninowej oraz gamma-glutamylotransferazy. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab może powodować podwyższone poziomy enzymów wątrobowych. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu tego leku.
[223] Nakagomi i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 69-letniej kobiety, która choruje na reumatoidalne zapalenie stawów. Była leczona infliksymabem, jednak po 21 miesiącach wystąpiła u niej krostkowa wysypka na dłoniach i stopach. Trzy miesiące później zaczęło rozwijać się również łysienie. Badania wykazały łuszczycę, a terapię infliksymabem przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab, stosowany w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[224] Papagaros i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis efektów podawania leków w przypadku 68-letniej kobiety, która na łuszczycowe zapalenie stawów choruje od 16-tu lat. Wcześniejsze leczenie nie było kontynuowane z powodu uciążliwych działań niepożądanych. Rozpoczęto leczenie infliksymabem dożylnie, w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po piątym wlewie pacjentka zgłosiła bóle kręgosłupa. W surowicy krwi wykryto prawie dwukrotne zwiększenie enzymów wątrobowych. Dwa tygodnie później pacjentka zgłosiła silniejsze bóle kręgosłupa i wysoką gorączkę. Leczenie zostało przerwane.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Należy zachować ostrożność w stosowanie tego leku. Infliksymab może spowodować podwyższone poziomy enzymów wątrobowych.
<b>[225] Bruzzese i Pepe, 2009 (abstrakt)</b>	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Skrócony opis publikacji wskazuje na wystąpienie łuszczycy u pacjenta po leczeniu infliksymabem. Indukowaną infliksymabem łuszczycę leczono poprzez podanie pacjentowi cyklosporyny. Abstrakt publikacji jest bardzo skrócony i nie zawiera żadnych danych na temat pacjenta oraz przebiegu choroby i występujących objawów. Brak jest dostępu do pełnej wersji artykułu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Inhibitory TNF mogą indukować wystąpienie działań niepożądanych w postaci zmian łuszczycowych u pacjentów. Brak jest danych na temat wskazania, dla którego stosowano infliksymab.
<b>[226] Fairhurst i Sheehan-Dare, 2009</b>	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>22-letnia kobieta z 5-miesięczną historią łuszczycy dłoni i stóp. Zastosowano u niej terapię infliksymabem (5 mg/kg) – lek podawano w 0, 2 oraz 6 tygodniu leczenia. Po drugiej infuzji infliksymabu zauważono poprawę zmian łuszczycowych, jednak przed trzecią infuzją stan pacjentki nieznacznie pogorszył się; odnotowano również podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT): 78 IU/MI (norma 5-35). Stan pacjentki uległ widocznemu pogorszeniu po trzeciej dawce infliksymabu – oprócz zmian łuszczycowych pojawiły się także egzema i wysypka, w efekcie pacjentka została przyjęta do szpitala. Przerwano leczenie infliksymabem, mimo to poziom ALT nadal się podwyższał (18 dni po trzeciej infuzji infliksymabu wynosił 168 IU/MI, a przez kolejne 5 tygodni wzrósł do wartości 1663 IU/MI). Wykonano biopsję wątroby pacjentki, która potwierdziła autoimmunologiczne zapalenie wątroby.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opisywany przypadek wskazuje na możliwość wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii infliksymabem w postaci autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów z łuszczycą. Reakcja na lek była w tym przypadku bardzo szybka – zmiany parametrów funkcjonowania wątroby obserwowano już po podaniu drugiej dawki infliksymabu.
<b>[227] English i Vender, 2009 (abstrakt)</b>	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W publikacji opisano przypadek młodej kobiety leczonej infliksymabem z powodu choroby Crohn'a, u której w następstwie terapii wystąpiła łuszczycy krostkowa. Z powodu niedostępności pełnej wersji artykułu brak jest danych na temat stanu, objawów i przebiegu leczenia pacjentki.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu w terapii choroby Crohn'a może w niektórych przypadkach spowodować wystąpienie działań niepożądanych w postaci łuszczycy krostkowej.
<b>[228] Balato i wsp. 2009</b>	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>36-letni mężczyzna, od 20 lat chory na łuszczycę, był leczony infliksymabem przez 15 miesięcy przed wystąpieniem objawów w postaci: swędzącej, pęcherzykowej wysypki, osłabienia, wysokiej gorączki, bólów mięśni, braku apetytu oraz niewydolności oddechowej. Po badaniach stwierdzono u pacjenta obecność wirusa ospy wietrznej. Wdrożono leczenie acyklowirem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci zakażenia wirusem ospy wietrznej. Inhibitory TNF mogą powodować obniżenie odporności organizmu prowadzące do rozwoju chorób infekcyjnych.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[229] Moustou i wsp. 2009	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>60-letni mężczyzna z łuszczycą typu plackowatego był leczony infliksymabem (5 mg/kg) w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii. PASI pacjenta przed terapią wynosiło 27,0 a po trzeciej dawce infliksymabu 0,4, co oznacza, że dzięki leczeniu nastąpiła całkowita remisja choroby.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent przeszedł wcześniej inne terapie przeciw łuszczycy jednak wszystkie były przerywane z powodu występowania działań niepożądanych. Już po pierwszej dawce infliksymabu pacjent odczuwał bóle stawów (artralgia). Każda kolejna dawka leku nasilała ból. Artralgia została uznana za działanie niepożądane stosowanej terapii, a infuzje infliksymabu zostały wstrzymane. Rozpoczęto terapię etanerceptem (50 mg dwa razy w tygodniu), która spowodowała ustąpienie bólów stawowych, jak również podtrzymała remisję łuszczycy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie łuszczycy za pomocą infliksymabu może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych w postaci nasilających się bólów stawowych. W przypadku wystąpienia artralgii podczas terapii infliksymabem, skuteczna może okazać się zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów TNF (np. etanercept).
[230] Chan i wsp. 2008	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>68-letnia kobieta przyjmowała co miesiąc infliksymab (dawkowanie nie podane) w ramach terapii przeciwko reumatoidalnemu zapaleniu stawów. U pacjentki wystąpiły reakcje skórne w postaci swędzących, zaczerwienionych plam. Zmiany skórne nasilały się po każdej kolejnej dawce infliksymabu. Badanie histologiczne skóry potwierdziło diagnozę łuszczycy u kobiety. Przerwano podawanie infliksymabu oraz zastosowano maść z propionianem halobetazolu 0,05%.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów może wywołać działanie niepożądane w postaci łuszczycy.
[231] Vesel i wsp. 2009	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek opisuje wystąpienie reakcji nadwrażliwości syringotropowej u 17-letniego chłopca leczonego infliksymabem oraz leflunomidem (terapia łączona) z powodu łuszczycowego zapalenia stawów. Pacjent miał również wrodzoną wadę genetyczną - niedobór alfa1-antytrypsyny. Pacjent przyjmował infliksymab dożylnie co 4 tygodnie w dawce 5 mg/kg, oraz leflunomid doustnie. Po 9 miesiącach terapii pojawiły się u niego swędzące zmiany skórne na dłoniach i stopach, przypominające objawy zapalenia naczyń krwionośnych. Badanie histologiczne tych zmian wykazało nacieki limfocytów w obrębie przewodów gruczołów potowych ekrynowych. Terapię przerwano i zastąpiono innym lekiem biologicznym – etanerceptem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	W opisanym badaniu po raz pierwszy ujawniono przypadek wystąpienia syringotropowego nacieku limfocytów w przewodach gruczołów potowych, związanego z terapią infliksymabem oraz leflunomidem. Nie można jednoznacznie stwierdzić, który ze stosowanych leków wywołał działanie niepożądane, a także w jakim stopniu niekorzystny efekt terapii był związany z ogólnym złym stanem zdrowia pacjenta.
[232] Smith i wsp. 2008	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>49-letni mężczyzna z łuszczycowym zapaleniem stawów zdiagnozowanym w 1992 roku, przez 5 ostatnich lat był leczony infliksymabem (7,5 mg/kg co 8 tygodni). Pacjent zgłosił się do szpitala z bólem w klatce piersiowej, spłyconym oddechem oraz bólem w lewej części szyi. Kolejnymi objawami było drętwienie i słabość kończyn dolnych oraz trudności w chodzeniu. Wykonano obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, które ujawniło ropień zewnątrzoponowy wraz z zespołem ucisku rdzenia kręgowego w obrębie kręgow C2-T7. Ropień został usunięty operacyjnie, wdrożono również antybiotykoterapię.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Prezentowany przypadek jest pierwszym opisem wystąpienia ropnia zewnątrzoponowego jako działania niepożądanego długotrwałej terapii infliksymabem. Inhibitory TNF, takie jak infliksymab, mogą wpływać na obniżenie odporności i prowadzić do rzadkich infekcji nawet u pacjentów nie narażonych na czynniki zwiększonego ryzyka.
[233] Newell i wsp. 2009	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>58-letni mężczyzna z ostrą postacią łuszczycy był leczony za pomocą dożylnych infuzji infliksymabu (0,5 mg/kg) w 0, 2 i 4 tygodniu terapii. W przeciągu pierwszego miesiąca terapii zauważono</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	znaczącą poprawę zmian łuszczykowych bez wystąpienia działań niepożądanych. Po 10 tygodniach od rozpoczęcia leczenia u pacjenta pojawiły się nowe zmiany skórne w postaci zaczerwienionych grudek na nogach i stopach. Badanie histologiczne skóry ujawniło zmiany charakterystyczne dla przyłuszczycy przewlekłej (PLC -pityriasis lichenoides chronica). Po 5 miesiącach od przyjęcia pierwszej dawki infliksymabu łuszczyca pacjenta nadal pozostawała w remisji, jednak zmiany wywołane PLC wciąż się utrzymywały.
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem, choć jest skuteczna w leczeniu takich wskazań jak łuszczyca, może również wywołać działania niepożądane w postaci stanów zapalnych skóry. Opisywany przypadek wystąpienia przyłuszczycy przewlekłej jako efektu leczenia infliksymabem może mieć związek z ingerencją leku w poziom komórek T poprzez inhibicję TNF.
<b>[234] Girard i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>50-letni mężczyzna od 17 lat cierpiący na rozległą łuszczycę był leczony różnymi metodami (w tym z zastosowaniem leków biologicznych: etanerceptu oraz efalizumabu), wszystkie terapie były jednak nieskuteczne. W czerwcu 2006 roku zdecydowano rozpocząć leczenie infliksymabem – 5 mg/kg podczas jednej infuzji. Ponieważ po 4 podaniach leku odpowiedź była jedynie częściowa, zwiększono dawkę do 6 mg/kg – leczenie kontynuowano od sierpnia 2006 roku do sierpnia 2007 roku z zadowalającymi efektami. Po 12 dawkach infliksymabu u pacjenta zaczęły pojawiać się działania niepożądane w postaci ucisku zmostkowego oraz dysfagii. Badania diagnostyczne wykazały obecność bakterii <i>Helicobacter pylori</i> oraz wrzodu w dolnej części żołądka. Biopsja wrzodu wykazała zaawansowane zmiany limfopitelialne. Ostatecznie u pacjenta zdiagnozowano chłoniaka typu MALT. Przerwano terapię infliksymabem, zastępując ją doustnym metotreksatem (15 mg tygodniowo).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Pacjenci leczeni za pomocą antagonistów TNF są narażeni na działania niepożądane w postaci chorób limfoproliferacyjnych. Terapia infliksymabem w opisywanym przypadku mogła wpłynąć na rozwój chłoniaka MALT poprzez sprzyjanie infekcji <i>H. pylori</i> lub poprzez bezpośrednie indukowanie limfoproliferacji w organizmie pacjenta.
<b>[235] Rosmarin i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>51-letni mężczyzna, od 22 roku życia chorował na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczyca pacjenta była dobrze kontrolowana od roku 2001, kiedy rozpoczęto terapię infliksymabem (5 mg/kg co 7 tygodni). Przez ostatnie 8 miesięcy terapii u pacjenta występowały nasilające się objawy w postaci pękającej, swędzącej skóry dłoni. Stwierdzono, że są to silne reakcje alergiczne pojawiające się po kontakcie z olejami i metalami, z którymi mężczyzna miał do czynienia na co dzień w pracy. U pacjenta udało się przeprowadzić testy skórne w celu wskazania substancji wywołujących alergię mimo stosowania terapii anty-TNF.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie inhibitorów TNF nie musi wykluczać przeprowadzenia skórných testów alergicznych, należy tylko zachować odpowiedni odstęp czasu pomiędzy podaniem leku a wykonaniem testu, tak by możliwa supresja odpowiedzi immunologicznej w kontakcie z alergenami była jak najmniejsza.
<b>[236] Goulão i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>61-letni mężczyzna od 12 lat chory na łuszczycę, po wcześniejszych nieskutecznych terapiach był leczony infliksymabem (5 mg/kg) wraz z dodatkowym leczeniem profilaktycznym przeciw gruźlicy (izoniazyd+pirydoksyna). Całkowite ustąpienie zmian łuszczykowych nastąpiło już po pierwszej dawce leku. Dwanaście dni później, przed podaniem drugiej dawki infliksymabu, na kończynach dolnych pacjenta pojawiły się objawy pokrzywkowego zapalenia naczyń krwionośnych wraz z bólem stawów oraz gorączką. Przerwano leczenie infliksymabem i rozpoczęto podawanie prednizolonu, co spowodowało ustąpienie objawów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Leki biologiczne, takie jak infliksymab, są bardzo skuteczną metodą leczenia ostrych i przewlekłych postaci łuszczycy, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w postaci zmian skórnych (np. pokrzywkowego zapalenia naczyń krwionośnych).
<b>[237] Bosch i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek 1) 42-letnia kobieta ze zdiagnozowanym seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów rozpoczęła terapię infliksymabem łącznie z leflunomidem oraz izoniazydem (stosowanym jako profilaktyka przeciw gruźlicy). Po trzeciej dawce infliksymabu u pacjentki rozwinęła się bolesna łuszczyca krostkowa na skórze dłoni i stóp. Terapię przerwano. Dwa miesiące później zmiany skórne</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>nadal się utrzymywały, w związku z czym zastosowano etanercept, który szybko wpłynął na poprawę stanu zmian skórnych jak i zapalenia stawów. Biopsja skóry wykazała łuszczycopodobne zapalenie skóry.</p> <p>Przypadek 2) 76-letnia kobieta ze zdiagnozowanym seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, amyloidozą oraz polineuropatią przyjmowała infliksymab równocześnie z azatiopryną i prednizonem. Po czwartej infuzji infliksymabu na skórze nóg i rąk pacjentki pojawiły się rozległe, łuszczące się zmiany rumieniowe. Biopsja skóry wykazała łuszczycopodobne zapalenie skóry. Przerwanie terapii nie było konieczne.</p> <p>Przypadek 3) 83-letnia kobieta ze zdiagnozowanym seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zespołem Sjögrena rozpoczęła terapię łączoną (infliksymab oraz leflunomid). Po przyjęciu trzeciej dawki u pacjentki pojawiły się swędzące zmiany rumieniowe na dłoniach, później również na skórze głowy oraz pach. Biopsja skóry wykazała łuszczycopodobne zapalenie skóry. Terapię przerwano i zmiany ustąpiły. Po kilku miesiącach pacjentka rozpoczęła terapię etanerceptem i podobne działania niepożądane wystąpiły ponownie, lecz przerwanie terapii nie spowodowało remisji zapalenia skóry.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>We wszystkich trzech opisanych przypadkach krótko po rozpoczęciu terapii infliksymabem u pacjentek wystąpiły podobne objawy zapalenia skóry. Autorzy opracowania sugerują, że łuszczycopodobne oraz łuszczycowe stany zapalne skóry są stosunkowo częstym działaniem niepożądanym podczas stosowania inhibitorów TNF.</p>
<b>[238] Bal i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>28-letni mężczyzna, od 10 lat chory na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, był leczony infliksymabem (5 mg/kg co 6 tygodni) oraz metotreksatem (10 mg tygodniowo). Dwa dni po 8 infuzji infliksymabu na dłoniach i stopach pacjenta pojawiły się swędzące, zaczerwienione zmiany skórne. Wykonano biopsję skóry, jednak badanie histopatologiczne nie było specyficzne, więc zastosowano u niego miejscowo sterydy oraz leczenie antyhistaminowe. Zdecydowano również o podaniu 9 dawki infliksymabu, jednak po infuzji leku odnotowano zaostrzenie zmian i rozprzestrzenienie ich na tułów i kończyny męczyzny. Kolejne badanie histopatologiczne potwierdziło łuszczycę u pacjenta. Terapię przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Inhibitory TNF mogą prowadzić do rozwinięcia się łuszczycy u pacjentów, jednak mechanizm, w którym dochodzi do powstania tego działania niepożądanego pozostaje niezany.</p>
<b>[239] Costa-Romero i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>14-letnia dziewczynka bez historii choroby łuszczycowej w rodzinie, chora na chorobę Crohn'a od 2002 roku, była leczona infliksymabem (5 mg/kg w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii, a następnie co 6-8 tygodni). Po przyjęciu 5 dawki leku na tułowiu i kończynach pacjentki pojawiły się liczne, niewielkie, zaczerwienione i łuszczące się grudki, które zdiagnozowano jako łuszczycę kropelkową. Wdrożono leczenie miejscowe, po którym w przeciągu 3 tygodni zmiany łuszczycowe ustąpiły. Przerwanie terapii infliksymabem nie było konieczne, żadne nowe zmiany nie pojawiły się u pacjentki.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Stosowanie infliksymabu w terapii choroby Crohn'a może prowadzić do rozwoju łuszczycy. W opisywanym przypadku zmiany udało się szybko wyeliminować leczeniem miejscowym, bez konieczności przerywania terapii infliksymabem.</p>
<b>[240] El-Hag i wsp. 2008 (abstrakt)</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W publikacji opisano przypadek wystąpienia zapalenia pęcherzyków płucnych w następstwie stosowania terapii infliksymabem oraz azatiopryną w leczeniu łuszczycy. Z powodu niedostępności pełnej wersji artykułu brak jest danych na temat stanu, objawów i przebiegu leczenia pacjentki.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia łączona z zastosowaniem infliksymabu oraz azatiopryny została powiązana z wystąpieniem działania niepożądanego w postaci zapalenia pęcherzyków płucnych.</p>
<b>[241] Mössner i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W publikacji opisano 5 przypadków pacjentów (3 mężczyzn i 2 kobiet) leczonych infliksymabem z powodu łuszczycy plackowatej, u których w trakcie lub po terapii rozwinęła się krostkowica dłoni i stóp. W dwóch z pięciu opisanych przypadków pojawieniu się krostkowicy dłoni i stóp nie towarzyszyło pogorszenie zmian łuszczycowych.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Prezentowana publikacja po raz pierwszy opisuje przypadki wystąpienia działania niepożądanego terapii infliksymabem w postaci krostkowicy dłoni i stóp. Nie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia infliksymabem było konieczne.
<b>[242] May i Hogan, 2007</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>54-letnia kobieta od 25 lat chora na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów, od 6 lat była leczona infliksymabem (3 mg/kg w 0, 2 i 6 tygodniu leczenia, od 8 tygodnia dawkę zwiększono do 5 mg/kg i kontynuowano przez 16 miesięcy, ostateczną dawką stosowaną przez ostatnie 19 miesięcy było 6 mg/kg). PASI pacjentki zmniejszyło się z 44,3 przed leczeniem do 1,8 (odnotowane podczas ostatniego badania).</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku ilustruje niezwykłą skuteczność i bezpieczeństwo w stosowaniu infliksymabu przez bardzo długi okres czasu. Przez 6 lat terapii pacjentka regularnie miała wykonywane badania kliniczne, uwzględniające funkcje wątroby i poziom białka CRP. W trakcie terapii pacjentki nie odnotowano żadnych działań niepożądanych ani chorób infekcyjnych związanych z immunosupresją.</p>
<b>WNIOSKI</b>	W publikacji opisano po raz pierwszy szczegóły długotrwałej, sześcioletniej terapii infliksymabem u pacjentki z łuszczycą, z podkreśleniem wysokiego bezpieczeństwa stosowanego leczenia w porównaniu z innymi terapiami przeciwłuszczycowymi.
<b>[243] de Oliveira i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>36-letni mężczyzna chory na łuszczycę od 12 lat, rozpoczął terapię infliksymabem (5 mg/kg w 0 i 3 tygodniu). Wcześniej terapie były nieskuteczne lub źle tolerowane przez pacjenta. Dwa dni po przyjęciu pierwszej dawki infliksymabu u mężczyzny wystąpiły objawy grypo-podobne: gorączka, bóle mięśni oraz stawów, a także podwyższony poziom neutrofilii (13,2 × 10<sup>9</sup>/L). Zastosowano leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i objawy (oprócz bólu stawów) ustąpiły w przeciągu 3 dni. Podanie drugiej dawki infliksymabu spowodowało natychmiastową reakcję w postaci zaczerwienienia, duszności, zawrotów głowy, ucisku w klatce piersiowej, bólu gardła oraz tachykardii. Infuzja leku została zatrzymana, a kiedy objawy ustąpiły, wznowiona ponownie, ale w mniejszym tempie. Następnego dnia pacjent zgłosił się do szpitala z wysoką gorączką oraz bólami mięśniowymi i stawowymi. Liczba neutrofilii wynosiła 35,5 × 10<sup>9</sup>/L. Wszystkie pozostałe wyniki były w normie (łącznie z wskaźnikami funkcjonowania wątroby i nerek). Neutrofilia ustąpiła samoistnie po 4 dniach, jednak nie podjęto kontynuacji leczenia infliksymabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przypadek opisuje ostrą reakcję neutrofilii, która wystąpiła po infuzji infliksymabu. Mechanizm powodowania tak wysokiego wzrostu poziomu neutrofilii przez lek pozostaje nieznanym.
<b>[244] Sladden i wsp. 2007</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>37-letnia kobieta z chorobą Crohn'a zdiagnozowaną w 2005 roku była leczona infliksymabem (w sumie 3 infuzje leku po 5 mg/kg w styczniu, czerwcu i lipcu 2006 roku). Terapia przyniosła całkowite wyleczenie stanu zapalnego jelit, jednak miesiąc po jej zakończeniu u pacjentki rozwinęła się krostkowica dłoni i stóp. Miejscowe leczenie w postaci maści przyniosło poprawę stanu zmian skórnych kobiety, jednak zaprzestanie terapii infliksymabem spowodowało nawrót choroby Crohn'a.</p>
<b>WNIOSKI</b>	W publikacji po raz pierwszy opisano wystąpienie krostkowicy dłoni i stóp jako działania niepożądanego w terapii infliksymabem z powodu choroby Crohn'a. Paradoksalnie, leki anty-TNF, które docelowo są stosowane w leczeniu chorób skóry takich jak łuszczycyca, mogą również objawy tej choroby wywoływać. Mechanizm reakcji nie jest znany, jednak nie wyklucza się wzajemnej regulacji pomiędzy interferonem oraz TNF.
<b>[245] Delle Sedie i wsp. 2007</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>29-letnia kobieta, chora na zeszytwniające zapalenie stawów kręgosłupa, od 2003 roku była leczona infliksymabem (6 mg/kg co 6 tygodni). Terapia przyniosła znaczną poprawę choroby i ustąpienie bólów lędźwiowych, jednak po 7 infuzji infliksymabu na skórze głowy, rąk i stóp kobiety pojawiły się zaczerwienione, łuszczące się obszary zdiagnozowane jako łuszczycyca. Rozpoczęto miejscową terapię sterydami, która spowodowała regresję zmian skórnych. Miesiąc później pacjentka zgłosiła się do szpitala z bolesnymi guzkami na skórze kończyn dolnych (zdiagnozowanymi jako rumień</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	guzowaty) oraz łuszczącymi się, swędzącymi plackami na tułowi (zdiagnozowanymi jako wyprysk pieniążkowy). Przerwano terapię infliksymabem i rozpoczęto podawanie sterydów, które doprowadziło do ustąpienia zmian skórnych. Po 11 miesiącach pacjentka odnotowała nawrót bólów łędźwiowych, w związku z czym rozpoczęto terapię etanerceptem, który jak do tej pory nie wywołał działań niepożądanych.
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia chorób skórnych takich jak łuszczycyca, rumień guzowaty oraz wyprysk pieniążkowy, indukowanych terapią anti-TNF. Mechanizm powstawania działań niepożądanych tego typu wciąż pozostaje niewyjaśniony.
<b>[246] Tektonidou i Skopouli, 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>45-letni mężczyzna przyjmował infliksymab (5 mg/kg) z powodu łuszczycowego zapalenia stawów. Po 3 latach terapii u pacjenta wystąpiły objawy w postaci wysokiej gorączki, dreszczy, powiększenia śledziony, wysokiego poziomu białek ostrej fazy oraz pancytopenii. Przepuszczalną diagnozą była leiszmanioza, po tym jak pacjent przyznał, że jego pies 5 lat wcześniej zdechł z powodu zakażenia pierwotniakami <i>Leishmania</i>. Diagnoza potwierdziła się po dodatkowych testach.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Publikacja opisuje przypadek wystąpienia leiszmaniozy u pacjenta leczonego infliksymabem. Przepuszczalnie, antagonisty TNF mógł bezpośrednio przyczynić się do rozwinięcia infekcji lub reaktywować uśpione pasożyty w organizmie mężczyzny.
<b>[247] Martínez- Morán i wsp. 2007</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>42-letnia kobieta była leczona infliksymabem (200 mg/8 tygodni) z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po 11 dawce leku (16 miesięcy od rozpoczęcia terapii) u pacjentki wystąpiły swędzące, łuszczące się zmiany skórne na dłoniach, które po badaniach zdiagnozowano jako łuszczycę krostkową dłoni. Zastosowano miejscową terapię kortykosteroidami, która dała zadowalające rezultaty. Kontrola zmian skórnych za pomocą terapii miejscowej pozwoliła kontynuować terapię infliksymabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia działań niepożądanych w postaci łuszczycowych zmian skórnych, u pacjentów leczonych infliksymabem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.
<b>[248] Severs i wsp. 2007 (abstrakt)</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W publikacji opisano 3 przypadki pacjentów, u których stosowano terapię infliksymabem z powodu stanów zapalnych jelit i u których terapia ta wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci łuszczycy. Z powodu braku dostępu do pełnej wersji artykułu, brak jest danych na temat przebiegu leczenia oraz rozwoju łuszczycy u tych pacjentów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem we wskazaniach innych niż łuszczycyca (czyli np. zapalenie jelit, choroba Crohn'a, itd.) może wywołać działania niepożądane w postaci łuszczycowych zmian skórnych różnych typów. Mechanizm tej reakcji nie został poznany.
<b>[249] Vestergaard i wsp. 2007</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>46-letni mężczyzna rasy białej ze zdiagnozowaną nasiloną łuszczycą uogólnioną ostrozapalną i łuszczycowym zapaleniem stawów, u którego w rodzinie odnotowano przypadki łuszczycy, a także atopii i egzemmy skóry dłoni, został poddany leczeniu z zastosowaniem fototerapii UVB, smoły węglowej oraz miejscowo podawanych steroidów. Następnie wprowadzono leczenie systemowe metotreksatem. Kolejnym krokiem terapii było zastosowanie cyklosporyny (3 mg/kg/dzień) z włączeniem infliksymabu (5 mg/kg) w 0, 2, 6 i 14 tygodniu terapii i powtarzaniem infuzji co 8 tygodni. Po siódmej infuzji u pacjenta rozwinął się ostry liszajec, do którego leczenia zastosowano dikloksacylinę (500 mg trzy razy dziennie przez 10 dni), jednocześnie wstrzymując terapię infliksymabem. Dwa dni po kolejnej</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>infuzji infliksymabu u pacjenta wystąpiła ostra erytrodemia i wypryski kontaktowe na torsie, plecach, ramionach i twarzy, a także liszajec. Uzyskano pozytywny wynik testu na obecność w organizmie bakterii <i>Staphylococcus aureus</i>. Zastosowano dikloksacyninę (jak poprzednio) oraz miejscowo steroidy, zwiększono także dawkę cyklosporyny do 200 mg dziennie. Biopsje wykazały atopowe zapalenie skóry, co potwierdzono na podstawie podwyższonego poziomu przeciwciał IgE w surowicy wynoszącego 16 163 (normalne &lt; 150). Wstrzymanie stosowania infliksymabu poskutkowało ustąpieniem egzemy oraz nawrotem łuszczycy.</p> <p>68-letni mężczyzna rasy białej z silną łuszczycą krostkową i plackowatą został poddany terapii infliksymabem, po wcześniejszym leczeniu acytretyną, mykofenolanem mofetylu, hydroksymocznikiem, sulfasalazyną i alefaceptem. U pacjenta występował nawracający katar. Podczas 8 cyklu podawania infliksymabu u pacjenta rozwinęła się egzema rozprzestrzeniająca się od goleni po tors, plecy, kończyny górne – najintensywniejsza na łokciach i grzbietowej części kolan. Pojawił się liszajec, eozynofilia i wzrost poziomu białka C-reaktywnego. Biopsja wykazała zapalenie skóry. Wstrzymanie terapii infliksymabem, zastosowanie miejscowo steroidów, podawanie dikloksacyny (500 mg trzy razy dziennie przez 10 dni), a także rozpoczęcie terapii cyklosporyną (3mg/kg/dzień) poskutkowało ustąpieniem egzemy w ciągu kilku tygodni. W niedługim czasie po zmniejszeniu dawki cyklosporyny nastąpił nawrót łuszczycy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis dwóch wymienionych przypadków wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Atopowe zapalenie skóry było już wcześniej opisywane u pacjentów leczonych tym przeciwciałem. Mechanizm indukcji egzemy podczas stosowania terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> nie jest poznany, a zatem u pacjentów, u których wcześniej występowały problemy z atopią, należy zachować szczególną ostrożność podczas terapii infliksymabem.</p>
<b>[250] Uriarte i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>41-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w wieku 14 lat nieleczoną łuszczycą plackowatą, oraz ze zdiagnozowanym w wieku 21 lat łuszczycowym zapaleniem stawów, a także z regularnie występującym bólem osiowym kręgosłupa i poważnie ograniczoną zdolnością poruszania się, został poddany leczeniu infliksymabem (5 mg/kg). Tydzień po trzecim cyklu infliksymabu u pacjenta doszło do silnego nawrotu łuszczycy, początkowo występującej na stopach i stopniowo zajmującej praktycznie całą powierzchnię ciała, z towarzyszącym świądem i obrzękiem kończyn dolnych. Po wykonaniu biopsji skóry u pacjenta rozpoznano silną dermatozę łuszczycopodobną. Zawieszono leczenie infliksymabem i podawano metotreksat (15 mg/tydzień), leki antyhistaminowe, środki zmiękczające skórę oraz miejscowo steroidy. Pacjent powrócił do swojego stanu sprzed rozpoczęcia terapii infliksymabem w ciągu 4 tygodni.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Silny nawrót zmian łuszczycowych podczas stosowania terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> był już opisywany przez kilku autorów, jednak mechanizm tego zjawiska nadal nie został poznany. Opis przypadku wskazuje więc na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem.</p>
<b>[251] Takahashi i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>21-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną chorobą Crohna został poddany leczeniu infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni). Sześć tygodni po czwartym cyklu podawania infliksymabu na torsie i kończynach pacjenta pojawiła się swędząca wysypka rumieniowata, a podczas badań laboratoryjnych wykazano nieprawidłową liczbę płytek krwi (<math>42,3 \times 10^4/\mu\text{L}</math>) oraz zwiększony poziom białka C-reaktywnego (1,22 mg/dL; normalny poziom &lt;0.3). Biopsja skóry wykazała jej rogowacenie, obecność nadmiernie zrogowaciałego naskórka, a także zaburzenia gospodarki wodnej komórek skóry, co wskazywało na dermatozę łuszczycopodobną. Zastosowanie miejscowe maści z kortykosteroidami poskutkowało zagojeniem się ran. Infliksymab został ponownie użyty do terapii, a powtórne pojawienie się wysypki nie miało miejsca.</p> <p>29-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Crohna została poddana leczeniu infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni) począwszy od sierpnia 2005 roku. Cztery tygodnie po czwartym cyklu infliksymabu u pacjentki pojawiła się się bolesna wysypka rumieniowata z krostami na dłoniach i podeszwach stóp, a podczas badań laboratoryjnych wykazano nieprawidłową liczbę płytek krwi (<math>39,6 \times 10^4/\mu\text{L}</math>). U</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>pacjentki zdiagnozowano hiperplazję łuszczycopodobną z obecnością krost wypełnionych neutrofilami. Poza tym rozszerzone naczynia w brodawkach skórnych wskazywały na łuszczycę krostkową. Miejscowe stosowanie maści z kortykosteroidami oraz leczenie psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA poskutkowało gojeniem się ran. U pacjentki wykryto przeciwciała anti-infliksymab, jednak 8 tygodni po ostatnim cyklu infliksymabu zmiany ustąpiły. Nie udało się wyleczyć wysypki na dłoniach i podeszwach stóp pacjentki, jednak nie zaobserwowano nasilenia się wysypki po powtórny rozpoczęciu terapii infliksymabem.</p> <p>30-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Crohna została poddana leczeniu infliksymabem (3 mg/kg co 6 tygodni) począwszy od czerwca 2001 roku. Trzy tygodnie po piątym cyklu infliksymabu na tułowie i pośladkach pacjentki pojawiła się swędząca wysypka rumieniowata, a podczas badań laboratoryjnych wykazano nieprawidłową liczbę krwinek białych (9 760/<math>\mu</math>L), nieprawidłowy poziom albuminy w surowicy (3,1 g/dL) oraz zwiększony poziom białka C-reaktywnego (1,72 mg/dL; normalny poziom &lt;0.3). Biopsja skóry wykazała jej rogowacenie, obecność nadmiernie zrogowaciałego naskórka, a także zaburzenia gospodarki wodnej komórek skóry, czyli objawów typowych dla zmian łuszczycowych. Zastosowanie maści kortykosteroidowej poskutkowało gojeniem się ran, jednak wysypka łuszczycopodobna pozostała na tułowie pacjentki. Jednocześnie nie zaobserwowano nasilenia się wysypki po powtórny rozpoczęciu terapii infliksymabem.</p> <p>42-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Crohna została poddana leczeniu infliksymabem (5 mg/kg co 6 tygodni) począwszy od października 2002 roku. Trzy tygodnie po piątym cyklu infliksymabu u pacjentki wystąpiła swędząca wysypka rumieniowata na kończynach. Biopsja skóry wykazała jej rogowacenie, obecność nadmiernie zrogowaciałego naskórka, a także zaburzenia gospodarki wodnej komórek skóry, czyli objawów typowych dla zmian łuszczycowych. Zastosowanie maści kortykosteroidowej poskutkowało gojeniem się ran, jednak wysypka łuszczycopodobna pozostała na dłoniach i podeszwach stóp pacjentki. Jednocześnie nie zaobserwowano nasilenia się wysypki po powtórny rozpoczęciu terapii infliksymabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisy czterech wymienionych przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem, podobnie jak innymi rodzajami terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, są znanym działaniem niepożądanym tego typu leczenia, jednak poważne zmiany skórne takie jak opisane w tym raporcie wysypki i zmiany łuszczycopodobne, są rzadko odnotowywane. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych, pacjenci poddawani terapii infliksymabem powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ściśle kontrolą lekarzy.</p>
<b>[252] Cavailles i wsp. 2007 (abstrakt)</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>39-letnia kobieta ze zdiagnozowanym kortykoido-zależnym zapaleniem powięzi (choroba Shulmana), została poddana leczeniu infliksymabem. Dwa miesiące po trzecim cyklu terapii u pacjentki pojawiła się łuszczycyca zwykła oraz łuszczycyca krostkowa dłoni i stóp. Zmiany łuszczycowe uległy pogorszeniu w ciągu miesiąca po kolejnym cyklu infliksymabu. Ponieważ terapia nie przynosiła korzyści w leczeniu zapalenia powięzi typu Shulmana, infliksymab został wycofany, a pacjentce podano azatioprynę, co poskutkowało po sześciu miesiącach ustąpieniem zmian łuszczycowych oraz możliwością kontroli zapalenia powięzi u pacjentki.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Infliksymab, podobnie jak inne typy terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, pomimo tego, że jest stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. Opis tego przypadku wskazuje na wystąpienie łuszczycy po zastosowaniu infliksymabu u pacjentki, u której nigdy wcześniej nie odnotowano tego typu choroby, nie wystąpiła ona również u członków rodziny pacjentki. Mechanizm odpowiedzialny za takie działanie infliksymabu nie został jeszcze poznany, a zatem wskazane jest zachowanie ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest leczone tym przeciwciałem.</p>
<b>[253] Umeno i wsp. 2007</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>38-letnia Japonka ze zdiagnozowaną w 2002 roku chorobą Crohna (typu okrężnicowego) była leczona systemowo prednizolonem (maksymalna dawka 60 mg/dziennie) oraz okresowo azatiopryną.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Podczas leczenia pacjentka stała się odporna na leczenie prednizolonem, a ponadto przestała tolerować azatioprynę. Pacjentka została poddana terapii infliksymabem w październiku 2005 roku (5 mg/kg); 13 tygodni po rozpoczęciu terapii na podszewkach stóp pacjentki pojawiły się małe krosty, a następnie, po czwartym cyklu infliksymabu, na dłoniach, stopach, ramionach, nogach i pośladkach pacjentki stopniowo rozwijała się wysypka, której towarzyszyły krosty, świąd i rumień. Po biopsji u pacjentki rozpoznano hiperplazję łuszczykową z patologicznym rogowaceniem naskórka oraz poszerzeniem naczyń włosnaczkowych w brodawkach skórnych, co jest typowe dla łuszczycy krostkowej. Miejscowe leczenie zmian skórnych steroidami nie przyniosło efektów, więc odstawiono terapię infliksymabem i zastosowano prednizolon. Zmiany łuszczykowe reagowały na terapię prednizolonem, jednak była to reakcja krótkotrwała i po zmniejszeniu dawki leku zmiany skórne nawracały. Pacjentkę poddano leczeniu etretynatem w połączeniu z niskimi dawkami prednizolonu, co poskutkowało ustąpieniem zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy czy choroby Crohna, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczykowych u pacjenta. Opis tego przypadku wykazuje konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest leczone tym przeciwciałem.</p>
<b>[254] Antoniou i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      35-letni, nieotyły mężczyzna z nadciśnieniem, hiperurykemią i nieleczoną hipertriglicydemią, a także dwuletnim, ostrym, unieruchamiającym łuszczykowym zapaleniem stawów oraz ze zdiagnozowaną 7 lat wcześniej łuszczyką, po próbach leczenia fototerapią UVA i wąskopasmowym UVB, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a także podawanym miejscowo steroidami i maścią kalcypotriolową, został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg). W drugim tygodniu terapii, przed drugim cyklem podawania infliksymabu, u pacjenta wystąpił znaczny wzrost poziomu trójglicerydów (z 384 mg/dL do 1129 mg/dL; normalny poziom &lt; 155 mg/dL), a także wzrost poziomu cholesterolu całkowitego, HDL i LDL. Terapia infliksymabem została przerwana, a po miesiącu poziom całkowitego cholesterolu był w normie, poziom trójglicerydów był zbliżony do tego sprzed rozpoczęcia leczenia infliksymabem (491 mg/dL), natomiast po 5 miesiącach również poziom cholesterolu LDL miał wartość mieszczącą się w normie. Odnotowano jedynie łagodny spadek poziomu cholesterolu HDL.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Pacjenci z łuszczyką wykazują różne zaburzenia stężeń lipidów we krwi, takie jak spadek poziomu HDL czy też wzrost poziomu LDL i trójglicerydów. Natomiast skutki leczenia infliksymabem pozostają kontrowersyjne, ponieważ istnieją badania, w których wywołuje on spadek poziomu cholesterolu czy trójglicerydów, natomiast w innych badaniach te same parametry wzrastają po zastosowaniu terapii tym przeciwciałem. Zatem, wskazana jest ostrożność w przypadkach stosowania infliksymabu, zwłaszcza u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami stężeń lipidów.</p>
<b>[255] Jeudy i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      59-letnia kobieta chorująca od 20 lat na reumatoidalne zapalenie stawów została poddana leczeniu infliksymabem. Po 18 miesiącach od pierwszego cyklu infliksymabu u pacjentki wystąpiła nietypowa wysypka rumieniowata, której towarzyszył stan zapalny, początkowa niewydolność nerek oraz wysoki poziom przeciwciał przeciwjądrowych, w tym anti-dsDNA. Wycofanie infliksymabu spowodowało ustąpienie zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem są znanym działaniem niepożądanym terapii, a indukcja przeciwciał przeciwjądrowych, w tym anti-dsDNA jest także często opisywana u pacjentów leczonych terapiami anti-TNF-<math>\alpha</math>. Zatem, wskazana jest ostrożność i stała obserwacja pacjenta w trakcie leczenia infliksymabem.</p>
<b>[256] Angelucci i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>28-letni mężczyzna z przewlekłą chorobą Crohna zdiagnozowaną w 2001 roku, leczony mesalazyną (2,4 g/dziennie) i steroidami, a następnie azatiopryną, został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg w tygodniu: 0, 2, 6 a następnie kolejne infuzje co 8 tygodni – łącznie 13 cykli). Każda infuzja była poprzedzona podaniem 100 mg hydrokortyzonu. Trzy dni po 13 cyklu infliksymabu u pacjenta pojawiły się zmiany skórne w postaci czerwonych krost na nadgarstkach, skórze głowy, stopach i nogach, a następnie także na plecach i ramionach, pokrywające łącznie 75% powierzchni ciała. Początkowo rozległych zmian krostkowych towarzyszyły świąd i gorączka. Na podstawie biopsji u pacjenta wykazano objawy charakterystyczne dla łuszczycy. Pacjent trzy miesiące przed wystąpieniem zmian skórnych zażywał azatioprynę. Terapia infliksymabem została wstrzymana i rozpoczęto leczenie miejscowe, które okazało się nieskuteczne. Rozpoczęto terapię steroidami (prednizon 0,7 mg/kg/dziennie) oraz azatiopryną (2 mg/kg/dziennie), co poskutkowało częściowym ustąpieniem zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem, podobnie jak innymi rodzajami terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> są znanym działaniem niepożądanym tego typu leczenia. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych, pacjenci poddawani terapii infliksymabem powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy.</p>
[257] Sri i wsp. 2007 (abstrakt)	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent ze zdiagnozowaną nasiloną łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów został poddany terapii infliksymabem. Wystąpiło u niego zapalenie kości i szpiku.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> w organizmie, ale zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane. Infliksymab zdaje się również powodować zwiększone ryzyko infekcji u pacjentów poddanych tego typu terapii.</p>
[258] Berthelot i wsp. 2007	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>39-letni biały mężczyzna, u którego w październiku 2002 roku została zdiagnozowana łuszczycyca oraz podostra postać skórna tocznia rumieniowatego, leczony przez miesiąc bezskutecznie metotreksatem (15 mg/tygodniowo), został poddany terapii infliksymabem (początkowo 3 mg/kg, następnie 5 mg/kg). Pięć dni po drugiej dawce infliksymabu u pacjenta wystąpiło silne pogorszenie zapalenia stawów wymagające hospitalizacji. Cofnięcie zmian łuszczycowych nastąpiło po zastosowaniu alefaceptu (15 mg/tygodniowo, 5 cykli), natomiast do leczenia tocznia zastosowano hydroksychlorochinę (200 mg/dziennie).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy czy choroby Crohna, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. W opisanym przypadku nastąpiło natomiast zaostrzenie objawów zapalenia stawów. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych, pacjenci poddawani terapii infliksymabem powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy.</p>
[259] Roux i wsp. 2007	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>42-letnia kobieta ze zdiagnozowanym 16 lat wcześniej silnym, symetrycznym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, niepaląca, w której rodzinie nie było przypadków łuszczycy czy zaburzeń endokrynologicznych, została poddana 30-miesięcznej terapii infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni) i metotreksatem (10 mg/tygodniowo). W każdym 6 tygodniu cyklu infliksymabu, u pacjentki pojawiała się łuszczycza krostkowa dłoni i stóp, która ustępowała 5 dni po kolejnej dawce leku. Po 30 miesiącach terapii łuszczycza krostkowa dłoni i stóp pojawiła się ponownie, jednak po wstrzymaniu terapii infliksymabem, zmiany łuszczycowe nie ustąpiły.</p> <p>32-letnia kobieta, chorująca przez 7 lat na silne, symetryczne, reumatoidalne zapalenie stawów, paląca, w której rodzinie nie było przypadków łuszczycy ani zaburzeń endokrynologicznych, została poddana terapii infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni). Po 7 miesiącach na podszewkach jej stóp rozwinęła się krostkowica oraz pojawiły się rumieniowate zmiany skórne na nogach, ramionach i tułowiu. Poziom przeciwciał przeciwjądrowych wzrósł ( z 1/1280 do 1/6400). Biopsja skóry wykazała objawy takie same jak w przypadku wyżej opisanej pacjentki. Przerwano leczenie infliksymabem i rozpoczęto podawanie etanerceptu (25 mg, dwa razy tygodniowo), co spowodowało ustąpienie zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Łuszczycza krostkowa dłoni i stóp bywa jednym ze działań niepożądanych podczas stosowania terapii anty-TNF- $\alpha$ , przy czym częściej pojawia się u osób palących, zatem u nich należy szczególnie zwracać uwagę na pojawiające się zmiany skórne podczas terapii.
<b>[260] Tosti i wsp. 2006</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>43-letni mężczyzna z łuszczycą krostkową został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg). Trzy miesiące później, po czwartym cyklu infliksymabu, u pacjenta wystąpiło ostre łysienie plackowate, pokrywające 40% powierzchni skóry głowy. Terapię infliksymabem została wstrzymana na życzenie pacjenta. Rozpoczęto leczenie miejscowe łysienia plackowatego z użyciem propionianu klobetazolu (0,05%), co spowodowało całkowite ustąpienie zmian.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anty-TNF- $\alpha$ w organizmie, ale zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane, najczęściej skórne, np. pojawienie się zmian łuszczycowych czy opisane w tym przypadku, łysienie plackowate.
<b>[261] Malaviya i wsp. 2006 (abstrakt)</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent ze zdiagnozowaną łuszczycą został poddany terapii infliksymabem. Wystąpiła u niego apoptoza leukocytów (miejscowa oraz krwi obwodowej).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- $\alpha$ różne działania niepożądane. W tym przypadku wykazano wpływ infliksymabu na zaburzenia układu odpornościowego
<b>[262] Goncalves i wsp. 2006</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>61-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów została poddana leczeniu infliksymabem. Po siódmym cyklu terapii u pacjentki pojawiły się silne zmiany skórne z grudkami rumieniowatymi i rozprzestrzeniającymi się obszarami łuszczenia na rękach i stopach. Na podstawie biopsji u pacjentki rozpoznano łuszczycę krostkową z nadmiernym rogowaceniem naskórka, pęcherzami i naciekami neutrofilowymi.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy czy zapalenia stawów, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
<b>[263] Thielen i wsp. 2006</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>63-letni mężczyzna z ostrą chroniczną łuszczycą plackowatą, leczony wcześniej efalizumabem i metotreksatem, po których nastąpiło nasilenie choroby, został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg) i metotreksatem (15 mg/tygodniowo), tydzień po wstrzymaniu leczenia efalizumabem. Po pierwszym cyklu infliksymabu łuszczycy rozprzestrzeniła się na torsie, kończynach górnych i szyi, z kolei tydzień po drugim cyklu leczenia u pacjenta zaobserwowano erytrodermię łuszczycową oraz obrzęk kończyn dolnych i gorączkę (37,9°C). Leczenie miejscowe dipropionianem betametazonu (0,05%) i kalcypotriolem (0,005%) przyniosło znaczną poprawę w ciągu 6 dni.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są pozytywne rezultaty terapii, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- $\alpha$ , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
<b>[264] Sakellariou i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>52-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w 1988 roku silną łuszczycą, zdiagnozowanym w 1990 roku zapaleniem stawów obwodowych oraz zdiagnozowaną w 2002 roku nefropatią IgA, został poddany leczeniu infliksymabem (3,6 mg/kg). Nie wykazano działań niepożądanych, kontynuowano skuteczne leczenie.</p> <p>46-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w 1990 roku łuszczycą, zdiagnozowanym w 1998 roku zapaleniem stawów oraz w 2002 roku nefropatią IgA, w marcu 2003 roku został poddany terapii infliksymabem (3,9 mg/kg). W sierpniu 2004 roku łuszczycowe zapalenie stawów zaczęło się pogarszać (jednocześnie zaobserwowano wzrost ESR &gt; 30 mm/w pierwszej godzinie oraz nasilenie proteinurii – poziom białka w moczu dobowym &gt; 2 g). Zastosowanie obok infliksymabu także metotreksatu (15 mg/tygodniowo) oraz cyklosporyny (150 mg/dziennie) poskutkowało poprawą stanu pacjenta oraz spadkiem poziomu białka w moczu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli u niektórych pacjentów obserwowane są jedynie rezultaty pozytywne terapii, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- $\alpha$ , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", czego skutkiem może być silniejszy nawrót choroby.
<b>[265] Ruiz-Jimeno i wsp. 2006</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>47-letnia kobieta z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczona wcześniej bezskutecznie metotreksatem i leflunomidem oraz metotreksatem i kwasem foliowym, została poddana terapii infliksymabem w 2003 roku. Skutki terapii okazały się pozytywne, jednak w czerwcu 2004 roku u pacjentki wystąpiło drętwienie prawej części twarzy, a następnie pogorszenie ostrości wzroku, postępujący niedowład ciała, drętwienie w prawej górnej kończynie i niedowład w lewej górnej kończynie. U pacjentki podczas rezonansu magnetycznego wykazano uszkodzenia istoty białej i obszary hiperintensywne w mózgu oraz rdzeniu kręgowym. W rodzinie pacjentki odnotowano przypadek stwardnienia rozsianego (chorowała siostra pacjentki). Pacjentkę poddano leczeniu</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	metyloprednizolonem oraz immunoglobulinami, jednak w styczniu 2005 roku nastąpił nawrót choroby – u pacjentki zdiagnozowano nowe zmiany w rdzeniu kręgowym. Kolejne leczenie dużymi dawkami steroidów i immunoglobulin nie przyniosło efektów. Pacjentka została poddana leczeniu mitoksantronem.
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anti-TNF- $\alpha$ , wystąpienie lub nasilenie chorób demielinizacyjnych. Zatem, należy zachować szczególną ostrożność w terapii tym przeciwciałem u osób, w których rodzinach zdarzały się przypadki chorób demielinizacyjnych.
<b>[266] Yazdani-Biuki i wsp. 2006</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>33-letni mężczyzna, u którego zdiagnozowano łuszczycowe zapalenie stawów, był leczony infliksymabem. Leczenie zostało wstrzymane w kwietniu 2003 roku z powodu remisji zapalenia stawów i wznowione od października 2003 roku wskutek nawrotu choroby. W czasie przerwy w terapii infliksymabem u pacjenta nastąpił nawrót wcześniejszej cukrzycy, jednak 3 miesiące po powtórnym rozpoczęciu terapii infliksymabem objawy te ustąpiły.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na pozytywne efekty działania infliksymabu nie tylko w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, ale także cukrzycy. Niezbędne są dalsze badania w tym kierunku, jednak należy zwrócić również uwagę na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, ponieważ nie zostały poznane dokładne mechanizmy jego działania w organizmie.
<b>[267] Volpe i wsp. 2006</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>70-letnia kobieta ze zdiagnozowanym, opornym na leczenie reumatoidalnym zapaleniem stawów, została poddana w marcu 2000 roku terapii infliksymabem (3 mg/kg) w połączeniu z prednizonem. Po 9 cyklach leczenia na nogach pacjentki pojawiły się duże, łuszczące się zmiany, a na paznokciach zmiany typowe dla łuszczycy. Biopsja skóry wykazała hiperplazję, patologiczne rogowacenie naskórka oraz neoangiogenezę w warstwie dermalnej skóry. W październiku 2002 roku rozpoczęto terapię kalcypotriolem, a w grudniu 2002 roku odstawiono infliksymab, co w ciągu następnych tygodni poskutkowało ustąpieniem zmian skórnych. W lipcu 2003 roku terapia infliksymabem została wznowiona, jednak po 3 cyklach leczenia zmiany łuszczycowe pojawiły się ponownie w nasilonym stopniu. Po całkowitym zaprzestaniu terapii infliksymabem w marcu 2004 roku, zmiany skórne cofnęły się.</p> <p>56-letni mężczyzna cierpiący na zdiagnozowane w wieku 50 lat HLA-B27 pozytywne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, w marcu 2004 roku rozpoczął terapię infliksymabem. Cztery miesiące później na nogach pacjenta pojawiły się rumieniowate, łuszczące się zmiany skórne. Zdiagnozowano łuszczycę. Pacjent został poddany leczeniu kalcypotriolem, bez wstrzymania infliksymabu. Nastąpiła poprawa ale nie doszło do całkowitego cofnięcia zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane, w tym pojawienie się zmian łuszczycowych wywołanych infliksymabem to znane działania niepożądane terapii. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są pozytywne rezultaty leczenia, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anti-TNF- $\alpha$ , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
<b>[268] Tektonidou i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>60-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym 11 lat wcześniej reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczony metotreksatem, cyklosporyną, solami złota i steroidami, został poddany terapii infliksymabem (3</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>mg/kg) w połączeniu z metotreksatem (12,5 mg/tygodniowo) i prednizolonem (10 mg/dziennie). Pięć miesięcy później u pacjenta wystąpiło osłabienie kończyn górnych i dolnych, które nasiliło się po kolejnym cyklu podawania infliksymabu – pojawiły się trudności w podnoszeniu prawego ramienia, w trzymaniu przedmiotów, w wykonywaniu precyzyjnych ruchów palcami, a także niezdolność chodzenia. U pacjenta wykazano zwiększoną szybkość sedymentacji erytrocytów (65 mm/h) i poziom białka C-reaktywnego (54 mg/l). Wstrzymano leczenie infliksymabem i podawano pacjentowi gamma-globulinę (1g/kg/dziennie), co po 4 miesiącach poskutkowało cofnięciem się objawów neurologicznych.</p> <p>56-letnia kobieta ze zdiagnozowanym 5 lat wcześniej reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona metotreksatem, leflunomidem i prednizolonem, została poddana terapii infliksymabem (3 mg/kg). Miesiąc po trzeciej infuzji u pacjentki wystąpiło drętwienie i parestezja kończyn dolnych, a podczas badań zdiagnozowano polineuropatię aksonalną sensoryczną. Wstrzymano terapię infliksymabem, i rozpoczęto podawanie gamma-globuliny, co poskutkowało ustąpieniem zmian neurologicznych po dwóch miesiącach.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Neuropatia obwodowa jest powszechnym efektem neurotoksycznym towarzyszącym niektórym terapiom. Ze względu na słabo poznane mechanizmy powstawania neuropatii podczas stosowania terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, wskazana jest szczególna ostrożność i obserwacja pacjenta podczas leczenia infliksymabem.</p>
<b>[269] Wahie i wsp. 2006</b>	<p>Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>64-letni mężczyzna, chorujący od 45 lat na nasiloną łuszczycę, którego indeks PASI wynosił 25, cierpiący również na nadciśnienie i chorobę naczyń mózgowych, leczony wcześniej bezskutecznie psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA, a także metotreksatem, hydroksymocznikiem, azatiopryną, acytretyną oraz estrami kwasu fumarowego, został poddany terapii infliksymabem (dwie infuzje leku w odstępie dwutygodniowym, dawka: 5 mg/kg). Tydzień po drugiej dawce infliksymabu poziom aminotransferazy alaninowej wzrósł u pacjenta do 569 IU/L (prawidłowy zakres: 0 – 45 IU/L), natomiast poziom gamma-glutamylotranspeptydazy do 77 IU/L (prawidłowa wartość: 0 – 50 IU/L). Po wstrzymaniu terapii infliksymabem, poziom aminotransferazy obniżył się do prawidłowego poziomu w ciągu 4 tygodni. Pacjent odmówił wykonania biopsji wątroby. Dalsze leczenie prowadzono z użyciem etanerceptu oraz metotreksatu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Działania niepożądane związane z uszkodzeniami wątroby były już opisywane u pacjentów leczonych infliksymabem - czasami prowadziły one do konieczności przeszczepu wątroby, a nawet do śmierci. Opisany przypadek wskazuje na konieczność zachowania ostrożności oraz stałego monitorowania pacjenta w trakcie terapii infliksymabem.</p>
<b>[270] Berthelot i wsp. 2005</b>	<p>Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>54-letni biały mężczyzna chorujący od 37 lat na łuszczycę plackowatą, leczony przez wiele lat nieskutecznie psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA, został poddany terapii efalizumabem. W maju 2003 roku u pacjenta zdiagnozowano chorobę Crohna. Pięć dni po wstrzymaniu leczenia efalizumabem pacjentowi podano infliksymab (5 mg/kg). Dziewięć dni po podaniu przeciwciała na nogach pacjenta pojawiła się silna, pogarszająca się, swędząca wysypka, rozprzestrzeniająca się na resztę ciała. Po wykonaniu biopsji u pacjenta stwierdzono nietypowe, gęste nacieki komórek T CD3+CD8+ w przestrzeniach okołonaczyniowych skóry z ogniskowym epidermotropizmem - na tej podstawie zdiagnozowano ziarniniaka grzybiastego z komórek CD8+. Wykazany został wzrost liczby komórek T CD3+CD8+ (2043/<math>\mu</math>l), stosunek CD4 do CD8 wynoszący 0,43 oraz częściowa ekspresja markera NK CD56. Miesiąc później u pacjenta nastąpiła poprawa wartości stosunku CD4-CD8 (wartość: 0,53), a miejscowe zastosowanie tramcinolonu poskutkowało ustąpieniem zmian skórnych. Pacjent otrzymał kilka kolejnych dawek infliksymabu, co poskutkowało poprawą jego stanu związanego z chorobą Crohna.</p> <p>64-letni biały mężczyzna cierpiący od 20 lat na nietypowe, wypryskowe wysypki skórne na nogach oraz chorujący od 3 lat na silne reumatoidalne zapalenie stawów został poddany terapii metotreksatem trwającej od września 2000 roku do stycznia 2003 roku. W czerwcu 2002 roku do leczenia włączono infliksymab (5 mg/kg co 8 tygodni). Po czwartym cyklu infliksymabu u pacjenta</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>wystąpiło silne dwustronne powiększenie węzłów chłonnych pachowych i pachwinowych. Na podstawie biopsji zdiagnozowano chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów. Zastosowanie dwóch cykli chemioterapii (chlorambucyl/winblastyna/prokarbazyna/prednizon) nie przyniosło poprawy. W marcu 2003 roku u pacjenta rozpoczęto leczenie według zmodyfikowanego schematu Stanford V (mechlorektamina/ doksorubicyna/ etopozyd), a we wrześniu 2003 roku kontynuowano terapię infliksymabem. Kolejna biopsja wykazała chorobę limfoproliferacyjną T-komórkową. W listopadzie 2003 roku pacjent rozpoczął terapię prednizonem, następnie trimetoprymem sulfa. Kolejnym krokiem leczenia było przeprowadzanie fotoferez pozaustrojowych w połączeniu z zastosowaniem beksarotenu. Reumatoidalne zapalenie stawów leczono natomiast z zastosowaniem sulfasalazyny i hydroksychlorochiny.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisy dwóch przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności podczas terapii infliksymabem. Działania niepożądane w postaci skórnych chłoniaków T-komórkowych CD8+ mogą wystąpić w szczególności u pacjentów z istniejącymi już zaburzeniami autoimmunologicznymi - np. z łuszczycą, czy z reumatoidalnym zapaleniem stawów, czyli u pacjentów, u których infliksymab jest najczęściej stosowany.</p>
<p>[271] Adams i wsp. 2006 (abstrakt)</p>	<p>Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Dwaj pacjenci ze zdiagnozowanymi chorobami zapalnymi jelit, zostali poddani leczeniu infliksymabem. Biopsje wykazały, że rozwinęła się u nich łuszczycza.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis wyżej wymienionych dwóch przypadków wskazuje na wystąpienie łuszczycy po zastosowaniu infliksymabu u pacjentów, u których nigdy wcześniej nie odnotowano tego typu choroby. Infliksymab, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> - pomimo tego, że jest stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. Wskazane jest zachowanie ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest leczone tym przeciwciałem.</p>
<p>[272] Wegscheider i wsp. 2007</p>	<p>Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>55-letnia kobieta cierpiąca na nawracające epizody dwustronnego idiopatycznego zapalenia błony naczyniowej oka oraz owrzodzenia jamy ustnej, w której rodzinie odnotowano przypadki łuszczycy, była leczona bezskutecznie cyklosporyną oraz azatiopryną. Pacjentka została poddana terapii infliksymabem (5 mg/kg) w połączeniu z metotreksatem (15 mg/tygodniowo). Po trzecim cyklu terapii (6 tydzień) u pacjentki zaobserwowano nadmiernie rogowaciejące zmiany rumieniowe z małymi, białymi krostami na dłoniach i stopach, a także łuszczące się zmiany rumieniowe na skórze głowy i pierścieniowate wykwyty rumieniowe na plecach oraz kończynach dolnych. Zmiany postępowały w 14 i 24 tygodniu leczenia. Na podstawie biopsji zdiagnozowano łuszczycopodobne zapalenie skóry. Wstrzymanie terapii infliksymabem poskutkowało 4-miesięcznym, powolnym ustąpieniem zmian skórnych.</p> <p>18-letnia kobieta, ze zdiagnozowanym chronicznym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka, leczona bezskutecznie metotreksatem w połączeniu z mykofenolanem mofetylu, została poddana terapii infliksymabem (5 mg/kg - lek podany w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni) oraz metotreksatem (12,5 mg/tygodniowo). Cztery cykl terapii został opóźniony o dwa tygodnie, ze względu na przyjmowanie przez pacjentkę leków na zapalenie zatok. W piątym tygodniu po piątej infuzji infliksymabu, u pacjentki pojawiły się małe, czerwone plamy, pęcherze, nadżerki oraz łuszczące się, stwardniałe, żółtawe zmiany o średnicy 4-10 mm, w okolicach pachwiny oraz na udach, rozprzestrzeniające się w ciągu trzech kolejnych dni w okolicach jamy ustnej. U kobiety zdiagnozowano liszajec zakaźny. Tygodniowe leczenie cefalosporyną poskutkowało cofnięciem zmian chorobowych. Kolejny cykl infliksymabu podano pięć tygodni później i nie zaobserwowano nawrotu zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Infliksymab w trakcie terapii często powoduje działania niepożądane w postaci zmian skórnych, jednak czasami może on powodować również tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. Opis dwóch powyższych przypadków – pacjentów leczonych infliksymabem z powodu zapalenia błony naczyniowej oka - wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest traktowane tym przeciwciałem.</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p><b>[273] Pallotta i wsp. 2006</b></p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>50-letnia kobieta chorująca od 20 lat na łuszczycę oraz od roku na asymetryczne zapalenie stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, leczona nieskutecznie cyklosporyną, psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA oraz metotreksatem, została poddana terapii infliksymabem (400 mg w tygodniu 0, 2, 6 i 14). Po trzecim cyklu terapii u pacjentki wystąpiła wysoka gorączka i silny ból klatki piersiowej spowodowany wysiękiem opłucnowym. Poprawa stanu pacjentki nastąpiła po podaniu prednizolonu i cyprofloksacyny. Po kolejnym cyklu infliksymabu u pacjentki zdiagnozowano zespół toczniopodobny i rozpoczęto terapię prednizolonem, hydroksychlorochiną oraz metotreksatem. Trzy tygodnie później stan pacjentki uległ pogorszeniu, więc rozpoczęto leczenie metyloprednizolonem w połączeniu z metotreksatem. Stopniowe ustępowanie objawów klinicznych trwało przez kilka miesięcy.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Zespół toczniopodobny wywołany infliksymabem jest jednym z możliwych działań niepożądanych tego typu leczenia. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania działań niepożądanych zarówno podczas stosowania tego przeciwciała jak i innych typów terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, pacjenci powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy.</p>
<p><b>[274] Chavez-Lopez i wsp. 2005 (abstrakt)</b></p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>33-letnia kobieta ze zdiagnozowanym łuszczycowym zapaleniem stawów, została poddana leczeniu infliksymabem (200 mg, co dwa tygodnie). Przed każdą infuzją infliksymabu, pacjentce podawano doustnie loratadynę oraz betametazon. Dwie minuty po drugiej infuzji przeciwciała u pacjentki wystąpiła duszność, niepokój, skurcze krtani, drżenie, wymioty, niedociśnienie tętnicze, tachykardia oraz hipoksemia. Objawy ustąpiły w ciągu 45 minut, po zastosowaniu hydrokortyzonu, chloropiraminu, adrenaliny oraz tlenu.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wstrząsy anafilaktyczne wywołane zastosowaniem infliksymabu w terapii były już opisywane przez niektórych autorów. Sytuacje takie zdarzają się w szczególności u pacjentów leczonych z powodu choroby Crohna. Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania szczególnej ostrożności i stałej obserwacji pacjenta podczas terapii infliksymabem.</p>
<p><b>[275] Chin i wsp. 2005</b></p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>29-letnia Wietnamka, zażywająca wcześniej narkotyki, cierpiąca na depresję oraz od wielu lat na silną łuszczycę oporną na leki podawane miejscowo, tj.: glikokortykoidy, smołę węglową oraz olej kokosowy, a także na leczenie metotreksatem i mykofenolanem mofetylu, została poddana terapii infliksymabem w marcu 2002 roku. W ciągu tygodnia po pierwszej dawce leku nastąpiła znaczna poprawa stanu pacjentki, jednak leczenie zostało przerwane z powodu ciąży - terapię wznowiono w listopadzie 2002 roku. Dawki leku wahały się w granicach 8-12 mg/kg. W ciągu miesiąca po ostatniej dawce przeciwciała, u pacjentki wystąpiły duszności związane z suchym kaszlem oraz narastający obrzęk brzucha i obrzęki wokół oczu. Zdiagnozowano ostry zespół nerczycowy i rozpoczęto leczenie prednizolonem, lekami moczopędnymi, statyną oraz inhibitorem konwertazy angiotensyny. Cztery miesiące leczenia przyniosły stopniową poprawę stanu pacjentki, natomiast dalszą terapię łuszczycy prowadzono z zastosowaniem metotreksatu i cyklosporyny.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Działania niepożądane towarzyszące terapii infliksymabem to najczęściej zmiany skórne, czasami dochodzi też do występowania lub wznawiania ostrych zmian łuszczycowych u pacjenta. W opisanym przypadku wskutek terapii infliksymabem u pacjentki wystąpił zespół nerczycowy, co wskazuje na konieczność zachowania szczególnej ostrożności i stałej obserwacji chorych podczas leczenia tym przeciwciałem.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p><b>[276] Peramiguel i wsp. 2005</b></p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>29-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Crohna, po próbach leczenia metotreksatem, celekoksybem i azatiopryną, została poddana terapii infliksymabem (5 mg/kg, 9 cykli począwszy od stycznia 2002 roku). W październiku 2003 roku na tułowie pacjentki pojawiły się rumieniowate, łuszczące się na brzegach wypryski i wykwyty przypominające łupież różowy. Przez kolejne tygodnie zmiany stopniowo szerzyły się, pokrywając obszary fałdów skórnych (pachy, pachwiny, zgięcia kolan i łokci, pępek, okolice krocza) oraz dawne blizny i skórę głowy. Zaostrzenie zmian skórnych, które z czasem wyglądały na typowe zmiany łuszczycowe, było zbieżne ze wzrostem częstości infuzji infliksymabu (co 6 tygodni). Na podstawie biopsji zdiagnozowano łuszczycę: zaobserwowano przerosty łuszczycowe z patologicznym rogowaceniem naskórka oraz wrzodami wypełnionymi neutrofilami. Rozpoczęto leczenie miejscowe kalcyptriolem i dipropionianem betametazonu, a następnie zastosowano psoralen w połączeniu z promieniowaniem UVA, co w ciągu dwóch miesięcy skutkowało zblednięciem prawie wszystkich zmian. Terapia infliksymabem nie została przerwana – cykle leczenia były powtarzane co 4-6 tygodni, a pozostałe niewielkie wykwyty łuszczycowe oraz pojawiające się kolejne zmiany skórne były leczone miejscowo.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. choroby Crohna, może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.</p>
<p><b>[277] Germano i wsp. 2005</b></p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>53-letnia kobieta, ze zdiagnozowanym 4 lata wcześniej łuszczycowym zapaleniem stawów, została poddana leczeniu cyklosporyną, fluokortolonem i metotreksatem. Z powodu niezadowolających rezultatów do terapii włączono infliksymab (3 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6, 14, a następnie co 6 tygodni) i jednocześnie wycofano cyklosporynę. Po trzech tygodniach, kiedy stan pacjentki poprawił się, wstrzymano podawanie fluokortolonu, natomiast kontynuowano terapię infliksymabem i metotreksatem. Po 6 infuzji infliksymabu zaobserwowano wzrost poziomu aminotransferaz i wstrzymano podawanie metotreksatu. Po 8 cyklu leczenia poziom aminotransferaz nadal wzrastał, więc wstrzymano również leczenie infliksymabem. U pacjentki utrzymywał się wysoki poziom aminotransferazy asparaginianowej oraz alaninowej, a także nastąpiło nasilenie łuszczycowego zapalenia stawów. Biopsja wykazała ostre zapalenie wątroby. W ciągu kilku miesięcy od odstawienia infliksymabu, poziom aminotransferaz wrócił do normy. Pozostano przy leczeniu pacjentki z użyciem fluokortolonu.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab może powodować uszkodzenia wątroby, co zostało opisane w powyższym przypadku, a także przedstawione przez innych autorów. Metotreksat, który jest często dołączany do terapii infliksymabem, także może powodować uszkodzenia wątroby. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych, pacjenci poddawani terapii infliksymabem powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy. Należy również zwracać szczególną uwagę na leki łączone z infliksymabem i wynikające z tego możliwe powikłania.</p>
<p><b>[278] Eisendle i Fritsch 2005</b></p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>56-letni pacjent z silną łuszczycą uogólnioną, hiperkortyzolemią jatrogenną, miopatią, osteoporozą, cukrzycą wywołaną steroidami oraz żółtaczką typu B, leczony w początkowym stadium łuszczycy miejscowo podawanymi kortykosteroidami, a następnie, po nasileniu zmian skórnych, fototerapią oraz cyklosporyną, acytryetyną oraz prednizolonem. Został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg) z jednoczesnym stopniowym wycofywaniem prednizolonu, który został całkowicie wykluczony z leczenia w ciągu trzech tygodni. Po drugim cyklu infliksymabu u pacjenta nastąpił wzrost poziomu białka C-reaktywnego (26,7 mg/dL), a na podstawie prześwietlenia klatki piersiowej zdiagnozowano prawostronne zapalenie płuc. Pacjentowi podawano imipenem, jednak</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>dwa dni później wystąpiły u niego ostre duszności, wskutek czego pacjenta trzeba było podłączyć do respiratora. Po pięciu dniach pacjent zmarł z powodu wstrząsu septycznego i uszkodzeń wielonarządowych pomimo terapii dodatkowymi antybiotykami. Na podstawie badań pośmiertnych zdiagnozowano zapalenie płuc wywołane przez pałeczki <i>Legionella</i>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Jednym z częstych działań niepożądanych występujących podczas terapii tym przeciwciałem są, oprócz zmian skórnych, poważne infekcje, stąd też konieczność stałego monitorowania pacjentów poddanych leczeniu.</p>
<b>[279] Starmans-Kool i wsp. 2005</b>	<p>Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>41-letni mężczyzna chorujący od 25 lat na ostre zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, a także na trudną do leczenia postać choroby Crohna, z wyleczonym rok wcześniej zespołem Sweeta, przyjmujący stale budesonid oraz sulfasalazynę, został poddany terapii infliksymabem (3 mg/kg). Po czwartym cyklu infliksymabu na podeszwach stóp pacjenta pojawiły się krostkowe zmiany skórne, które następnie rozprzestrzeniły się na dłonie oraz ramiona. Zdiagnozowano ostrą łuszczycę krostkową, wstrzymano terapię infliksymabem i rozpoczęto leczenie miejscowe klobetazolem. Po czterech miesiącach zmiany skórne cofnęły się i ponownie rozpoczęto infuzje infliksymabu.</p> <p>62-letnia kobieta, chorująca od 10 lat na seropozytywne, erozyjne reumatoidalne zapalenie stawów, przyjmująca od kilku lat sulfasalazynę, hydroksychlorochinę oraz leki na nadciśnienie, została poddana terapii infliksymabem (3 mg/kg). Po piątej infuzji leku u pacjentki wystąpiły krostkowe zmiany skórne na dłoniach i stopach, pojawił się też obrzęk i ból dłoni oraz kolan. Zdiagnozowano łuszczycę krostkową dłoni i stóp oraz nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów. Zastosowanie klobetazolu poskutkowało prawie całkowitym cofnięciem zmian skórnych w ciągu dwóch tygodni. Dodatkowo, wdrożono leczenie kortykosteroidami i zwiększoną dawką sulfasalazyny, co złagodziło objawy zapalenia stawów. Po miesięcznej przerwie, rozpoczęto ponownie terapię infliksymabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są pozytywne rezultaty terapii, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.</p>
<b>[280] Dumont-Berset i wsp. 2004</b>	<p>Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>36-letni mężczyzna chorujący na łuszczycę krostkową dłoni i stóp oraz ostre zapalenie stawów, został poddany leczeniu leflunomidem oraz infliksymabem (3 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6). Cztery dni po trzeciej infuzji infliksymabu na tułowie i kończynach pacjenta pojawiła się swędząca, grudkowo-pęcherzykowa wysypka rumieniowata. Biopsja wykazała gąbczaste zapalenie skóry z obrzękiem naskórka i wysiękami limfatycznymi. Wstrzymano terapię leflunomidem i infliksymabem oraz rozpoczęto leczenie miejscowe steroidami, co spowodowało poprawę stanu skóry w ciągu dwóch tygodni. Po miesiącu pacjentowi ponownie podano infliksymab (50 mg), lecz po dwóch dniach zaobserwowano u pacjenta takie same skórne działania niepożądane jak wcześniej. Wstrzymano więc terapię infliksymabem i rozpoczęto leczenie etanerceptem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> w organizmie, ale zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane, najczęściej skórne, np. pojawienie lub nasilenie się zmian łuszczycowych, czy opisane w tym przypadku zapalenie skóry.</p>
<b>[281] Haerter i wsp. 2004</b>	<p>Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>57-letnia kobieta chorująca od 10 lat na reumatoidalne zapalenie stawów, została poddana leczeniu kortykosteroidami i sulfasalazyną, następnie metotreksatem oraz od grudnia 1999 roku cyklofosfamidem i azatiopryną, do których w maju 2000 roku dołączono infliksymab (3 mg/kg, podawany co miesiąc). W marcu 2002 roku u pacjentki zaobserwowano stopniowo postępujące pogorszenie wzroku w prawym oku. Podczas badania dna oka zauważono nacieki, krwotoki oraz zmętnienie ciała szklistego. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych u pacjentki zdiagnozowano zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii (CMV) i rozpoczęto 5 miesięczną terapię gancyklowirem oraz walgancyklowirem. Pięć tygodni po zakończeniu terapii antywirusowej u pacjentki zaobserwowano silne pogorszenie wzroku w lewym oku i kolejny raz na podstawie badania dna oka oraz wyników badań laboratoryjnych zdiagnozowano zapalenie siatkówki wywołane wirusem CMV. Zastosowano terapię walgancyklowirem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab w połączeniu z innymi lekami może prowadzić do silnych, niebezpiecznych infekcji – w powyższym przypadku do zapalenia siatkówki wywołanego wirusem CMV. Przed rozpoczęciem terapii przeciwciałami anti-TNF-α pacjenci, szczególnie ci, u których zaobserwowano zaburzenia widzenia, kaszel i duszności czy biegunkę, powinni zostać przebadani pod kątem infekcji CMV.</p>
<b>[282] Fu i wsp. 2004</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>39-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w 1992 łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, leczony wcześniej psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA, acytretyną, sulfasalazyną, metotreksatem, cyklosporyną oraz prednizonem z sulfasalazyną, w kwietniu 2003 roku został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg, w tygodniu 0, 2, 6, 14 i 22) w połączeniu z metotreksatem. W 28 tygodniu terapii infliksymabem u pacjenta pojawiła się gorączka (41°C), dreszcze, bóle głowy i mięśni. Na podstawie badań laboratoryjnych zdiagnozowano infekcję bakteriami <i>Salmonella typhimurium</i>. Pacjenta leczono początkowo ceftriaksonem, a następnie cyprofloksacyną, co poskutkowało wyleczeniem infekcji w ciągu 10 dni.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Podobnie jak inne terapie anti-TNF-α, infliksymab powoduje zwiększone ryzyko infekcji u pacjentów poddanych tego typu terapii.</p>
<b>[283] Adams i wsp. 2004</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>81-letnia kobieta, u której zdiagnozowano chorobę Crohna, została poddana terapii prednizonem, antybiotykami, 6-merkaptopuryną oraz infliksymabem. Cztery tygodnie po trzeciej dawce infliksymabu na tułowiu i kończynach pacjentki pojawiła się ostra wysypka. Po wykonaniu biopsji i badań laboratoryjnych zdiagnozowano systemowego chłoniaka anaplastycznego wielokomórkowego. Rozpoczęto leczenie metotreksatem, jednak po dwóch tygodniach pacjentka zmarła.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnych mechanizmów działania terapii typu anti-TNF-α, ale zaobserwowano wiele działań niepożądanych występujących podczas tego typu leczenia, począwszy od różnego rodzaju zmian skórnych, poprzez tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta, do silnych infekcji różnego rodzaju oraz do opisanej w tym przypadku indukcji agresywnych chłoniaków. Zalecane jest stałe monitorowanie stanu pacjenta podczas terapii tym przeciwciałem, a także nie podejmowanie tego typu leczenia bez wcześniejszej diagnostyki, jeżeli u pacjenta występują niepokojące objawy o nieznanym przyczynie.</p>
<b>[284] Dereure i</b>	Opis przypadków.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
wsp. 2004	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>47-letnia biała kobieta chorująca od 20 lat na reumatoidalne zapalenie stawów, leczona krystoterapią, lekami przeciwzapalnymi, metotreksatem i steroidami, została poddana terapii infliksymabem (200 µg co 6 tygodni). Dwa miesiące później na nogach pacjentki pojawiły się zmiany skórne typowe dla łuszczycy. Badania histologiczne potwierdziły łuszczycę. Miejscowe zastosowanie steroidów oraz kwasu salicylowego poskutkowało częściową poprawą stanu skóry. Kontynuowano terapię infliksymabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są pozytywne rezultaty terapii, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF-α, tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.</p>
[285] Thurber i wsp. 2004 (abstrakt)	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent z przewlekłym, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego został poddany terapii infliksymabem. Pojawiły się u niego patologiczne zmiany skórne typowe dla łuszczycy krostkowej.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Łuszczycza krostkowa bywa jednym z działań niepożądanych występujących podczas stosowania terapii anty-TNF-α. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są rezultaty pozytywne leczenia, to infliksymab może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.</p>
[286] Chan i wsp. 2004 (abstrakt)	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Troje pacjentów poddano terapii infliksymabem. Wystąpiły u nich wyraźne objawy atopowego zapalenia skóry.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anty-TNF-α w organizmie, ale zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane, najczęściej skórne, np. pojawienie się zmian łuszczycowych czy opisane w tym przypadku atopowe zapalenie skóry.</p>
[287] Vere a i wsp. 2004	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>46-letnia kobieta ze zdiagnozowaną w 1984 roku chorobą Crohna i z przetoką jelitową, leczona wcześniej steroidami, została poddana terapii infliksymabem (5 mg/kg, w tygodniu 0, 2 i 6). Po drugim cyklu infliksymabu na łokciach i kolanach pacjentki pojawiła się swędząca wysypka grudkowa, która zniknęła po kilku dniach. Po trzecim podaniu przeciwciała u kobiety wystąpiły nasilone zmiany skórne w postaci łuszczących się, swędzących wykwitów rumieniowych na dłoniach, łokciach, nogach i pośladkach, wskazujące na łuszczycę. Zmiany ustąpiły po wstrzymaniu terapii infliksymabem i miejscowym zastosowaniu octanu metyloprednizolonu. Pacjentka zmarła 7 miesięcy później z powodu zawału niedokrwiennego.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli obserwowane są pozytywne rezultaty terapii tym przeciwciałem, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF-α, tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[288] Mahe i wsp. 2003</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      47-letni mężczyzna chorujący na łuszczycę uogólnioną od 20 lat, leczony psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA, acytretyną, metotreksatem, cyklosporyną oraz mykofenolanem mofetylu, w styczniu 2002 roku został poddany terapii infliksymabem (6 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6 i 10), jednak ze względu na brak poprawy stanu pacjenta, leczenie infliksymabem wstrzymano po trzech infuzjach. W kwietniu rozpoczęto ponownie leczenie cyklosporyną. Trzy tygodnie później na kończynach pacjenta pojawiło się 8 purpurowych, bezbolesnych guzków o średnicy 1-5 cm. Na podstawie biopsji i dalszych badań laboratoryjnych zdiagnozowano chłoniaka T-komórkowego CD30+. Wstrzymano terapię cyklosporyną. W ciągu czterech kolejnych tygodni nastąpiło prawie całkowite cofnięcie zmian skórnych u pacjenta.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnych mechanizmów działania terapii typu anty-TNF-<math>\alpha</math>, ale zaobserwowano wiele działań niepożądanych występujących podczas tego typu leczenia, w tym indukcję chłoniaków u niektórych pacjentów. Zalecane jest stałe monitorowanie stanu pacjenta podczas terapii tym przeciwciałem, a także nie podejmowanie leczenia bez wcześniejszej diagnostyki, jeżeli u pacjenta występują niepokojące objawy o nieznanym przyczynie.</p>
<p>[289] Liberopoulos i wsp. 2002</p>	<p>Opis przypadku.                      56-letni mężczyzna od 12 lat chorujący na łuszczycowe zapalenie stawów, nie reagujące na konwencjonalne leczenie. Pacjent nie chorował na gruźlicę i nie był na nią ostatnio narażony, próba tuberkulinowa była ujemna, a RTG klatki piersiowej prawidłowe. U pacjenta rozpoczęto podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg, według schematu 0, 2 i 8 tygodni. Równocześnie podawano metyloprednizon (16 mg/co drugi dzień) i metotreksat (12,5 mg/tydzień).  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Po trzech wlewach infliksymabu nastąpiła znacząca poprawa w odniesieniu do nasilenia zapalenia stawów oraz zmian łuszczycowych.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      Po 10 tygodniach terapii infliksymabem u pacjenta wystąpiły: wysoka gorączka, pocenie nocne, kaszel. Badania laboratoryjne wykazały wątrobowokomórkowe i cholestazyjne zaburzenia czynności wątroby, rozsianą hipergammaglobulinemię, oraz wzrost OB oraz poziomu białka C-reaktywnego, ferrytyny i <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny. W tomografii komputerowej płuc wykazano liczne, małe guzki, podczas gdy tomografia jamy brzusznej zobrazowała powiększenie węzłów chłonnych i wątroby, hypodensyjne zmiany w śledzionie, oraz nacieki na nerkach i nadnerczach. Biopsja wątroby i szpiku kostnego wskazała zapalenie węzłów chłonnych i głębokie zmiany martwicze bez obecności ziarniaka. W rozmazie płwociny znaleziono prątki kwasoodporne, a reakcją PCR potwierdzono zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Pacjenta leczono izoniazidem, ryfampicyną, ethambutolem, pirazynamidem i pirydoksyną. U pacjenta rozwinęła się niewydolność wielonarządowa i zmarł w 25 dniu od czasu przyjęcia do szpitala.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje, że mimo iż pacjent nie zaliczał się do grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania (dobre wyniki badań przesiewowych), zmarł na skutek rozsianej gruźlicy niedługo po rozpoczęciu terapii infliksymabem. Stosowane badania przesiewowe w kierunku gruźlicy, rekomendowane przed rozpoczęciem podawania antagonistów TNF-<math>\alpha</math> nie dają wobec tego wystarczającej pewności dotyczącej wyeliminowania gruźlicy jako powikłania podczas terapii.</p>
<p>[290] Taylor i wsp. 2003</p>	<p>Opis przypadku.                      65-letni mężczyzna z 10-letnią historią seropozytywnego, nadzłerkowego, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycy, bez efektów terapeutycznych leczony metotreksatem, sulfasalazyną i prednizonem, bez objawów gruźlicy w historii choroby i nie poddany szczepieniu przeciw gruźlicy, z ujemnym testem Heaf i prawidłowym RTG klatki piersiowej. Pacjenta objęto leczeniem infliksymabem.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Terapia infliksymabem znacznie zredukowała objawy choroby podstawowej.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Po roku od rozpoczęcia terapii, podczas jednego z wlewni infliksymabu, u pacjenta zaobserwowano reakcję alergiczną na podanie leku. Terapię biologiczną wstrzymano, a objawy choroby podstawowej powróciły w okresie 6 tygodni. Leczenie infliksymabem wznowiono, a przed wlewem podano leki antyhistaminowe i metyloprednizon. Po dwóch tygodniach od wznowienia leczenia, u pacjenta pojawiła się gorączka i suchy kaszel. Objawy leczono antybiotykami, bez uzyskania poprawy. Stan pacjenta uległ pogorszeniu, z utrzymującą się gorączką, dreszczami, zlewnymi potami i utratą wagi. RTG i tomografia komputerowa pokazały prosówkowe zaciemnienia w dolnych partiach płuc i na tej podstawie zdiagnozowano gruźlicę. Wprowadzono leczenie izoniazidem, ryfampicyną, ethambutolem i pirazynamidem, ale tydzień później stan pacjenta uległ pogorszeniu: pojawiły się epizody gorączki do 42°C, poty, dreszcze, splątanie. Do leczenia wprowadzono kolejne antybiotyki – ceftazydym, lewofloksacyna, amikacyna, amoksylicyna, bez wyraźnej poprawy kondycji pacjenta. Badania mikroskopowe i posiewowe płwociny i płynu oskrzelowego nie wskazywały infekcji. Po trzech tygodniach antybiotykoterapii wykonano biopsję płuca i wykazano obecność ziarniaków nieserowaciejących, charakterystycznych dla gruźlicy. Po czwartym tygodniu leczenia gorączka zmniejszyła się i stopniowo stan pacjenta się poprawiał. Nastąpił jednak nawrót objawów zapalenia stawów i łuszczycy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisany przypadek sugeruje, że u pacjentów leczonych infliksymabem wzrasta prawdopodobieństwo infekcji gruźliczej. Dodatkowo, przyjmujący terapię anti-TNF-<math>\alpha</math> (w tym przypadku infliksymab) są szczególnie oporni na leczenie przeciwgruźlicze. Aktywność TNF-<math>\alpha</math> jest niezbędna do tworzenia ziarniaków, które zmniejszają uszkodzenia tkanek przez prątki gruźlicy podczas zakażenia. Inhibicja TNF-<math>\alpha</math> może wobec tego ułatwiać szybkie rozprzestrzenienie zakażenia i następnie powodować opóźnienie w uzyskaniu efektów terapii przeciwgruźliczej. Objawy gruźlicy u chorych poddawanych terapii anti TNF-<math>\alpha</math> mogą być nietypowe, co utrudnia postawienie prawidłowej diagnozy i rozpoczęcie leczenia.</p>
<b>[291] Safa i wsp. 2011</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p>35-letnia kobieta od 3 lat chorująca na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, nie reagujące na wcześniejsze leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, adalimumabem i etanerceptem, w wywiadzie rodzinnym wskazująca występowanie łuszczycy, z równoczesnym brakiem łuszczycy w historii swojej choroby. U pacjentki rozpoczęto podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg według schematu 0, 2, 6 i co każde 8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po piątym wlewie infliksymabu u pacjentki zaobserwowano krostkowo-rumieniową wysypkę na dłoniach i podeszwach stóp, która przekształciła się w zmiany łuszczycopodobne. Kliniczne i histopatologiczne symptomy wskazywały wystąpienie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp w reakcji na infliksymab, wobec tego zrezygnowano z terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>. U pacjentki zastosowano leczenie acyetryną, oraz miejscowo – kortykosteroidami i analogami witaminy D, ale po 6 miesiącach nie zaobserwowano poprawy. Po nawrocie objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, pacjentkę objęto leczeniem z ustekinumabem, podskórnym w dawce 45 mg w schemacie 0 i 4 tygodnie. Po 2 pierwszych iniekcjach nastąpiło duże pogorszenie łuszczycowych zmian skórnych. Nie zaobserwowano również korzystnego wpływu terapii ustekinumabem na objawy choroby podstawowej. Zaprzestano podawania ustekinumabu, a po wprowadzeniu metotreksatu w dawce 15 mg/tydzień zmiany skórne uległy znacznej redukcji w przeciągu 2 miesięcy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje, że terapia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa infliksymabem może wpływać na indukcję zmian łuszczycowych, w szczególności łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Co więcej, terapia ustekinumabem – przeciwciałem monoklonalnym, inhibitorem interleukiny 12 i 23, powodowała nasilenie zmian łuszczycowych wywołanych infliksymabem. Należy wobec tego zachować ostrożność podczas włączania ustekinumabu jako leczenia alternatywnego do antagonistów TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>[292] Imafuku i wsp. 2012</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p>37-letnia kobieta od 15 lat chorująca na ciężką łuszczycę i zapalenie stawów, leczona wcześniej adalimumabem z dobrymi rezultatami w redukcji objawów choroby podstawowej. Na skutek terapii adalimumabem (po 6 tygodniach od rozpoczęcia) u pacjentki rozwinął się pseudochłoniak i podawanie przeciwciała zakończono. Objawy pseudochłoniaka wycofały się, ale równocześnie nastąpił nawrót choroby podstawowej. U pacjentki rozpoczęto podawanie infliksymabu (brak danych dotyczących dawki i schematu podawania).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Terapia zarówno adalimumabem, infliksymabem, jak i ustekinumabem redukowała objawy choroby podstawowej.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 6 tygodniach od podania infliksymabu, mimo pozytywnych efektów terapeutycznych uzyskanych w przypadku łuszczycy i zapalenia stawów, powróciły objawy pseudochłoniaka. Podawanie infliksymabu zakończono, a pacjentkę poddano naświetlaniu promieniami UV wraz z miejscowym stosowaniem sterydów i analogów witaminy D. Leczenie trwało 6 miesięcy, podczas których objawy choroby ze strony łuszczycy i zapalenia stawów uległy pogorszeniu. Wprowadzono terapię ustekinumabem w dawce 45 mg, w standardowym schemacie podawania. Po 4 tygodniach zaobserwowano prawie całkowity zanik zmian łuszczycowych, a po 4 miesiącach ustanie bólu stawów. Objawy pseudochłoniaka nie były obserwowane.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje, że zarówno terapia anti-TNF-<math>\alpha</math> jak i ta skierowana przeciw IL-12/23 wydaje się skutecznie redukować objawy łuszczycy, jednak zdarzenia niepożądane występujące na skutek obu terapii mogą się znacznie różnić. Terapia anti-TNF-<math>\alpha</math> u opisywanej pacjentki z łuszczycą powodowała wystąpienie objawów pseudochłoniaka, podczas gdy zahamowanie IL-12/23 nie dawało takich konsekwencji. Jako, że IL-23 występuje w późniejszych etapach kaskady cytokin w łuszczycy niż TNF-<math>\alpha</math>, terapia anti-TNF-<math>\alpha</math> ma szersze spektrum immunosupresji i jest mniej wycelowana w leczenie objawów łuszczycy niż inhibitor IL-23.</p>
<b>[293] Andrisani i wsp. 2013</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku.</p> <p>26-letnia kobieta z 6-letnią historią choroby Leśniowskiego-Crohna, po resekcji krętniczko-kątnicznej, bez wskazania łuszczycy w wywiadzie rodzinnym, z nietolerancją tiopuryn, leczona mesalazyną w dawce 3,2 mg/dzień i kortykosteroidami, a następnie objęta terapią z infliksymabem w dawce 5 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Zaobserwowano dobry efekt terapeutyczny infliksymabu na chorobę Leśniowskiego-Crohna.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W osiem tygodni po trzecim wlewie infliksymabu, mimo poprawy w objawach choroby podstawowej, pacjentka skarży się na swędzenie skóry głowy i wypadanie włosów. Badania wskazują na obecność rumieniowych, łuszczących się, plackowatych zmian skóry głowy. Biopsje skóry potwierdzają łuszczycę. Terapia infliksymabem zostaje przerwana, a pacjentka otrzymuje leczenie prednizonem, oraz miejscowo klobetazolem. Po 4 tygodniach objawy łuszczycy ulegają zaostrzeniu, wraz z rozprzestrzeniającym się łysieniem. Dodatkowe objawy pogorszenia to: biegunka, stan podgorączkowy i bóle brzucha. USG jelita nie wykazuje ropni czy przetok, ale wzrost unaczynienia i grubości ścian jelita. Badania krwi potwierdzają leukocytozę oraz podwyższony poziom białka C-reaktywnego. Pacjentka rozpoczyna terapię ustekinumabem w dawce 45 mg w tygodniu 0, 4 i co 12 tygodni. Objawy łuszczycy, łysienia, jak i choroby Leśniowskiego-Crohna ulegają poprawie. Całkowita remisja łuszczycy następuje po 6 miesiącach terapii.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje, że terapia infliksymabem mimo, że skutecznie redukuje objawy choroby Leśniowskiego-Crohna, może powodować rozległe zmiany łuszczycowe skóry głowy i łysienie. W związku z dużym efektem terapeutycznym infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, decyzje o zawieszeniu/przerwaniu leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. W opisywanym przypadku stan pacjentki uniemożliwił dalsze podawanie infliksymabu, ale zamiana typu terapii biologicznej na ustekinumab skutkowałą poprawą stanu pacjentki i brakiem skórnych zdarzeń niepożądanych.</p>
<b>[294] Sfikakis i wsp. 2005</b>	<p style="text-align: center;">Seria przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 33-letnia kobieta z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, leczona infliksymabem (w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni).</p> <p>Pacjent 2: 65-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona adalimumabem.</p> <p>Pacjent 3: 49-letni mężczyzna z chorobą Behçeta, objęty terapią z infliksymabem (w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni).</p> <p>Pacjent 4: 43-letni mężczyzna z chorobą Behçeta, objęty terapią z zastosowaniem infliksymabu (w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni).</p> <p>Pacjent 5: 48-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;">Żaden z pacjentów nie wskazał łuszczycy w wywiadzie rodzinnym.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>U wszystkich pacjentów obserwowano dobry efekt kliniczny terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> na objawy choroby podstawowej.</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: 9 miesięcy po rozpoczęciu leczenia infliksymabem u pacjentki pojawiły się symetryczne, rumieniowe zmiany skórne na dłoniach i stopach. Dodatkowo, na ramionach, udach i tułowiu pojawiły się łuszczące, rumieniowe pola. Biopsja zmian skórnych stóp wykazała łuszczycowy przerost naskórka, oraz okołonaczyniowe nacieki limfohistiocytowe w skórze właściwej. Zakończono podawanie infliksymabu, a pacjentkę objęto terapią etanerceptem. Obserwowano częściową redukcję zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 2: W dziewiątym miesiącu terapii adalimumabem na dłoniach i stopach pacjentki pojawiła się symetryczna, krostkowa wysypka z rumieniową i łuszczącą się skórą. Wysypka stopniowo rozprzestrzeniła się na łokcie, uda i ramiona. Obserwowano onycholizę prawego kciuka i zmiany na głowie podobne do łojotokowego zapalenia skóry. Biopsja zmian lewej dłoni wskazała parakeratozę, rogowacenie naskórka ze zmianami krostkowymi, okołonaczyniowe nacieki limfocytów w skórze właściwej z gromadzeniem neutrofilii w brodawkach skórnych. Leczenie miejscowe dało pozytywny efekt, więc terapii adalimumabem nie przerywano.</p> <p>Pacjent 3: 6 miesięcy po pierwszym wlewie infliksymabu na skórze głowy pacjenta pojawiła się rozległa, łuszcząca się wysypka rumieniowa. Biopsja wskazała na zmiany łuszczycowe, z parakeratozą, przerostem naskórka, rozszerzeniem naczyń włosowatych w brodawkach skórnych, oraz nacieki limfocytów i komórek wielojądrzastych w skórze właściwej. Przerwano terapię infliksymabem i miejscowo zastosowano sterydy, obserwując znaczną poprawę. Nawrót zmian łuszczycowych nastąpił po przywróceniu podawania infliksymabu.</p> <p>Pacjent 4: Podczas 7 miesiąca terapii infliksymabem na dłoniach i stopach pacjenta obserwowano krostkowe, bolesne zmiany skórne. Na łokciach i kolanach obecne były łuszczące się rumieniowe plamy, podobnie na skórze głowy, a na paznokciach rąk i nóg rozwinęła się onycholiza. Leczenie infliksymabem pierwotnie przerywano, obserwując poprawę zmian łuszczycowych po stosowaniu terapii miejscowej. Ze względu na znaczne pogorszenie objawów choroby podstawowej ponownie podawano infliksymab, mimo, że nastąpił nawrót zmian łuszczycowych.</p> <p>Pacjent 5: W trakcie 6 wlewu infliksymabu u pacjentki zaobserwowano reakcję anafilaktyczną na podawany lek, w związku z czym zaprzestano jego podawania. Pacjentkę z dobrym efektem objęto terapią etanerceptem, jednak po 7 miesiącach leczenia zaczęto obserwować zdarzenia niepożądane w postaci wysypki krostkowej na podszwach stóp wraz z rumieniem. Kliniczne badania potwierdziły łuszczycę, z łagodną hiperkeratozą na łokciach i w rejonie kości piszczelowej i onychodystrofię paznokci. Obraz histologiczny wykazał łuszczycowy rozrost naskórka z parakeratozą i grudkami wypełnionymi neutrofilami, rozszerzenie naczyń włosowatych w brodawkach skórnych, oraz nacieki limfocytów i neutrofilii w skórze właściwej. Zmiany skórne leczono miejscowo, kontynuując podawanie etanerceptu.</p>
<p style="text-align: center;"><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anty-TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab, adalimumab, etanercept) przewlekłych chorób zapalnych stawów może powodować indukcję łuszczycy. Pojawienie się zmian łuszczycowych nie koreluje z rodzajem choroby podstawowej czy zastosowanym inhibitorem TNF-<math>\alpha</math>. Typowe cechy łuszczycy obserwowane były u wszystkich opisywanych pacjentów, czterech z nich dodatkowo wykazywało cechy krostkowicy dłoni i stóp, a trzech onycholizę paznokci. Indukcja zmian łuszczycowych wydaje się być działaniem niepożądanym obserwowanym dla całej grupy inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, a nie specyficznym dla danego typu antagonisty.</p>
<p style="text-align: center;"><b>[295] Kary i wsp. 2006</b></p>	<p style="text-align: center;">Seria przypadków.</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym reumatoidalnym zapaleniem stawów (historia choroby 5-13 lat), po nie dającej efektów terapii przynajmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi, modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p>Pacjent 1: 41-letnia kobieta leczona adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień, a po 9 miesiącach 40 mg co dwa tygodnie.</p> <p>Pacjent 2: 69-letnia kobieta poddawana terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.</p> <p>Pacjent 3: 65-letnia kobieta poddawana terapii adalimumabem w dawce 40 mg w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień). Wcześniej przez kilka miesięcy leczona etanerceptem (w dawce 25 mg dwa razy na tydzień) bez obserwowanych zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 4: 38 letni mężczyzna leczony <b>infliksymabem</b> w dawce 3 mg/kg w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień). W wywiadzie rodzinnym wykazano, że siostra pacjenta miała zdiagnozowaną łuszczycę.</p> <p>Pacjent 5: 67-letnia kobieta poddawana terapii adalimumabem w dawce 40 mg co dwa tygodnie w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień) i metotreksatem (15 mg/dzień). W wywiadzie rodzinnym wykazano, że brat pacjentki miał zdiagnozowaną łuszczycę.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 6: 49-letnia kobieta leczona <b>infliksymabem</b> w dawce 200 mg co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem (15 mg/tydzień). Wcześniej pacjentka była leczona etanerceptem (w dawce 25 mg dwa razy na tydzień) bez obserwowanych zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 7: 49-letnia kobieta poddawana terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy na tydzień.</p> <p>Pacjent 8: 63-letnia kobieta poddawana terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy na tydzień.</p> <p>Pacjent 9: 40-letnia kobieta poddawana terapii adalimumabem w dawce 40 mg co dwa tygodnie w połączeniu z metotreksatem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 4: Podawanie <b>infliksymabu</b> nie dawało wystarczającego efektu terapeutycznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. U pozostałych pacjentów skuteczności nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Po 14 miesiącach terapii pacjentka zauważyła pojawienie się 10 małych pęcherzyków (średnica 2 mm) na jednej z kostek. W ciągu następnych tygodni zmiany rozwinęły się w swędzące krosty i rumień na dłoniach i stopach, ramionach, skórze głowy. Objawy kliniczne i histologiczne potwierdziły łuszczycę pospolitą. Przerwano stosowanie adalimumabu, jednak zmiany łuszczycowe nie zniknęły. Po 4 miesiącach pacjentkę objęto terapią etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu, z początkowo dobrym skutkiem, jednak w trzecim tygodniu leczenia zmiany skórne powróciły. Do etanerceptu dodano doustnie metotreksat w dawce 15 mg na tydzień, oraz leczenie miejscowe. Po 6 miesiącach nie zanotowano znaczącej poprawy, więc zastosowano <b>infliksymab</b> w dawce 100 mg/wlew, co skutkowało dużą poprawą w objawach łuszczycy już po pierwszym podaniu. Drugi wlew jednak przyniósł poważne pogorszenie się zmian łuszczycowych. Pacjentka zdecydowała o przerwaniu leczenia. Po roku pogorszenie w objawach zapalenia stawów spowodowało ponowne włączenie do terapii etanerceptu oraz metotreksatu. Ograniczone zmiany łuszczycowe pozostały na dłoniach i stopach.</p> <p>Pacjent 2: Po miesiącu stosowania etanerceptu na dłoniach i stopach pacjentki pojawiły się krosty i złuszczenia. Zdiagnozowano krostkowicę dłoni i stóp. Pacjentka przed zastosowaniem leczenia miała już objawy łuszczycowe, ale obecnie nieaktywne. Etanercept początkowo przerwano, zastosowano leczenie miejscowe na łuszczyce, a następnie przywrócono etanercept w dawce 25 mg/tydzień. Zmiany łuszczycowe pojawiają się około raz w miesiącu.</p> <p>Pacjent 3: Po 4 dniach od pierwszego podania adalimumabu na kończynach pacjentki pojawiły się łuszczące zmiany o średnicy ok. 10 mm. Zdiagnozowano łuszczyce zwykłą i na 5 tygodni zaprzestano terapii adalimumabem. Po poprawie objawów łuszczycy kontynuowano iniekcje z adalimumabem.</p> <p>Pacjent 4: Trzy miesiące po pierwszym podaniu <b>infliksymabu</b> pacjent zaobserwował łuszczące się zmiany skórne o średnicy 2-20 mm na kończynach i brzuchu. Zdiagnozowano łuszczyce zwykłą. Ze względu na niewystarczającą poprawę w leczeniu objawów choroby podstawowej, po 2 miesiącach zmieniono rodzaj terapii biologicznej z <b>infliksymabu</b> na etanercept w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. Zaobserwowano poprawę w zakresie zmian skórnych, ale nadal efekt terapeutyczny był niewystarczający w kontekście redukcji objawów zapalenia stawów. Dopiero terapia adalimumabem (40 mg co dwa tygodnie) spowodowała poprawę w objawach zapalenia stawów, jednak po 6 tygodniach nastąpił nawrót łuszczycy (zmiany na udach).</p> <p>Pacjent 5: Po pięciu miesiącach od pierwszego podania adalimumabu u pacjentki obserwowano wystąpienie łuszczących się zmian rumieniowych (średnica nawet do 10 cm), oraz wysypki na dłoniach, ramionach, nogach i skórze głowy. Zdiagnozowano łuszczycę krostkową, która mimo wycofania z leczenia leflunomidu nie zanikała.</p> <p>Pacjent 6: Po 8 miesiącach od wprowadzenia terapii <b>infliksymabem</b> na nogach i podszewkach stóp pacjentki pojawiły się łuszczące się zmiany skórne z rumieniem i krostami (zmiany o średnicy do 10 cm). Zdiagnozowano łuszczycę krostkową i wprowadzono leczenie miejscowe, kontynuując podawanie infliksymabu. Zmiany łuszczycowe o umiarkowanym nasileniu nadal były obserwowane. Pacjentka miała bezobjawową łuszczyce jeszcze przed rozpoczęciem terapii biologicznej.</p> <p>Pacjent 7: Łuszczące się, rumieniowe zmiany skórne o średnicy do 2 cm na ramionach i nogach pacjentki zaobserwowano po miesiącu terapii etanerceptem. Zdiagnozowano łuszczycę zwykłą, obecną już przed rozpoczęciem terapii biologicznej, ale prawie nie dającą wówczas objawów. Do etanerceptu dołączono leczenie metotreksatem (15 mg/tydzień) i leczenie miejscowe zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 8: Po dwóch miesiącach stosowania etanerceptu na kończynach i tułowie pacjentki obserwowano liczne łuszczące się, rumieniowe zmiany. Zdiagnozowano łuszczycę zwykłą, którą z dobrym skutkiem leczono miejscowo, bez przerywania terapii biologicznej.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 9: 11 miesięcy po rozpoczęciu leczenia adalimumabem u pacjentki wystąpiły krostkowe zmiany skórne na dłoniach, stopach, uszach i na linii włosów. Po zdiagnozowaniu łuszczycy zwykłej u pacjentki zakończono podawanie adalimumabu i wprowadzono leczenie cyklosporyną A. Ze względu na niewystarczający efekt terapeutyczny cyklosporyny na stan zapalny stawów, pacjentkę objęto leczeniem z zastosowaniem <b>infliksymabu</b> w dawce 200 mg co 8 tygodni. Zmiany skórne nie uległy pogorszeniu.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Mimo, że leczenie antagonistami TNF-<math>\alpha</math> jest jedną ze stosowanych terapii u pacjentów z łuszczycą w celu redukcji objawów choroby to terapia ta w zależności od zastosowanego inhibitora, może wpływać na nasilenie bądź pojawienie się <i>de novo</i> zmian łuszczycowych. Opisane przypadki potwierdzają, że różne typy terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów skutkowały powstawaniem zmian skórnych, diagnozowanych jako łuszczycy krostkowa lub zwykła. Wycofanie /zmniejszenie dawki czy zmiana inhibitora w terapii biologicznej prowadziło do istotnej poprawy objawów skórnych tylko u niektórych pacjentów. Nie można obecnie przewidzieć, która z zastosowanych terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> okaże się skuteczna (pod względem choroby podstawowej) czy szkodliwa (wystąpienie objawów łuszczycy) u danego pacjenta.</p>
<p><b>[296] Deng i wsp. 2006</b></p>	<p>Seria przypadków. 5 pacjentów, w tym 3 kobiety i 2 mężczyzn, w wieku 34-65 lat, poddawanych terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> (2 pacjentów przyjmowało infliksymab, 1 etanercept, 1 adalimumab i 1 lenalidomid). 3 pacjentów chorowało na reumatoidalne zapalenie stawów, jeden na łuszczycowe zapalenie stawów, oraz jeden na szpiczaka mnogiego.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U wszystkich opisywanych pacjentów zaobserwowano pojawienie się charakterystycznej wysypki po rozpoczęciu terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> (u 3 pacjentów wysypka była obecna już w okresie 1-3 miesięcy po rozpoczęciu terapii biologicznej, u 2 osób zmiany pojawiły się po ponad roku stosowania leczenia). Zmiany skórne stanowiły swędzące plamki, lub stwardniałe grudki, o średnicy 1-4 cm, zazwyczaj o pierścieniowym ułożeniu, z wyraźnym centrum i podwyższonymi brzegami. Zmiany lokalizowały się na tułowiu, ramionach i rękach. Diagnozy były zróżnicowane, w tym: ziarniniak obrączkowy czy rumień wielopostaciowy. U czterech pacjentów zaprzestano terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> i u trzech z nich po zakończeniu stosowania antagonistów TNF-<math>\alpha</math> obserwowano zanik zmian skórnych, a jeden pacjent zanotował znaczną poprawę w redukcji wysypki. Biopsja zmian skórnych u pacjentów wskazywała rozproszone, śródmiąższowe, ziarniniakowe nacieki do średnich i głębokich warstw skóry właściwej. Nacieki składały się głównie z limfocytów i histiocytów, które wraz z częściowo zdegenerowanym kolagenem tworzyły strukturę ziarniniaków. W zmianach obecne były eozynofile, rozproszone neutrofile i wielojądrowe komórki olbrzymie. Okołonaczyniowe nacieki limfocytów obserwowano u dwóch pacjentów. Zmiany obserwowane u pacjentów określono jako śródmiąższowe ziarniniakowe zapalenie skóry (ang. <i>Interstitial Granulomatous Dermatitis</i>, IGD).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anty-TNF-<math>\alpha</math> podawana pacjentom niezależnie od wskazania może powodować zmiany skórne o cechach ziarniniakowego zapalenia skóry. Zmiany te nie są specyficzne dla jednego typu terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, a były obserwowane zarówno podczas terapii infliksymabem, etanerceptem, adalimumabem jak i lenalidomidem. Należy brać pod uwagę ziarniniakowe zapalenie skóry podczas diagnozowania zdarzeń niepożądanych powstających na skutek terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<p><b>[297] Bovenschen i wsp. 2006</b></p>	<p>Seria przypadków. Pacjent 1: 24-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, traktowana licznymi lekami przeciwzapalnymi w tym: mesalazyną, prednizolonem, czy azatiopryną. Pacjent 2: 27-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, traktowana licznymi lekami przeciwzapalnymi w tym: mesalazyną, prednizolonem, czy azatiopryną, w ciągu ostatnich kilku miesięcy poddana terapii <b>infliksymabem</b> w połączeniu z azatiopryną. Pacjent 3: 59-letni mężczyzna chorujący na łuszczycę plackowatą, leczony metotreksatem, prednizolonem, fumaranami, foto- i chemioterapią, obecnie objęty terapią alefaceptem w dawce 15 mg/tydzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: U pacjentki leczonej azatiopryną zaobserwowano liczne zmiany pigmentowe w górnej części ciała, głównie na dłoniach. Znamiona miały około 2 mm średnicy i nie powodowały swędzenia ani bólu. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność licznych śródskórnych znamion melanocytowych, bez oznak dysplazji.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 2: W ciągu czterech lat pacjentka obserwowwała pojawianie się nowych znamion głównie na dłoniach i stopach. Badanie potwierdziło obecność licznych znamion o średnicy około 2 mm.</p> <p>Pacjent 3: U pacjenta zaobserwowano liczne znamiona głównie w okolicy tułowia, ramion i górnej części nóg. Średnica znamion wahała się w granicach 1-3 mm. Po 11 miesiącach, w okresie nasilenia zmian łuszczykowych, pacjent był leczony etanerceptem w dawce 50 mg co dwa tygodnie, z dobrym efektem klinicznym na objawy choroby podstawowej. Po 3 tygodniach terapii u pacjenta obserwowano tworzenie się licznych znamion (średnica 1-3 mm) na tułowiu i w górnej części nóg, później na dłoniach i stopach.</p> <p>U opisywanych pacjentów zdiagnozowano wysiewne łagodne znamiona komórkowe barwnikowe.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadków wskazuje, że występowanie wysiewnych łagodnych znamion komórkowych barwnikowych może być konsekwencją terapii immunosupresyjnej, w tym terapii biologicznej z zastosowaniem antagonistów anty-TNF-<math>\alpha</math>. Nie obserwuje się korelacji między lokalizacją znamion, a zastosowanym typem terapii (najczęstszym miejscem występowania w przypadku każdego leku są dłonie i stopy). Nie jest pewne czy powstawanie zmian wynika z predyspozycji genetycznych i/lub upośledzenia odporności u pacjentów, czy też jest wynikiem reakcji na podawane leki. Opisywane przypadki wskazują na konieczność wykonywania okresowych badań skóry u pacjentów leczonych biologicznie, mając na względzie potencjalne ryzyko transformacji nowotworowej pojawiających się znamion.</p>
<b>[298] Sari i wsp. 2006</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p>30-letnia kobieta od trzech lat chorująca na reumatoidalne zapalenie stawów, nie wskazująca zdiagnozowanej łuszczyki zarówno u siebie jak i w wywiadzie rodzinnym. Od 6 miesięcy bez efektów terapeutycznych leczona hydroksychlorochiną (400 mg/dzień), metotreksatem (podskórne iniekcje 20 mg/tydzień) i leflunomidem (20 mg/dzień). Przez ostatnie 2 miesiące pacjentkę objęto terapią anty-TNF-<math>\alpha</math>, stosując etanercept w dawce 50 mg/tydzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 2 miesiącach terapii etanerceptem u pacjentki zaobserwowano łuszczące się, rumieniowe i swędzące zmiany skórne na głowie, łokciach, brzuchu i w dolnej części pleców. Równocześnie pacjentce podawano tylko prednizon w dawce 6 mg/ dzień, metotreksat (10 mg/ tydzień) i diklofenak (150 mg/dzień). Badania laboratoryjne nie wykazały obecności przeciwciał przeciwjadrowych, czynnika reumatoidalnego, czy antygenu HLA-B27. Biopsja zmian skórnych wykazała łuszczykę zwykłą. Leczenie miejscowe kortykosterydami nie przyniosło efektów, przerwano więc terapię etanerceptem i zmiany skórne zniknęły w przeciągu 10 dni. Objawy choroby podstawowej powróciły, więc po miesiącu ponownie wdrożono terapię etanerceptem. W efekcie u pacjentki powróciły zmiany łuszczykowe. Po dwóch miesiącach zdecydowano się zamienić typ terapii biologicznej na <b>infliksymab</b>, z dobrym efektem terapeutycznym na chorobę podstawową i brak nawrotu zmian łuszczykowych w przeciągu kolejnych 7 miesięcy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisany przypadek wskazuje, że choć terapia anty-TNF-<math>\alpha</math> może indukować występowanie zmian łuszczykowych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie wszystkie jej typy powodują te same zdarzenia niepożądane u poszczególnych chorych. Wynika z tego, że jeden typ terapii skutkujący pojawieniem się zdarzeń niepożądanych w postaci łuszczyki (w tym przypadku etanercept) był z dobrym rezultatem zastąpiony innym inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> (infliksymabem), nie wywołującym zmian skórnych u pacjentki. Uniknięcie rozwoju łuszczyki u predysponowanych pacjentów, przy zastosowaniu innego inhibitora nie jest jednak oczywiste, ponieważ nie w każdym przypadku rozwój zmian łuszczykowych jest zależny od typu antagonisty. Sugeruje się, że u leczonych, u których w efekcie terapii inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> wystąpiła łuszczyca, ryzyko jej nawrotu wzrasta po ponownym podjęciu terapii tym samym czynnikiem. Konieczne jest zachowanie ostrożności przy ponownym włączaniu pacjentów do terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, zwłaszcza zmieniając jej typ, ponieważ poszczególne inhibitory TNF-<math>\alpha</math> różnią się czasem potrzebnym do wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>
<b>[299] Cohen i wsp. 2007</b>	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjenci objęci terapią biologiczną (infliksymab, etanercept), nie wskazujący łuszczyki w wywiadzie rodzinnym.</p> <p>Pacjent 1: 70-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dodatnim testem na obecność przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi (anty-CCP) i czynnika reumatoidalnego. Dodatkowo, u pacjentki zdiagnozowano nieaktywne i nie wymagające leczenia zapalenie wątroby typu C. U pacjentki rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 3 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 i co 8</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>tygodni.</p> <p>Pacjent 2: 53-letnia kobieta ze spondyloartropatią i chorobą Leśniowskiego-Crohna leczona chirurgicznie resekcją jelita krętego oraz doustnie azatiopryną, włączona do terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 3: 32-letnia kobieta ze spondyloartropatią oraz chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczona infliksymabem w dawce 5 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 tygodni.</p> <p>Pacjent 4: 56-letnia kobieta ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz chorobą Leśniowskiego-Crohna, po całkowitej kolektomii, leczona infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 5: 39-letni mężczyzna z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, poddany terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 6: 63-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dodatkim czynnikiem reumatoidalnym, po endoprotezoplastykach lewego biodra i obu ramion, poddana terapii infliksymabem w dawce 3 mg/kg, a z powodu braku skuteczności terapię zamieniono na etanercept w połączeniu z metotreksatem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Obserwowano dobry efekt leczenia infliksymabem na zapalenie stawów.</p> <p>Pacjent 2: Leczenie infliksymabem skutkowało pozytywną odpowiedzią kliniczną w chorobie podstawowej pacjentki.</p> <p>Pacjent 3: Raportowano bardzo dobry efekt leczenia infliksymabem objawów spondyloartropatii.</p> <p>Pacjent 4: Odnotowano bardzo dobrą odpowiedź na infliksymab w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Pacjent 5: Pozytywna odpowiedź na terapię infliksymabem w przypadku choroby podstawowej.</p> <p>Pacjent 6: Brak odpowiedzi na leczenie infliksymabem. Poprawa w objawach zapalenia stawów dopiero po zastosowaniu etanerceptu wraz z metotreksatem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Po 25 wlewach infliksymabu u pacjentki zaobserwowano rumieniowe, łuszczące się, grudkowate zmiany skórne w pachwinach, okolicach kości łonowej, pępka i na nogach. Zmiany skórne były charakterystyczne dla łuszczycy. Wprowadzono terapię miejscową sterydami, kontynuując podawanie infliksymabu. Po 30 wlewie zmiany skórne nie były już widoczne.</p> <p>Pacjent 2: Po 6 dawce infliksymabu na tułowiu, plecach, pośladkach, w obszarze kości łonowej, oraz na głowie pacjentki pojawiły się pęcherzykowe zmiany skórne. Badanie histologiczne wykazało parakeratozę, rogowacenie i nacieki limfocytów w skórze właściwej, sugerując łuszczycę. Zakończenie terapii infliksymabem nie spowodowało poprawy w zmianach skórnych. Poprawę przyniosło miejscowe leczenie zmian betametazonem. Nawrót objawów spondyloartropatii spowodował rozpoczęcie terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. W ciągu 36 godzin po pierwszej iniekcji etanerceptu na powiekach, szyi i udach pacjentki pojawiły się łuszczycowe zmiany. Podawanie etanerceptu kontynuowano, a zmiany skórne ustąpiły po leczeniu miejscowym. Leczenie etanerceptem przerwano 2 miesiące później z powodu braku skuteczności w redukcji objawów choroby podstawowej.</p> <p>Pacjent 3: Trzy tygodnie po trzeciej dawce infliksymabu u pacjentki obserwowano łuszczące się, rumieniowe zmiany skórne na dłoniach i stopach, które następnie rozprzestrzeniły się na tułów. Zaprzestanie podawania infliksymabu spowodowało zanik zmian skórnych. Po nawrocie zapalenia stawów zdecydowano o rozpoczęciu terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. Zmiany łuszczycowe w obrębie dłoni, stóp i paznokci obserwowane były już po drugiej iniekcji etanerceptu, wobec tego terapię biologiczną przerwano, a zastosowano leczenie miejscowe i metotreksat.</p> <p>Pacjent 4: Po 7 wlewie infliksymabu u pacjentki pojawiły się zmiany łuszczycowe w rejonie spojenia łonowego i sromu. Zmiany ustępowały po leczeniu miejscowym, więc terapię infliksymabem kontynuowano.</p> <p>Pacjent 5: Po upływie 10 miesięcy terapii infliksymabem na dłoniach pacjenta obserwowano pęcherzykowe i krostkowe zmiany skórne, które po 2 miesiącach obecne były również na podeszwach stóp. Terapię infliksymabem kontynuowano, a zmiany skórne z dobrym skutkiem leczono miejscowo sterydami.</p> <p>Pacjent 6: Podczas leczenia etanerceptem u pacjentki rozwinęły się rumieniowe, łuszczące się zmiany skórne na nogach i przedramionach. Ze względu na nieskuteczne leczenie miejscowe, terapię etanerceptem przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadków potwierdza, że terapia anty-TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab, etanercept), niezależnie od wskazania na które została wprowadzona, może powodować indukcję łuszczycy lub zmian łuszczycopodobnych. Łuszczycy zależna od inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> częściej dotyczy odmiany krostkowej, a zmiany lokalizują się w miejscach rzadko spotykanych dla typowej łuszczycy: na dłoniach, stopach czy okolicach kości łonowej. Możliwość kontynuacji terapii lub jej zmiany na inny typ inhibitora wydaje się być zależna od predyspozycji poszczególnych pacjentów.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[300] de Gannes i wsp. 2007</p>	<p>Do badania zakwalifikowano 15 pacjentów (11 kobiet i 4 mężczyzn), wiek 19-78 lat, u których obserwowano pojawienie się/nawrót łuszczycy podczas stosowania terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> – etanerceptu (n=6), infliksymabu (n=5) i adalimumabu (n=4). 13 pacjentów miało zdiagnozowane reumatoidalne zapalenie stawów, 1 łuszczycowe zapalenie stawów, 1 seronegatywne zapalenie stawów.</p> <p>Szczegółowo opisano następujące dwa przypadki:                      Pacjent 1: 41-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona refokoksybem, leflunomidem i etanerceptem                      Pacjent 2: 59-letnia kobieta z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą, leczona etidronianem, prednizonem (5 mg/dziennie), metotrksatem, acyklowirem i infliksymabem.</p> <p>Ponadto, autorzy wykonali przegląd literatury z baz <i>MEDLINE</i> (od 1966 roku) i <i>PubMed</i> (od 1950 do 2005 roku) pod względem powiązań stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> a wystąpieniem zmian skórnych jak: wysypka, łuszczycy, łuszczycy dłoni i stóp, krostkowica dłoni i stóp.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Zastosowana terapia biologiczna miała korzystny efekt na chorobę podstawową u wszystkich pacjentów.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      U 13/15 biorących udział w badaniu pacjentów po raz pierwszy obserwowano zmiany łuszczycowe (6 pacjentów objętych terapią etanerceptem, 5 infliksymabem i 4 adalimumabem), podczas gdy u dwóch pacjentów nastąpił nawrót łuszczycy w trakcie terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>. Czas od rozpoczęcia terapii do pojawienia się łuszczycy wahał się od 2 do 62 miesięcy. U 9/15 osób zmiany łuszczycowe miały postać krost na dłoniach i stopach. Wśród pozostałych pacjentów obserwowano: łuszczycę kropelkową i łuszczycę plackową na tułowiu i kończynach, oraz łuszczycę skóry głowy. 2/15 pacjentów musiało przerwać terapię inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, podczas gdy u pozostałych 13/15 leczenie kontynuowano. U 4/15 pacjentów poprawa w zmianach skórnych nastąpiła po zastosowaniu miejscowej terapii kortykosteroidami.</p> <p>Pacjent 1: 26 miesięcy po rozpoczęciu terapii etanerceptem u pacjentki pojawiły się rumieniowe, krostkowane zmiany skórne na dłoniach i stopach. Biopsja potwierdziła łuszczycę. Terapia etanerceptem i leflunomidem została zakończona, a zmiany skórne leczono miejscowo sterydami i kalcyptriolem. Z powodu pogorszenia objawów choroby podstawowej terapię etanerceptem przywrócono. Nie obserwowano nawrotu zmian łuszczycowych.</p> <p>Pacjent 2: 12 miesięcy po rozpoczęciu terapii infliksymabem u pacjentki obserwowano pojawienie się kropelkowych grudek i łuszczących blaszek na tułowiu, kończynach i dolnej części pleców, oraz stopach. Biopsja potwierdziła łuszczycę. Serologiczne badania wykazały obecność przeciwciał przeciwjadrowych. Terapia infliksymabem została zastąpiona podawaniem etanerceptu, a zmiany skórne leczono miejscowo. Rozwój zmian łuszczycowych postępował.</p> <p>Przegląd literatury wskazał 43 przypadki indukcji lub ciężkiego zaostrzenia łuszczycy u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi przyjmującymi terapię anti-TNF-<math>\alpha</math>. Dane były dostępne dla 21 kobiet oraz 11 mężczyzn. Skórne zmiany łuszczycowe obserwowano dla pacjentów z: zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (n=9), łuszczycą plackową (n=2), reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=26), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (n=2), chorobą Leśniowskiego-Crohna (n=2) i Chorobą Behçeta (n=2). Pacjenci, u których obserwowano skórne zdarzenia niepożądane byli poddawani terapii odpowiednio adalimumabem (n=8), infliksymabem (n=24) lub etanerceptem (n=11). Indukcję łuszczycy obserwowano u 21 pacjentów, podczas gdy 10 wykazywało nasilenie już istniejącej choroby (nie znana jest historia 9 pacjentów). Większość z opisywanych zmian skórnych była diagnozowana jako krostkowica dłoni i stóp (n=28). 16 pacjentów kontynuowało terapię anti-TNF-<math>\alpha</math>, u 9 pacjentów terapię zakończono, z czego u 3 osób leczenie anti-TNF-<math>\alpha</math> wdrożono ponownie bez wystąpienia zmian skórnych (dane dla 18 pacjentów nie były dostępne).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisane przypadki, oraz dane literaturowe wskazują, że u pacjentów predysponowanych ryzyko indukcji łuszczycy wzrasta po terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> (w szczególności wystąpienie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp). Prawdopodobnie inhibicja TNF-<math>\alpha</math> skutkuje miejscowym wzrostem produkcji IFN-<math>\alpha</math>, który poprzez aktywację lokalnych limfocytów T bierze udział w tworzeniu zmian łuszczycowych. Opis przypadków wskazuje również, że u pacjentów z łuszczycą zależną od terapii TNF-<math>\alpha</math> zazwyczaj nie ma konieczności zakończenia leczenia biologicznego, a zmiany skórne z powodzeniem mogą być leczone środkami o działaniu miejscowymi.</p>
<p>[301] Ubriani i</p>	<p>Brak dostępu do pełnej wersji artykułu oraz do abstraktu.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
wsp. 2007	
[302] Carter i wsp. 2008	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym reumatoidalnym zapaleniem stawów, bez wskazania łuszczycy w wywiadzie rodzinnym.</p> <p>Pacjent 1: 27-letnia kobieta przyjmująca adalimumab (brak danych dotyczących dawki).</p> <p>Pacjent 2: 25-letnia kobieta od 18-tu miesięcy objęta terapią <b>infliksymabem</b> (brak danych dotyczących dawki) w połączeniu z prednizonem (5 mg/dzień).</p> <p>Pacjent 3: 46-letnia kobieta leczona etanerceptem (brak danych, dotyczących dawki) w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: U pacjentki leczenie adalimumabem dobrze wpłynęło na objawy zapalenia stawów.</p> <p>Pacjent 2: Obserwowano dobry efekt infliksymabu na zapalenie stawów u pacjentki.</p> <p>Pacjent 3: Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: W trakcie terapii adalimumabem (po 18 miesiącach) u pacjentki zaobserwowano łagodne, rumieniowe zmiany krostkowe na lewej dłoni (okolice kłębu kciuka), oraz na lewej stopie.</p> <p>Pacjent 2: Po 10 miesiącach terapii infliksymabem u pacjentki pojawiły się rumieniowe, łuszczące się, krostkowate zmiany na podszewkach obu stóp. Ponadto, pacjentka zgłaszała nawracające od dwóch miesięcy zapalenia dróg moczowych.</p> <p>Pacjent 3: Trzy miesiąc po rozpoczęciu terapii etanerceptem u pacjentki wystąpiły rumieniowe i złuszczone zmiany krostkowe na dłoniach i między palcami stóp. Stosowanie etanerceptu przerwano, ale zmiany skórne, mimo początkowej poprawy, nadal się utrzymywały.</p> <p>U wszystkich opisywanych pacjentek wykonano biopsję skóry i pobrano próbki krwi. Próbkę pobraną ze zmian skórnych oraz jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cell, PBMC) poddano analizie z wykorzystaniem reakcji PCR na obecność genów <i>Chlamydia trachomatis</i>. Wynik dla wszystkich próbek pochodzących z biopsji był pozytywny, podczas gdy tylko u pacjentki 1 wynik testu PCR był pozytywny także dla próbki PBMC.</p>
WNIOSKI	<p>Opis przypadków wskazuje, że u trzech pacjentek z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych różnymi inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci wysypki o lokalizacji i charakterystyce łuszczycy krostkowej. Równocześnie, pacjentki te miały pozytywne wyniki testu PCR na obecność <i>C. trachomatis</i> w biopsjach zmian skórnych. Autorzy wskazują, że wysypka obserwowana w wyniku terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> może być wynikiem nowej lub ujawnienia się bezobjawowej dotychczas infekcji <i>C. trachomatis</i> i przyjmować postać <i>keratoderma blennorrhagicum</i> (zmiany w obrębie skóry i błon śluzowych), która łatwo może być mylona z łuszczycą dłoni i stóp. Podczas wprowadzania terapii antagonistami TNF-<math>\alpha</math> konieczna jest ostrożność związana z możliwością ujawnienia się dotychczas bezobjawowych infekcji.</p>
[303] Roé i wsp. 2008 (abstrakt)	<p>Opis 7 pacjentów objętych terapią biologiczną z powodu łuszczycy, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane w postaci zmian skórnych (4 pacjentów leczonych efalizumabem, 2 infliksymabem, a 1 etanerceptem).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Brak danych (dostępny tylko abstrakt).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród zaobserwowanych działań niepożądanych były: erytrodermie – 2 pacjentów, krostkowica dłoni i stóp – 1, łuszczyca odwrócona – 1, egzema – 1, dermatoza neutrofilowa – 1, wykwity grudkowe – 1.</p>
WNIOSKI	<p>Opis wskazuje, że terapie biologiczne u pacjentów z łuszczycą mogą skutkować różnymi zdarzeniami niepożądanymi w postaci zmian skórnych. Niezbędna jest prawidłowa diagnoza nowopowstałych zmian skórnych, w celu podjęcia decyzji dotyczącej zaniechania bądź kontynuacji terapii biologicznej.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p><b>[304] Perlmutter i wsp. 2009</b></p>	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 31-mężczyzna z oporną na leczenie łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, z ujemną próbą tuberkulinową i prawidłowym RTG klatki piersiowej, leczony etanerceptem.</p> <p>Pacjent 2: 54-letni mężczyzna z łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, z negatywną próbą tuberkulinową, leczony cyklosporyną (stopniowo wycofywana), oraz etanerceptem.</p> <p>Pacjent 3: 65-letni mężczyzna z łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, z pozytywną próbą tuberkulinową (15 mm), prawidłowe RTG klatki piersiowej, leczony izoniazydem, a po trzech miesiącach objęty terapią etanerceptem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 2: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 3: U pacjenta obserwowano nawrót zmian łuszczycowych w trakcie terapii etanerceptem. Skuteczności klinicznej infliksymabu nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: W trakcie terapii etanerceptem, powtórzona próba tuberkulinowa u pacjenta okazała się pozytywna (15 mm), przy nadal prawidłowym RTG klatki piersiowej. Wdrożono leczenie przeciwgruźlicze izoniazydem i przerwano terapię etanerceptem. Pacjentowi podano infliksymab, jednak po 9 miesiącach terapii skarżył się on na bóle głowy, stany podgorączkowe i złe samopoczucie. Badania wykazały podwyższony poziom CRP, a w tomografii komputerowej obserwowano zgrubienia bliższej części jelita czczego, oraz tylnej części dwunastnicy. Wyniki prób wątrobowych były podwyższone, a badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wskazało na limfocytarne zapalenie opon mózgowych. Nie wykryto obecności prątków gruźlicy w rozmazie AFB (ang. <i>acid fast bacilli</i>), hodowli i teście PCR. Tomografia komputerowa śródpiersia wykazała powiększenie węzłów chłonnych, a test AFP płynów wskazał obecność prątków. Zdiagnozowano rozsianą gruźlicę i gruźlicze zapalenie opon mózgowych. Do leczenia dodano rifampicynę, pirazyamid i ethambutol.</p> <p>Pacjent 2: Po zastosowanym leczeniu u pacjenta zaobserwowano pozytywny wynik próby tuberkulinowej. Zaprzeszto podawania etanerceptu. U pacjenta pojawił się uporczywy kaszel, bóle głowy i stany podgorączkowe. Bronchoskopia potwierdziła adenopatię przywnekową i nacieki na płucach. Zdiagnozowano gruźlicę prosówkową i zastosowano leczenie izoniazydem, rifampicyną, pirazyamidem i ethambutolem.</p> <p>Pacjent 3: Po 10 miesiącach stosowania etanerceptu nastąpił nawrót łuszczycy. Terapię etanerceptem zamieniono na wlewy infliksymabu. Po trzeciej dawce infliksymabu pacjent był hospitalizowany z powodu ospałości i uporczywego kaszlu. Zastosowano profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze izoniazydem, jednak RTG klatki piersiowej wskazało na zmiany charakterystyczne dla prosówkowej gruźlicy. Biopsja zmian potwierdziła rozpoznanie, a pacjenta leczono izoniazydem, rifampicyną, pirazyamidem i ethambutolem.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anty-TNF-<math>\alpha</math>, tak etanerceptem jak i infliksymabem, zwiększa ryzyko zachorowania na gruźlicę. Wdrożone rekomendacje dotyczące stosowania antagonistów TNF-<math>\alpha</math> znacznie obniżają odsetek pacjentów chorujących na gruźlicę w efekcie terapii, jednak nie eliminują całkowicie ryzyka. Ryzyko zachorowania na gruźlicę jest większe podczas terapii infliksymabem niż w przypadku etanerceptu, prawdopodobnie ze względu na różny molekularny mechanizm działania obu inhibitorów. Autorzy zwracają szczególną uwagę na: konieczność wykonywania testów wykrywających infekcje gruźliczą przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, odpowiednią terapię profilaktyczną, monitorowanie pacjentów w trakcie podawania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> oraz ostrożne ponowne wprowadzanie terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów, u których była ona przerwana z powodu zdiagnozowanej gruźlicy.</p>
<p><b>[305] Kowalick i wsp. 2009</b></p>	<p>Opis przypadku.</p> <p>51-letni mężczyzna z oporną na leczenie umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą, przez okres 30 miesięcy poddawany terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> kolejno z zastosowaniem infliksymabu (krótkie wlewy w dawce <math>\approx 5</math> mg/kg, w schemacie 0, 2, 6 i 14 tygodni), adalimumabu (w dawce 40 mg co dwa tygodnie) i etanerceptu (50 mg dwa razy w tygodniu).</p> <p>Przed terapią biologiczną pacjent był traktowany fumaranami przez 4 lata, cyklosporyną A przez 2 miesiące oraz metotreksatem przez 5 tygodni bez rezultatów. Stosowano również naświetlania PUVA i UVB.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Zastosowanie infliksymabu skutkowało znaczną poprawą w objawach łuszczycy, ocenianą redukcją punktacji w skali PASI (z 32,6 do 1,8 punktu) i skali DLQI (z 5 do 1 punktu). Niestety odpowiedź na leczenie była krótkotrwała i po kolejnych wlewach infliksymabu, wykonywanych co 8 tygodni, nie obserwowano znaczącego efektu terapeutycznego. Po około 17 miesiącach od rozpoczęcia terapii infliksymabem nastąpił nawrót zmian łuszczycowych.</p> <p>12-tygodniowa terapia adalimumabem nie przyniosła oczekiwanych, terapeutycznych efektów.</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Po 12 tygodniach leczenia etanerceptem u pacjenta zaobserwowano poprawę, więc leczenie kontynuowano. Jednak po kilku miesiącach (około 10 miesięcy od rozpoczęcia podawania etanerceptu) zmiany łuszczycowe powróciły.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po zakończeniu terapii etanerceptem, kliniczne badania zmian barwnikowych skóry nie wykazały nieprawidłowości. Po dwóch miesiącach pacjent zgłosił pojawienie się nowej zmiany skórnej. Badania histopatologiczne wykazały, że u pacjenta rozwinął się <i>de novo</i> złośliwy czerniak skóry, o głębokości naciekania III zgodnie ze skalą Clarka oraz 0,82 mm według skali Breslowa.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisany przypadek wskazuje, że immunosupresja podczas długotrwałej terapii TNF-<math>\alpha</math>, u pacjentów z łuszczycą plackowatą może mieć związek z rozwojem czerniaka złośliwego. Rekomenduje się zakończenie terapii antagonistami TNF-<math>\alpha</math> po zaobserwowaniu rozwoju czerniaka.</p>
<b>[306] Lozeron i wsp. 2009</b>	<p>Seria przypadków.</p> <p>5 pacjentów (4 mężczyźni i 1 kobieta), średnia wieku = 47 lat.</p> <p>Pacjent 1: 39-letni mężczyzna z ropniami mnogimi pach, leczony antybiotykami bez efektu terapeutycznego, poddany terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 i co każde 6 tygodni.</p> <p>Pacjent 2: 45-letni mężczyzna chorujący na łuszczycę, leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i metotreksatem, na skutek opornego na leczenie zapalenia stawów poddany terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg i schemacie 0, 2, 6 tygodni. Ze względu na brak efektów terapeutycznych rozpoczęto leczenie etanerceptem w dawce 50 mg/tydzień. Utrata skuteczności etanerceptu w redukcji objawów zapalenia skutkowała ponowny włączeniem infliksymabu w takiej samej dawce jak poprzednio.</p> <p>Pacjent 3: 40-letni mężczyzna z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą, od 5 lat leczony terapią anty-TNF-<math>\alpha</math> (początkowo etanerceptem, później adalimumabem, a obecnie infliksymabem w dawce 5 mg/kg – co 6, a następnie co 8 tygodni)</p> <p>Pacjent 4: 60-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna i gruźliczym zapaleniem stawów, leczona także na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, poddana terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 5: 50-letni mężczyzna z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczony adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 2: Zaobserwowano początkową poprawę po terapii infliksymabem, jednak później brak było efektów terapeutycznych. Zmiana terapii na etanercept też nie przyniosła spodziewanych efektów.</p> <p>Pacjent 3: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 4: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 5: Początkowa poprawa objawów choroby podstawowej po zastosowaniu adalimumabu, następnie utrata korzystnego efektu terapeutycznego. Konieczność podwojenia dawki adalimumabu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Pięć godzin po piątym wlewie dożylnym z infliksymabu pacjent zgłosił osłabienie, oraz cierpienie prawej ręki i palców stóp. Terapię infliksymabem zakończono, a kolejne tygodnie nie przyniosły pogorszenia objawów. Badanie neurologiczne potwierdziło osłabienie mięśni prawej ręki, osłabienie odruchów w prawym ramieniu i zmniejszenie czucia. Badania przewodzenia nerwów wykazało wieloogniskową neuropatię ruchową z blokiem przewodzenia. Początkowo pacjent odmówił leczenia, ale po braku poprawy w ciągu następnych 5 miesięcy, zastosowano u niego wlewy dożylnie immunoglobulin (terapia IVIG) w dawce 1 g/kg. Zanotowano znaczną poprawę w objawach neuropatii.</p> <p>Pacjent 2: W trakcie wlewu infliksymabu u pacjenta obserwowano hipertermię, a następnie w przebiegu 8 tygodni jego prawa ręka stopniowo była coraz słabsza, występował zanik mięśnia międzykostnego grzbietowego śródreżca, oraz mięśni unerwianych przez nerw łokciowy. Badanie odruchów i czucia nie wskazywało odchyłań od normy. Badanie przewodnictwa nerwów wykazało wieloogniskową neuropatię ruchową z blokiem przewodzenia. Ponadto, poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym był podniesiony. Leczenie anty-TNF-<math>\alpha</math> przerwano, a zastosowano terapię IVIG w dawce 2 g/kg, oraz wymianę osocza.</p> <p>Pacjent 3: Dawkę infliksymabu podwojono do 10 mg/kg, co skutkowało zaobserwowaniem u pacjenta parestezji wszystkich kończyn i bezwładu prawej stopy. Podawanie infliksymabu zakończono. Badania potwierdziły osłabienie mięśnia piszczelowego przedniego i mięśni międzykostnych. Odruchy głębokie były nieobecne, a czucie bólu w nogach i palcach rąk zredukowane. Zdiagnozowano demielinizacyjną asymetryczną neuropatię sensomotoryczną i zastosowano terapię IVIG w dawce 1 g/kg, później 2 g/kg, obserwując znaczną poprawę. Po 5 miesiącach nastąpił nawrót neuropatii, który wymagał kolejnej terapii IVIG.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 4: Po 6 miesiącach terapii infliksymabem pacjentka skarżyła się na uczucie drętwienia w nogach, niestabilne chodzenie, osłabienie nóg i mrowienie w rękach. Badanie neurologiczne potwierdziło osłabienie mięśni piszczelowych przednich i prostowników krótkich palców, oraz brak odruchów głębokich we wszystkich kończynach. Obserwowano osłabienie czucia wibracji w stopach, oraz redukcję czucia bólu i temperatury do kolan. Poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym był podniesiony. Biopsja nerwu strzałkowego wskazała odcinki demielinizacji. Zdiagnozowano demielinizacyjną neuropatię czuciowo-ruchową. Zakończono terapię infliksymabem, a pacjentce podawano etanercept w dawce 50 mg/tydzień wraz z IVIG, bez efektu terapeutycznego. Dołączono prednizon w dawce 20 mg/dzień, co skutkowało poprawą stanu pacjentki. Po odstawieniu prednizonu objawy neuropatii powracały. Po 4 latach leczenia etanerceptem u pacjentki nadal stwierdzano objawy neuropatii.</p> <p>Pacjent 5: W trakcie terapii adalimumabem pacjent zgłaszał mrowienie w rękach i pieczenie w stopach. Podwojono dawkę adalimumabu, oraz wprowadzono prednizon (15 mg/dzień) z powodu braku efektu terapeutycznego. U pacjenta obserwowano nasilenie objawów neurologicznych. Badanie siły mięśni i odruchów głębokich nie wykazało odchyłań od normy, ale odczucia bólu i temperatury były zredukowane. Czucie wibracji zmniejszyło się w obu rękach, a poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym był podniesiony. Badanie przewodnictwa nerwowego i biopsja nerwu łydkowego wykazały polineuropatię demielinizacyjną. Terapię biologiczną w skojarzeniu z prednizonem kontynuowano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisy przypadków wskazują, że neuropatie demielinizacyjne, choć rzadko stwierdzane, mogą być zdarzeniem niepożądanym w trakcie terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>. Neuropatie w wyniku stosowania anty-TNF-<math>\alpha</math> wiążą się z blokiem przewodzenia. Zakończenie terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> po zdiagnozowaniu neuropatii nie zawsze jest konieczne, a objawy mogą ustąpić po standardowej dla neuropatii terapii. Co więcej, przerwanie terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> nie zabezpiecza pacjenta przed wystąpieniem nawrotu neuropatii.</p>
<b>[307] Al-Tawfiq i wsp. 2010</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p>66-letnia kobieta z łuszczycą (trwającą od 8 lat) oraz cukrzycą typu II i nadciśnieniem tętniczym, łuszczycą zajmuje 60% powierzchni ciała, pacjentka traktowana alefaceptem w dawce 15 mg/tydzień bez wyraźnych efektów terapeutycznych, następnie infliksymabem w dawce 100 mg/tydzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Terapia infliksymabem znacząco wpłynęła na redukcję zmian łuszczycowych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii infliksymabem pacjentkę hospitalizowano z powodu gorączki 39°C, obfitego pocenia i bólu brzucha. Obwodowe węzły chłonne nie były powiększone, obserwowano kilka przebarwień skórnych i niewielkich zmian łuszczycowych. Brzuch był miękki, w lewej, górnej części bolesny. Badania laboratoryjne wykazały leukocytozę, głównie z powodu zwiększonej liczby neutrofilii, podwyższony poziom CRP 14 mg/dl, OB 104 mm/godz., poziom dehydrogenazy mleczanowej 838 mg/dl (prawidłowy zakres 321-597 mg/dl). Poziom pozostałych enzymów wątrobowych nie odbiegał od normy, próba tuberkulinowa oraz testy serologiczne na pałeczki <i>Brucella</i> były negatywne, testy na HIV również. Poziom limfocytów CD4+ we krwi był obniżony <math>0,14 \times 10^9/l</math>. Tomografia komputerowa brzucha wykazała obecność powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych i krezkowych, asymetrię nadnerczy, częściową zakrzepicę żył głębokich nerki i zmianę na śledzionie sugerującą zawał. Po podaniu naproksenu gorączka spadła, a pacjentka poczuła się lepiej. Następnie u pacjentki pojawiły się zaburzenia świadomości, które w ciągu kilku dni przeszły w głęboką śpiączkę. Tomografia komputerowa głowy wykazała liczne pierścieniowe, rozproszone zmiany z niewielkimi obrzękami. Ponowna tomografia komputerowa brzucha pokazała znaczne powiększenie nadnerczy w porównaniu do poprzedniego badania. Rezonans magnetyczny mózgu potwierdził obecność licznych, okrągłych zmian powierzchniowych i głębokich istoty białej. Kilka zmian nosiło cechy wylewu. Biopsja aspiracyjna nadnercza wykazała obecność ropy i bakterii Gram+ <i>Nocardia spp.</i> Zastosowano antybiotykoterapię, jednak mimo nieznacznej poprawy pacjentka nie odzyskała świadomości i na skutek niewydolności krążeniowo-oddechowej zmarła 2,5 miesiąca po przyjęciu do szpitala. Ostateczną diagnozę potwierdziły wyniki hodowli i wrażliwości bakterii – zakażenie <i>Nocardia farcinica</i>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisany przypadek wskazuje, że u pacjentów poddawanych immunosupresyjnemu leczeniu wzrasta ryzyko nocardiozy. Mimo, że nocardiozy są rzadkim zdarzeniem niepożądanym w terapiach anty-TNF-<math>\alpha</math>, konieczne jest zachowanie ostrożności, ponieważ szybka diagnoza i prawidłowe leczenie jest niezbędne do obniżenia śmiertelności zakażonych pacjentów z niedoborami odporności.</p>
<b>[308] Carlesimo i wsp. 2012</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p>43-letni mężczyzna z ciężką łuszczycą plackowatą, od dwóch lat bez rezultatów leczony zarówno miejscowo jak i metotreksatem, cyklosporyną A, acytretyną, etanerceptem oraz adalimumabem.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjenta poddano terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni, w połączeniu z metotreksatem 7,5 mg dwa razy w tygodniu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po zastosowaniu infliksymabu obserwowano poprawę w przebiegu choroby podstawowej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 20 miesiącach leczenia infliksymabem u pacjenta zaobserwowano nietypowe znamię na szyi, jednak nie wyraził on zgody na usunięcie. Po kolejnych 4 miesiącach zmiana była już zaczerwienionym guzkiem bezbarwnym o wielkości 0,7 × 0,5 mm, położonym na mocno pigmentowej, zmienionej skórze. Nie wykazano powiększenia węzłów chłonnych czy organomegalii. Terapię infliksymabem zakończono. Badanie histopatologiczne wyciętej zmiany potwierdziło czerniaka guzkowego amelanotycznego powstałego ze znamienia czerniakowatego/melanocytowego, o głębokości naciekania zgodnie ze skalą Breslowa 2,2 mm. Tomografia komputerowa i badanie ultrasonograficzne nie ujawniło innych zmian.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisany przypadek wskazuje, że stosowanie terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, w szczególności infliksymabu, może mieć wpływ na patogenezę czerniaka u pacjentów z łuszczycą. Nie wiadomo czy sam infliksymab, czy też kombinacja z wcześniej stosowanym leczeniem indukowała powstałe zdarzenie niepożądane. Jasna karnacja leczonego, oraz ekspozycja na promienie słoneczne w tym przypadku również wpływała na wzrost ryzyka raka skóry. Powyższe doniesienie pokazuje jednak, że istnieje konieczność obserwacji wszystkich zmian skórnych podczas stosowania terapii blokujących działanie TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>[309] Hawryluk i wsp. 2011</b>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 21-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia infliksymabem w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni, w wywiadzie rodzinnym nie wskazano łuszczycy.</p> <p>Pacjent 2: 53-letni mężczyzna z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia infliksymabem w dawce 5 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 i co 8 tygodni.</p> <p>Pacjent 3: 38-letni mężczyzna z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/ co 2 tygodnie przez 21 miesięcy z przerwą przez ostatnie 5 miesięcy, wcześniej kilka lat leczony infliksymabem.</p> <p>Pacjent 4: 46-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów i autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, terapia infliksymabem.</p> <p>Pacjent 5: 33-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia infliksymabem w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni przez około 8 lat.</p> <p>Pacjent 6: 58-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona etanerceptem (50 mg/tydzień) przez 4 miesiące.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Odpowiedź na leczenie choroby podstawowej bardzo dobra. Po około roku terapii stan zbliżony do remisji.</p> <p>Pacjent 2: Poprawa w zakresie choroby podstawowej.</p> <p>Pacjent 3: Zarówno terapia adalimumabem, jak i wcześniejsza infliksymabem skutkowała znaczną redukcją objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Pacjent 4: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 5: Całkowita remisja choroby podstawowej.</p> <p>Pacjent 6: Całkowita remisja choroby podstawowej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: U pacjentki zmiany skórne pojawiły się zaraz po rozpoczęciu terapii i obejmowały wysypkę trwającą do 48 godzin po każdym podaniu leku. Po roku stosowania infliksymabu na ramionach, tułowi i lewym uchu pacjentki pojawiły się zmiany rumieniowe. Objawy skórne pogarszały się znacząco na tydzień po każdym wlewie infliksymabu. Obserwowano liczne rumieniowe grudki i guzki w okolicach pachowych, na piersiach, brzuchu, przyśrodkowej powierzchni ud, związane z zapaleniem mieszków włosowych. Biopsja potwierdziła ostre krostkowe zapalenie mieszków włosowych. Ze względu na poprawę objawów choroby podstawowej pacjentka nadal była leczona infliksymabem, a zmiany skórne utrzymywały się mimo antybiotykoterapii i zastosowania leczenia miejscowego. Po trzech latach terapii infliksymabem u pacjentki pojawiły się wyraźnie oddzielone, łuszczące się, rumieniowate zmiany w okolicach uszu, rozszerzające się na skórę głowy. Biopsja wskazała łuszczycę i rozpoczęto leczenie przeciwłuszczycowe. Terapię infliksymabem zastąpiono podawaniem innego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> – certolizumabu razem z cyprofloksacyną, metronidazolem i prednizonem. Zmiany skórne zniknęły, a remisja łuszczycy nastąpiła po wprowadzeniu metotreksatu w dawce 25 mg/tydzień.</p> <p>Pacjent 2: Po trzecim wlewie infliksymabu (około 7 tygodnia terapii) pacjent zgłosił wystąpienie wysypki na przedramionach. Po dokładnym badaniu fizykalnym zmiany oszacowano na ponad 100 łuszczących się, blaszkowatych, rumieniowatych zmian łuszczycopodobnych na przedramionach, proksymalnej powierzchni kończyn górnych, klatce piersiowej, plecach i łydkach. Biopsja wykazała powierzchniowe zapalenie skóry z podnaskórkowymi dermatozami pęcherzowymi, dyskeratozę, obszary martwiczego naskórka z liszajopodobnymi, okołonaczyniowymi naciekami limfocytów. Zdiagnozowano rumień wielopostaciowy w reakcji nadwrażliwości na infliksymab. W efekcie terapię biologiczną zakończono, a u pacjenta zastosowano klobetazol, co spowodowało szybką redukcję</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;">zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 3: Pacjent zgłosił się z powodu gorączki, utraty masy ciała, nocnych potów i uogólnionej rozsianej wysypki, którą stanowiły liczne grudkowate i krostkowate zmiany wraz z rumieniem (na twarzy, klatce piersiowej, plecach, ramionach, nogach i głowie), grudki na mosznie, pęknięcia na języku i owrzodzenia wielu powierzchni błon śluzowych i podniebienia miękkiego. Po badaniu histologicznym u pacjenta zdiagnozowano ropnie mnogie gruczołów ekrynowych i zespół Sweeta. Zaprzestano leczenia adalimumabem i podano prednizon oraz metotreksat, co spowodowało zanikanie zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 4: U pacjentki asymptomatyczna wysypka obserwowana była od rozpoczęcia terapii infliksymabem. Przed zgłoszeniem się do dermatologa chora łącznie otrzymała 400 mg infliksymabu/kg w postaci 4 wlewów dożylnych. Równocześnie przyjmowała prednizon i azatioprynę. W badaniu fizykalnym wskazano różowe, grudkowate zmiany, niektóre o cechach odbarwienia czy lśnienia obecne na kończynach, pachach i tułowiu. Biopsja zmian wykazała powierzchniowe zapalenie skóry, z okołonaczyniowymi naciekami limfocytów, hiperkeratozę i odkładanie się mucyny. We krwi zaobserwowano zwiększenie miana przeciwciał anty-dsDNA. Zdiagnozowano toczkę rumieniowatą układową (polekową). Zmieniono terapię biologiczną na tocizumab – inhibitor IL-6 i uzyskano poprawę w objawach skórnych.</p> <p>Pacjent 5: Leczona zgłosiła pojawienie się małych, wrażliwych na ucisk zmian skórnych, trwających od 4 dni. Zmiany miały postać fioletowych grudek i pęcherzyków na stopach, wraz z obrzękiem lewej stopy. Dodatkowo, na ramionach i klatce piersiowej u pacjentki występowały zmiany rumieniowate. Biopsja oraz określenie miana przeciwciał pozwoliły zdiagnozować leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry w efekcie reakcji nadwrażliwości na leki. Zmiany miejscowo leczono klobetazolem, kontynuując terapię infliksymabem. Po początkowej poprawie, w okresie dwóch tygodni nastąpił nawrót zmian skórnych, a terapię infliksymabem przerwano, zamieniając ją na certolizumab. Zmiany skórne zniknęły w ciągu czterech tygodni.</p> <p>Pacjent 6: U pacjentki wystąpiła swędząca wysypka, początkowo na rękach i nogach, a następnie na całym ciele. Miejscowe leczenie klobetazolem nie przyniosło efektów. Biopsja wykazała krostkową łuszczycę dłoni i stóp. Pacjentka kontynuowała miejscowe leczenie sterydami, dodatkowo zastosowano fototerapię i przerwano podawanie etanerceptu. Dwa miesiące po zmianie terapii zmiany łuszczycowe ustąpiły.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anty TNF-<math>\alpha</math> może powodować zdarzenia niepożądane w postaci różnorodnych zmian skórnych, począwszy od miejscowych reakcji nadwrażliwości na podany lek do zmian w postaci tocznia polekowego czy łuszczycy. Ponadto, w efekcie stosowania infliksymabu zaobserwowano zdarzenia, których nie wiązano do tej pory z reakcją nadwrażliwości na terapię biologiczną: zespół Sweeta i ropnie mnogie gruczołów ekrynowych. Mimo, że w 5/6 opisanych przypadków wskazano, że podawanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> (w tym trzech pacjentów, którym podawano infliksymab) powoduje poprawę/remisję choroby podstawowej, ze względu na zmiany skórne terapię zaprzestano lub zamieniono ją na inny typ inhibitora.</p>
<b>[310] Matthews i wsp. 2006</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 49-letni mężczyzna z zeszywniającym zapaleniem kręgosłupa leczony infliksymabem w połączeniu z metotreksatem.</p> <p>Pacjent 2: 68-letnia kobieta z łuszczycowym zapaleniem stawów leczona infliksymabem.</p> <p>Pacjent 3: 54-letnia kobieta z seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczona adalimumabem.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Po 8-miu miesiącach terapii na plecach pacjenta pojawiła się krostkowa, rumieniowa wysypka. Nie wykazano klinicznych i serologicznych dowodów infekcji. Badania krwi wykazały obecność przeciwciał przeciwdrożdżycowych, a badanie histologiczne zmian pozwoliło zdiagnozować łuszczycę krostkową, którą leczono zwiększając dawkę metotreksatu.</p> <p>Pacjent 2: U leczonej rozwinęła się nowa postać – łuszczycza odwrócona ze zmianami w obrębie pach i pachwin. Zmiany poddano terapii miejscowej.</p> <p>Pacjent 3: Po 10-ciu miesiącach terapii u pacjentki pojawiły się hiperkeratocytne zmiany skórne, wskazujące na łuszczycę kropelkową. Wywiad rodzinny potwierdzał obecność w rodzinie przypadków łuszczycy plackowatej, wobec tego chorej podano przeciwłuszczycowe leczenie zachowawcze.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Opisy przypadków wskazują, że stosowanie terapii blokującej TNF- $\alpha$ może wpływać na wystąpienie objawów klinicznych różnych typów łuszczycy. Nieznana jest etiologia powstałych zmian, istnieje jednak możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia drobnoustrojami podczas terapii przeciwciałami monoklonalnymi (infliksymab, adalimumab) u predysponowanych i wrażliwych na infekcję pacjentów. Predyspozycja ta może być genetyczna, ponieważ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa często łączone jest z pojawieniem się objawów łuszczycy, a opisywana pacjentka z reumatoidalnym zapaleniem stawów miała w wywiadzie rodzinny przypadek łuszczycy. Należy pamiętać, że wśród leczonych terapią anti-TNF- $\alpha$ przypadki łuszczycy nie są częste (opisano 3 przykłady z około 400 leczonych). Prawdopodobny mechanizm powstania łuszczycy wywołanej opisywanym leczeniem, opiera się na inhibicji TNF- $\alpha$ , która w połączeniu z dodatkowymi czynnikami może w niektórych przypadkach powodować zaburzenia w aktywności limfocytów T w naskórku, wzrost ich proliferacji i w efekcie powstanie zmian skórnych.
<b>[311] Sun i wsp. 2008 (abstrakt)</b>	<p>Pacjenci z łuszczycą traktowani inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (brak danych dotyczących liczby pacjentów, zastosowanego inhibitora, dawki leku – publikacja dostępna tylko w formie abstraktu).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Brak danych.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U trzech pacjentów traktowanych terapią anti-TNF-<math>\alpha</math> zaobserwowano tworzenie się trądziku pospolitego.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia anti-TNF- $\alpha$ u pacjentów z łuszczycą może powodować powstawanie trądzik pospolitego.
<b>[312] Papadavid i wsp. 2008</b>	<p>Opis przypadków. Czterech pacjentów, dwie kobiety i dwóch mężczyzn w wieku 22-32 lat, ze zdiagnozowanym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (1 pacjent) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (3 pacjentów), poddano terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>. Pacjentowi z ZZSK podawano iniekcje 40 mg adalimumabu co dwa tygodnie, a chorym na chorobę Leśniowskiego-Crohna infliksymab w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U wszystkich pacjentów poddawanych terapii biologicznej anti-TNF-<math>\alpha</math> pojawił się rumień oraz zmiany łuszczycowe na głowie, lub/i dłoniach i stopach. Wyniki biopsji potwierdziły diagnozę łuszczycy. Zaprzestanie stosowania infliksymabu spowodowało ustąpienie objawów łuszczycy, podczas gdy wycofanie adalimumabu i miejscowe zastosowanie sterydów nie przyniosło poprawy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadków wykazał, że podczas stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ (infliksymab, adalimumab) w czasie od 2 do 8 miesięcy od rozpoczęcia terapii, u pacjentów <i>de novo</i> rozwinęła się łuszczycy. Pojawienie się łuszczycy było prawdopodobnie zależne od zastosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ i nie było związane z podstawową chorobą autoimmunologiczną, na którą podano terapię. Istnieje prawdopodobieństwo, że u genetycznie predysponowanych pacjentów zablokowanie funkcji TNF- $\alpha$ powoduje uruchomienie alternatywnych szlaków aktywacji limfocytów T. Zachodzi konieczność zachowania ostrożności podczas terapii anti-TNF- $\alpha$ i ustalenia wytycznych postępowania przy wystąpieniu zmian łuszczycowych, jak: dodatkowe leczenie miejscowe zmian, dodatkowe leczenie immunosupresyjne, czy/i przerwane stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ .
<b>[313] Cachacovich i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 58-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną łuszczycą (rozległość zmian skórnych wg skali BSA – 65%) i z łuszczycowym zapaleniem stawów (zajęte stawy osiowe i obwodowe), czynnik reumatoidalny i przeciwciała anti-CCP nie obserwowane, po nieskutecznym leczeniu metotreksatem (15 mg/tydzień) objęty terapią infliksymabem w dawce 3 mg/kg.</p> <p>Pacjent 2: 46-letnia kobieta z łuszczycą i zapaleniem stawów, po nieskutecznym leczeniu metotreksatem, poddana terapii adalimumabem.</p> <p>Pacjent 3: 52-letnia kobieta ze zdiagnozowaną łuszczycą (BSA&gt;25%) i łuszczycowym zapaleniem stawów, leczona metotreksatem bez widocznych efektów, objęta terapią infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 4: 55-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w wywiadzie rodzinnym nie wskazująca łuszczycy, po nieskutecznym leczeniu metotreksatem, hydroksychlorochiną, prednizonem i sulfosalazyną, poddana terapii infliksymabem w dawce 3 mg/kg.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 5: 55-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona metotreksatem, kwasem foliowym i niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, z utrzymującym się zapaleniem błony maziowej małych i dużych stawów wszystkich kończyn, podwyższonym OB i CRP, poddana terapii infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: po 6-ciu miesiącach terapii obszar zmian łuszczykowych na skórze uległ zmniejszeniu (BSA&lt;10%), zmniejszyła się również aktywność łuszczykowego zapalenia stawów (zmniejszenie liczby zajętych stawów).</p> <p>Pacjent 2: Znacząca poprawa zarówno objawów skórnych jak i stawowych.</p> <p>Pacjent 3: Przez 4 miesiące terapii znaczna poprawa zarówno objawów skórnych jak i stawowych.</p> <p>Pacjent 4: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 5: Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Po kolejnych 6-ciu miesiącach na dłoniach i stopach zaobserwowano nowe, krostkowe zmiany łuszczykowe. Początkowo zwiększono dawkę infliksymabu do 5 mg/kg, a następnie do 7 mg/kg. Zmiany uległy pogorszeniu, a biopsja i badanie immunohistochemiczne potwierdziło łuszczykę idiopatyczną. Zaprzesano terapii infliksymabem i zwiększono dawkę metotreksatu do 25 mg/tydzień, co skutkowało zanikiem krostkowych zmian w ciągu 6 tygodni. Ze względu na pogorszenie objawów choroby podstawowej, 6 miesięcy później u pacjenta ponownie zastosowano terapię infliksymabem (5 mg/kg). Nastąpiła znacząca poprawa po podaniu dwóch pierwszych wlewów, a po osiągnięciu remisji choroby terapię infliksymabem utrzymano w 8-mio tygodniowych odstępach.</p> <p>Pacjent 2: Po 8-miu miesiącach u pacjentki zaobserwowano nowe zmiany skórne na podszewkach stóp, charakterystyczne dla łuszczyki pospolitej i krostkowej. Dodatkowo, pogorszeniu uległy zmiany obserwowane już wcześniej na łokciach, nogach i plecach. Biopsja potwierdziła nawrót łuszczyki. Podawanie adalimumabu zakończono, pozostawiono tylko metotreksat w dawce 20 mg/tydzień. Zmiany na podszewkach stóp zniknęły po 2 miesiącach.</p> <p>Pacjent 3: Po kolejnych 6-ciu miesiącach leczenia obserwowano pojawienie się bolesnych blaszek łuszczykowych na brzuchu i łokciach. Wysypka zaostrzyła się po zwiększeniu dawki infliksymabu do 7 mg/kg, a biopsja potwierdziła łuszczykę krostkową. Po zaprzestaniu podawania infliksymabu wysypka ustąpiła.</p> <p>Pacjent 4: W ciągu 6-ciu miesięcy terapii biologicznej na dłoniach i stopach pacjentki pojawiły się zmiany skórne. Zdiagnozowano łuszczykę krostkową. Wysypka zniknęła po zakończeniu terapii infliksymabem i nie nastąpił jej nawrót po wprowadzeniu leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Pacjent 5: Około 3 miesiące po rozpoczęciu terapii anty-TNF-α u chorej pojawiła się piekąca wysypka na nogach i tułowi, przypominająca łuszczykę krostkową. Wstrzymano terapię infliksymabem, podając prednizon do czasu zniknięcia wysypki (około 3 tygodnie). Biopsja zmian wskazała na zmiany łuszczykowe pęcherzowo-krostkowe, naciek komórek jednojądrzastych i eozynofili, co spotykane jest czasem jako reakcja na leki. Około 4 miesiące po odstawieniu leczenia biologicznego wysypka zniknęła.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia inhibitorami TNF-α (w tym infliksymabem) pozytywnie wpływa na redukcję zmian łuszczykowych, blokując powstawanie nacieków komórkowych przez: obniżenie ekspresji cząsteczek adhezji komórkowej, hamowanie produkcji cytokin, czy aktywacji limfocytów T. Inhibitory TNF-α wpływają na wiele szlaków zapalnych m.in. na ekspresję czynnika transkrypcyjnego NF-κB w zmianach łuszczykowych, czy indukcję apoptozy w naciekających komórkach dendrytycznych i innych komórkach jednojądrzastych. Opisane przypadki potwierdzają skuteczność terapii infliksymabem zarówno w łuszczyce, łuszczykowym zapaleniu stawów jak i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Równocześnie wskazują jednak, że u wybranych pacjentów terapia inhibitorami TNF-α może powodować niepożądane efekty w postaci łuszczykowych zmian (u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zmiany powstawały <i>de novo</i>, natomiast u osób z łuszczykowym zapaleniem stawów w innej niż dotychczas lokalizacji – głównie na dłoniach i stopach). Badacze powołują się na statystyki mówiące, że po/w trakcie terapii inhibitorami TNF-α, zmiany łuszczykowe obserwuje się u 3% pacjentów ze spondyloartropatiami i u 2,3-5% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Jeden z opisanych pacjentów ponownie powrócił do przerwanego na skutek działań niepożądanych leczenia infliksymabem z doskonałym skutkiem klinicznym. Mechanizm powstawania zmian łuszczykowych tłumaczy się nadprodukcją IFN-α, zaburzeniem równowagi innych cytokin, aktywacją limfocytów Th17 i tworzeniem autoprzeciwciał w trakcie terapii anty-TNF-α.</p>
[314] Asarch i wsp. 2009	<p>Opis przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 55-letni mężczyzna z łuszczykowym zapaleniem stawów i łuszczyką (zajęte 5% powierzchni ciała), leczony infliksymabem. Dodatkowo, z powodu nadciśnienia tętniczego,</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>hipercholesterolemii, zaburzeń erekcji i powypadkowego bólu pleców pacjentowi podawano metoprolol, atorwastatynę, hydrokodon, sulindac, amitriptylinę, karyzoprodol i sildenafil.</p> <p>Pacjent 2: 40-letnia kobieta chorująca na łuszczycę (zajęte 20% powierzchni ciała), wcześniej bez rezultatów leczona etanerceptem, acitretinem i efalizumabem. Ponadto, w historii choroby pacjentki wskazano niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, hipercholesterolemię, astmę, dysplazję sutka, stany lękowe i depresję, a przyjmowane przez nią leki to: escitalopram i simwastatyna. Rozpoczęto terapię adalimumabem podawanym podskórnie w dawce 40 mg co dwa tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Terapia infliksymabem powodowała redukcję bólu i opuchlizn stawowych, prowadząc do poprawy ich funkcji. Zmiany skórne również uległy znacznemu zmniejszeniu.</p> <p>Pacjent 2: Leczenie adalimumabem przez 6 miesięcy spowodowało redukcję objawów łuszczycy do 2% powierzchni ciała.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia infliksymabem u pacjenta w obrębie błony śluzowej policzka pojawiły się bolesne, białe zmiany z nadżerkami. Biopsja wykazała liszajopodobne zapalenie skóry. Trzy miesiące później do objawów dołączyły nowe, swędzące zmiany zapalne skóry ręki. Zmiany po 7-miu miesiącach terapii infliksymabem obejmowały policzki, wargi, dziąsła, podniebienie twarde i język. Po obu stronach rąk biało-fioletowe grudki łączyły się w szerokie blaszki. Nadżerki pojawiły się także między pośladkami. Biopsja zmian z palca ręki oraz z okolic odbytu wykazała liszajowate zapalenie skóry z przerostem naskórka, hiperkeratozą, hipergranulozą, rozproszonymi, martwiczymi keratynocytami, zaburzeniami w warstwie podstawnej, wraz z liszajowatym wnikiem komórek jednojądrzastych. W biopsji nie obserwowano zmian charakterystycznych dla łuszczycy. Leczenie infliksymabem przerwano, a wprowadzono cyklosporynę, prednizon, triamcinolon, oraz leczenie miejscowe. Leczenie przyniosło pozytywny skutek w przypadku zmian na rękach, jednak tylko częściowo w obszarze błon śluzowych. Po 9 miesiącach od zaprzestania terapii infliksymabem powróciły objawy łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Pacjent 2: Po 16-tu miesiącach terapii adalimumabem u pacjentki pojawiły się zmiany zapalne na skórze dłoni i stóp. Następnie zaobserwowano zmiany w jamie ustnej i wysypkę ze świądem na nadgarstkach i kostkach. Nowe zmiany w badaniu przedmiotowym nie wykazywały cech łuszczycy. Siną, grudkowatą wysypkę obserwowano na nadgarstkach i łydkach, białe plamy na błonie śluzowej policzków, a na dłoniach i stopach występowało nadmierne zrogowacenie i rumień. Biopsja zmian nadgarstka potwierdziła hiperkeratozę, hipergranulozę, nekrotyczne keratynocyty, ciała koloidowe, zmiany w błonie podstawnej i liszajowate nacieki komórek jednojądrzastych natomiast biopsja zmian z dłoni wykazała liszajowate zapalenie skóry. Podawanie adalimumabu kontynuowano, dodatkowo dołączono leczenie miejscowe i zanotowano częściowa poprawę.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisane przypadki wskazują, że leczenie łuszczycy inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab, adalimumab), mimo pozytywnego wpływu na redukcję objawów choroby podstawowej, może spowodować wystąpienie liszajowatego zapalenia skóry. Obserwowane zmiany określono jako liszajopodobne, aby zaznaczyć podobieństwo, ale i różnice w stosunku do objawów idiopatycznego liszaja płaskiego. Jako, że TNF-<math>\alpha</math> jest uznawany za cytokinę biorącą udział w mechanizmie powstania liszaja płaskiego, zaobserwowanie zmian liszajopodobnych na skutek inhibicji tego czynnika było niespodziewanym działaniem niepożądanym. Wy tłumaczeniem tego zjawiska może być zaburzenie równowagi w stężeniu cytokin, głównie IFN-<math>\alpha</math> i związana z nią aktywacją lokalnych limfocytów T i komórek dendrytycznych u niektórych pacjentów. Decyzja o zaprzestaniu terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> powinna być podejmowana dla każdego pacjenta indywidualnie, ponieważ zmiany skórne mogą w niektórych przypadkach ustąpić podczas terapii, lub po zmianie inhibitora.</p>
<b>[315] Conklin i wsp. 2010 (abstrakt)</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku. 17-letni chłopiec z chorobą Leśniowskiego-Crohna objęty terapią infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Brak danych.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U pacjenta zaobserwowano pojawienie się łuszczycopodobnej wysypki, nie poddającej się terapii kortykosteroidami (doustnie i miejscowo) i pogarszającej się po kolejnej dawce infliksymabu. Zmiana terapii biologicznej na adalimumab również powoduje pogorszenie się zmian skórnych. Terapię anti-TNF-<math>\alpha</math> przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje, że u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna na skutek terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> mogą rozwinąć się zmiany łuszczycopodobne.</p>
<b>[316] Doyle i wsp. 2004 (abstrakt)</b>	<p>Opis przypadków. Trzech pacjentów objętych terapią inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (brak danych dotyczących zastosowanego inhibitora, dawki leku – publikacja dostępna tylko w formie abstraktu).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Brak danych.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Podczas terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> u opisywanych pacjentów obserwowano łysienie skóry głowy. U 2 z 3 pacjentów rozwinęły się również zmiany łuszczycowe poza obszarem skóry głowy. Biopsje skóry głowy wykazały zmiany podobne do łysienia plackowatego, ale ze zmianami łuszczycowymi naskórka. Nie wykazano typowych zmian łuszczycowych ze względu na obecność licznych komórek plazmatycznych i eozynofili. Biopsje innych obszarów objętych wysypką wykazały zmiany łuszczycopodobne z obecnością licznych eozynofili i komórek plazmatycznych. Dwóch pacjentów dobrze odpowiedziało na leczenie miejscowe skóry głowy.</p>
<p style="text-align: center;"><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisy przypadków wskazują, że zmiany skóry głowy na skutek terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> mogą naśladować zmiany łuszczycowe i łysienia plackowatego. Poprawna diagnoza oparta na badaniu histologicznym jest niezbędna do skutecznego leczenia i związanego z nim kontynuowania terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<p style="text-align: center;"><b>[317] Iborra i wsp. 2011</b></p>	<p>Opis przypadku. 31-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita krętego i okrężnicy, bez zwężeń i przetok (wg klasyfikacji montrealskiej A2 L3 B1), oraz zmianami okołoodbytniczymi, nie reagująca na konwencjonalne leczenie azatiopryną (nietolerancja), 6-merkaptopuryną (pozostała w dawce 25 mg/dziennie), po założeniu setonu, bez przypadków łuszczycy w wywiadzie rodzinnym. Rozpoczęto leczenie infliksymabem we wlewach po 5 mg/kg zgodnie z konwencjonalnym protokołem w tygodniu 0 i 2. Następnie stosowano podskórnie adalimumab w dawce początkowej 80 mg i kolejno co 2 tygodnie w dawce 40 mg.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Stosowanie infliksymabu wpłynęło pozytywnie na redukcję okołoodbytniczych zmian wynikających z choroby Leśniowskiego-Crohna oraz ograniczyło stany zapalne. Po zastosowaniu adalimumabu również obserwowano poprawę klinicznych objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po drugiej dawce infliksymabu zaobserwowano pojawienie się rumieniowatej, rozległej wysypki na podszewkach stóp i dłoni, na tułowiu i skórze głowy. Biopsja i badanie histopatologiczne potwierdziło że zmiany mają charakter łuszczycy. Zmiany zniknęły do 4 tygodni po zaprzestaniu terapii infliksymabem i miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów. Zastosowana następnie terapia adalimumabem po 4 miesiącach skutkowała pojawieniem się rozległych, swędzących zmian rumieniowatych w tej samej lokalizacji co poprzednio. Biopsja ponownie potwierdziła, że zmiany mają charakter łuszczycy. Wycofano leczenie adalimumabem i miejscowo zastosowano kortykosteroidy, co spowodowało ustąpienie zmian skórnych w czasie kolejnych 2 miesięcy.</p>
<p style="text-align: center;"><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis powyższego przypadku pokazuje, że rozwój łuszczycy nastąpił u jednego pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zastosowaniu dwóch różnych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>. Powstałe zmiany skórne nie zależały bezpośrednio od reakcji na dany lek (w tym przypadku różniący się ze względu na jego pochodzenie: przeciwciała – 100% ludzkie czy też chimeryczne), ale od szlaku na który ten lek działa i predyspozycji pacjenta. Należy wobec tego zachować ostrożność przy próbie zastąpienia jednego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> innym, zwłaszcza wówczas gdy pierwsza zastosowana terapia spowodowała działania niepożądane w postaci zmian łuszczykowych. Niemniej jednak, mimo ryzyka, taką zmianę leku należy rozważyć ze względu na możliwość uzyskania dużej poprawy w leczeniu choroby podstawowej. Autorzy powołują się na statystyki mówiące, że ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego jakim jest łuszczycy w terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> wynosi dla wszystkich leczonych chorób 1,5-5%.</p>
<p style="text-align: center;"><b>[318] Imafuku i wsp. 2012</b></p>	<p>Opis przypadku. 37-letnia kobieta od 15-tu lat chorująca na łuszczycę plackowatą wraz z artropatią łuszczycową, dodatkowo ze zdiagnozowaną wcześniej różą na policzku oraz martwiczym zapaleniem powięzi pośladkowej lewej. Pacjentka rozpoczęła terapię biologiczną anti-TNF-<math>\alpha</math> od zastrzyków adalimumabu, które szybko wpłynęły na poprawę przebiegu łuszczycy. Po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia na plecach i ramionach pojawiły się swędzące, czerwone guzki oraz deformacje wszystkich paznokci. Zaobserwowano również bóle palców, nadgarstków, ramion i kolan. Badania krwi wykazały wzrost liczby eozynofili (<math>0,56 \cdot 10^9/l</math>), oraz przeciwciał IgE (662 IU/l), podniesiony poziom czynnika reumatoidalnego (487 IU/l) i obecność przeciwciał anti-CCP (26,9 IU/l). Biopsja skóry wskazała niejednolite, gęste nacieki komórek limfoidalnych. Zdiagnozowano pseudochłoniaka, którego leczono steroidami, oraz zaprzestano terapii adalimumabem. Objawy kliniczne łuszczycy oraz artropatii wzmożły się, wobec tego zastosowano terapię wlewami infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po dwóch wlewach infliksymabu (całkowita dawka 800 mg) nastąpiła znacząca poprawa w przebiegu łuszczycy i artropatii łuszczycowej.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po dwóch tygodniach od drugiego wlewu infliksymabu nastąpił nawrót guzkowatych zmian o wyglądzie klinicznym i cechach histopatologicznych podobnych do zmian po stosowaniu adalimumabu. Po zaprzestaniu terapii infliksymabem zmiany zniknęły po sześciu tygodniach.</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje, że terapia zarówno adalimumabem jak i infliksymabem wpływała pozytywnie na redukcję objawów łuszczycy plackowatej i artropatii łuszczycowej. Zastosowanie inhibitorów TNF $\alpha$ powodowało jednak wystąpienie paradoksalnych działań niepożądanych w postaci pseudochłoniaków w miejscu wcześniejszych zmian łuszczycowych. Mechanizm powstania działań niepożądanych to prawdopodobnie, w efekcie zablokowania TNF $\alpha$ , zaburzenie równowagi cytokin i nadprodukcja IFN- $\alpha$ przez plazmocytoidalne komórki dendrytyczne, u chorych genetycznie predysponowanych.
<b>[319] Perman i wsp. 2011</b>	Opis przypadków pediatrycznych. 7-letnia dziewczynka leczona adalimumabem na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) i zapalenie błony naczyniowej oka, oraz 4 pacjentów w wieku 11-18 lat, ze zdiagnozowanymi nieswoistymi zapaleniami jelit (ang. Inflammatory Bowel Diseases, IBD) leczonych infliksymabem. Jeden z pacjentów poddanych terapii infliksymabem w wywiadzie rodzinnym potwierdził, że obie jego babcie chorowały na łuszczycę. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Wśród wszystkich opisywanych pacjentów, w czasie 2-10 miesięcy od rozpoczęcia terapii biologicznej, zaobserwowano zmiany łuszczycowe. Zmiany stanowiła rumieniowa, łuszcząca się wysypka skóry głowy z miejscowym łysieniem. Podobnie, wszyscy leczeni mieli łagodne zmiany łuszczycowe w innych miejscach, w tym na piętach, twarzy, tułowiu i kończynach. Trzech pacjentów poddano leczeniu antybiotykiem gryzeofulwiną ze względu na podejrzaną grzybicę owłosionej skóry głowy, a czterech z nich pozytywnie zareagowało na miejscowe leczenie łuszczycy kortykosteroidami. Dziewczynka z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, po zaprzestaniu leczenia adalimumabem i nieskutecznym leczeniu zmian łuszczycowych kortykosteroidami i cyklosporyną, została objęta terapią z zastosowaniem abataceptu i po nieznacznej redukcji objawów choroby podstawowej, ale nie łuszczycy, do leczenia dołączono metotreksat w dawce 12,5 mg/tydzień. Trzech pacjentów, leczonych infliksymabem, w różnych odstępach czasu od pojawienia się zmian łuszczycowych wycofywano z terapii, ze względu na pogarszającą się kondycję skóry: 2 pacjentów zaraz po zdiagnozowaniu łuszczycy, oraz pacjent, który wytworzył przeciwciała przeciwko infliksymabowi i został objęty terapią adalimumabem, przy którym nie obserwowano już powstawania zmian łuszczycowych. U jednego pacjenta, u którego kontynuowano podawanie infliksymabu, zmiany łuszczycowe ustąpiły po około 11-tu miesiącach stosowania leczenia miejscowego.
<b>WNIOSKI</b>	Opisane przypadki wskazują, że zmiany łuszczycowe obserwowane są także u dzieci poddawanych terapii przeciwciałami monoklonalnymi anti-TNF- $\alpha$ (adalimumab, infliksymab). U młodych pacjentów leczonych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i nieswoiste zapalenia jelit łuszczycy w efekcie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ pojawia się najintensywniej na skórze głowy, w odróżnieniu od dorosłych, u których analogiczne zmiany koncentrują się głównie na dłoniach i stopach (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp). Przegląd dokumentacji w jednostce leczącej pacjentów wykazał, że zmiany łuszczycowe na skutek terapii anti-TNF- $\alpha$ rozwinęły się u 2 na 291 (0,7%) dzieci chorujących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, oraz u 9 na 122 (7,4%) przypadków z nieswoistymi zapaleniami jelit. Prawdopodobnie takie zdarzenia niepożądane są skutkiem genetycznych predyspozycji, a kontynuacja/przerwanie leczenia anti-TNF- $\alpha$ powinno być rozważane dla każdego pacjenta indywidualnie (biorąc po uwagę rozległość łuszczycy, czy korzyści w redukcji objawów choroby podstawowej), ponieważ zanik zmian skórnych może, ale nie musi wiązać się z wycofaniem leku.
<b>[320] Kase i wsp. 2014</b>	Opis przypadku. 40-letni mężczyzna z 30-letnią historią choroby – łuszczycy zwykłej, nieżonaty, poddany terapii infliksymabem (dawka nieokreślona). <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Stopień nasilenia procesu chorobowego łuszczycy szacowanego za pomocą wskaźnika PASI (ang. Psoriasis Severity Index) obniżył się z 9,4 do 0,3 po 54 tygodniach terapii. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Podczas leczenia pacjent wykazywał niestabilność emocjonalną oraz nadpobudliwość. Testy serologiczne na obecność <i>Treponema pallidum</i> wykazały: test przesiewowy RPR (ang. rapid plasma regain) 14,0 R.U., oraz TPPA - test aglutynacji (ang. <i>T. pallidum</i> particle agglutination assay) 23250 R.U. Obecności przeciwciał anti-HIV I/II nie stwierdzono. Po wykonaniu nakłucia łędźwiowego w płynie mózgowo-rdzeniowym zaobserwowano zwiększoną liczbę komórek 83/mm <sup>3</sup> , zwiększony poziom białka 79 mg/dl, oraz pozytywny wynik testu TPPA (4962 R.U.), oraz RPR (5,8 R.U.). Rezonans magnetyczny wskazał limbiczne zapalenie mózgu, a neuropsychologiczne testy pokazały spadek IQ, zaburzenia pamięci i percepcji wzrokowej. U pacjenta zdiagnozowano uszkodzenie mózgu na skutek kiły układu nerwowego.
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje, że terapia infliksymabem redukuje objawy łuszczycy, równocześnie jednak infliksymab może wpływać na przyspieszenie rozwoju kiły układu nerwowego u osób zarażonych <i>T.</i>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p><i>pallidum</i>. Nie jest jasne czy opisany pacjent został zakażony przed czy podczas terapii, jednak obserwacje wskazują na konieczność wykonania badania serologicznego przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem.</p>
<p>[321] Brunasso i wsp. 2010</p>	<p>Opis przypadku. 40-letnia kobieta chorująca na wrzodziejące zapalenie jelit. Wprowadzono leczenie infliksymabem w schemacie 0, 2, 4 tydzień, a następnie co 8 tygodni w dawce 5mg/kg.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Niewystarczająca odpowiedź na leczenie infliksymabem spowodowała konieczność wykonania całkowitej kolektomii. Powrócono do leczenia infliksymabem w opisanym powyżej schemacie.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pierwszy wlew infliksymabu w nowej serii spowodował u pacjentki pieczenie i ból kostek, kolejny natomiast pojawienie się na kostkach nieregularnych, bolesnych owrzodzeń o sinich obrzeżach. Biopsja zmian potwierdziła zgorzelinowe zapalenie skóry. Na skutek postępującego wzrostu guzków i owrzodzeń, na prośbę pacjentki leczenie infliksymabem przerwano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje, że zastosowana terapia infliksymabem może powodować powstawanie zmian łuszczycowych. Indukcja lub zaostrzenie objawów łuszczycy jest obserwowane także podczas stosowania innych terapii biologicznych, w których mechanizm działania opiera się na blokowaniu TNF-<math>\alpha</math>. Zachowania ostrożności wymaga fakt, że ta sama terapia biologiczna skuteczna w leczeniu objawów choroby autoimmunologicznej u jednego pacjenta, może powodować powstawanie objawów tej choroby u innych leczonych.</p>
<p>[322] Chan i wsp. 2010</p>	<p>Opis przypadku. 68-letni mężczyzna z zapaleniem przełyku w chorobie Leśniowskiego-Crohna, leczony wlewami dożylnymi infliksymabu w dawce 3 mg/kg (całkowita dawka wlewu 210 mg) z równoczesnym stosowaniem pentoprazolu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Podczas drugiego wlewu infliksymabu u pacjenta wystąpiło nagłe obustronne niewyraźne widzenie i zaburzenie pola widzenia. Przeprowadzone badania ostrości wzroku wskazały 20/400 OD i 20/60 OS, testy perymetryczne – obustronne ubytki w polu widzenia, badanie widzenia barwnego tablicami Ishihara – identyfikacja 10/14 OU, kataraktę w prawym oku, oraz obustronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego w badaniu dna oka. Terapię infliksymabem przerwano. Poprawy nie przyniosło podanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/dzień przez 3 dni. Ostrość wzroku pozostała na poziomie 20/400 OD i 20/40 OS, z obustronnym rozjaśnieniem tarczy nerwu wzrokowego (większym w oku prawym). Optyczna tomografia koherencyjna ujawniła przerzedzenie włókien nerwowych siatkówki.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku pokazuje, że podczas terapii infliksymabem może dojść do przedniej neuropatii nerwu wzrokowego. W przypadku infliksymabu tak jak i innych leków z grupy inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> podczas stosowania konieczna jest ostrożność związana z możliwością uszkodzenia wzroku.</p>
<p>[323] Garcia Aparicio i wsp. 2007</p>	<p>Opis przypadku. 48-letni mężczyzna z 20-letnią historią choroby - zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (postać osiowa), z negatywnymi wynikami testów HCV i HBV, dwóch prób tuberkulinowych, oraz prawidłowym obrazie radiologicznym klatki piersiowej.</p> <p>Przy wskaźnikach aktywności i funkcjonalnym ZZSK – BASDAI i BASFI odpowiednio na poziomie 6 i 7, wskaźnikami stanu zapalnego OB 42 mm/1 godz. i CRP 60.8 mg/l w badaniach krwi, oraz markerów uszkodzenia wątroby na poziomie AST 30 mU/ml, ALT 32 mU/ml i GGT 32 mU/ml, pacjent rozpoczął terapię infliksymabem.</p> <p>Schemat zastosowanego leczenia to wlewy dożylnie w 0, 2 i 6 tygodniu terapii, a następnie w 8-tygodniowych odstępach czasu w dawce 5 mg infliksymabu/kg masy ciała. Przed zastosowaniem infliksymabu pacjent przyjmował tylko flogoprofen w dawce 150 mg/dzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po pierwszym wlewie infliksymabu u pacjenta objawy kliniczne choroby zmniejszyły się, a wskaźniki BASDAI i BASFI obniżyły się odpowiednio do 4,2 i 6. Obserwowano poprawę w ocenie markerów stanu zapalnego OB 5 mm/1 godz. Oraz CRP 6,1 mg/l. Pozytywna odpowiedź na leczenie utrzymywała się również po drugim podaniu infliksymabu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po podaniu drugiego wlewu infliksymabu w surowicy pacjenta zaobserwowano niewielki wzrost aktywności transaminaz AST (45 mU/ml) i ALT (60 mU/ml). W konsekwencji zaprzestano podawania flogoprofenu. Trzeci wlew infliksymabu skutkował dalszym wzrostem markerów uszkodzenia wątroby do poziomu: AST 188 mU/ml, ALT 382 mU/ml, GGT 88 mU/ml, fosfataza alkaliczna 166 mU/ml. Przed piątym wlewem terapię infliksymabem zakończono ze względu na ciężkie uszkodzenie wątroby u pacjenta (AST 327 mU/ml, ALT 656 mU/ml, GGT 140 mU/ml, fosfataza alkaliczna 227 mU/ml).</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Cztery tygodnie po zaprzestaniu terapii markery uszkodzenia wątroby obniżyły się, a po 10 tygodniach nie wskazywały już odchyłań od normy, jednak równocześnie nastąpił nawrót objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności podczas terapii infliksymabem ze względu na możliwość wystąpienia dysfunkcji wątroby (hepatotoksyczność). Mimo redukcji objawów klinicznych choroby oraz wskaźników stanu zapalnego, ponad dziesięciokrotny wzrost aktywności transaminaz spowodował konieczność zakończenia terapii u pacjenta.
<b>[324] Abreu i wsp. 2013</b>	Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> <b>Przypadek 1.</b> 51 kobieta z 4-letnią historią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. 3 tygodnie po drugim wlewie infliksymabu zgłosiła się na pogotowie z bólem brzucha, nudnościami i gorączką. Skarżyła się również na ból około odbytnicy i krwawą biegunkę. Później, w szpitalu, u kobiety wystąpiło lekkie otępienie i ból głowy. Stwierdzono ropne zapalenie opon mózgowych. Leczenie infliksymabem nie zostało przywrócone. <b>Przypadek 2.</b> Przypadek 69-letniego mężczyzny. Ponad 2 tygodnie po drugiej infuzji infliksymabu mężczyzna trafił do szpitala z otępieniem oraz objawami nietrzymania moczu i kału. Stwierdzono zapalenie zatok przednich i szczękowych oraz wysoką liczbę białych krwinek i poziom CRP. Po dalszych badaniach wykryto <i>L. monocytogenes</i> . Terapii infliksymabem nie przywrócono.
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem może prowadzić do zakażeń.
<b>[325] Criscuoli i wsp. 2009</b>	Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadków 3 pacjentów, u których w wyniku leczenia infliksymabem, poza remisją choroby, nastąpiła również remisja cytomegalowirusa.
<b>WNIOSKI</b>	-
<b>[326] Duca i wsp. 2013</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku 68-letniego mężczyzny, u którego po niepowodzeniu innych terapii wprowadzono leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg. Po dwóch latach leczenie u pacjenta nie wystąpiły żadne działania niepożądane.
<b>WNIOSKI</b>	-
<b>[327] Eshuis i wsp. 2010</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku 43-letniego mężczyzny, u którego 4 tygodnie po 4 infuzji infliksymabu wystąpiły myśli samobójcze, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe i uczucie niedomiaru. Zdiagnozowano zaburzenia depresyjne, a kilka dni później pacjenta znaleziono w łożysku z ranami kłutymi brzucha i szyi. Leczenie infliksymabem wstrzymano.
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie infliksymabem może prowadzić do zaburzeń psychicznych.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[328]Estrada i wsp. 2009</p>	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      Opis przypadku 49-letniego mężczyzny, który tydzień po drugiej infuzji infliksymabu zgłosił się do szpitala z gorączką powyżej 39°C, zmęczeniem i bólem głowy. W wyniku badań stwierdzono obecność <i>Pneumocystis jiroveci</i>.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>W wyniku terapii infliksymabem może dojść do zakażenia.</p>
<p>[329]Gamarra i wsp. 2006</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>  <b>Przypadek 1.</b>                      22-letnia kobieta, która 9 dni po 4 dawce infliksymabu trafiła do szpitala z wysoką gorączką, dreszczami, złym samopoczuciem, silnymi bólami stawów i kości, wysypką skórą i krwiomoczem. Objawy trwały kilka dni, ale po antybiotykach zaczęły powoli zanikać.  <b>Przypadek 2.</b>                      55-letnia kobieta, która przyjęła 3 dawki infliksymabu, a następnie po 9 miesiącach przerwy dawkę powtórzono. Tydzień później zgłosiła się do szpitala z silnym bólem klatki piersiowej, wysoką gorączką, nudnościami, wymiotami, dusznościami, bólem stawów i drętwieniem kończyn. Wystąpiła również tachykardia, obrzęk twarzy i dłoni o raz wysypka ze świądem skóry. Otrzymała leki przeciwhistaminowe i korytkosteroidy pozajelitowe, co doprowadziło do poprawy w ciągu kilku godzin, oraz całkowitym wyleczeniu po 3 dniach.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>W wyniku terapii infliksymabem może dojść do zakażenia.</p>
<p>[330]Grosen i wsp. 2013</p>	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA.</b>                      Opis przypadku 26-letniej kobiety w ciąży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczzonej infliksymabem. Po infuzji leku wystąpiła nieswędząca wysypka na dłoniach. Nie było żadnych innych działań niepożądanych, dlatego pacjentka została wypisana ze szpitala. 10 dni później u pacjentki pojawiła się gorączka, silne bóle mięśni i stawów, wysypka i podwyższone CRP. Następnego dnia doszło do przedwczesnego porodu.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab może powodować zakażenia i poród przedwczesny u kobiet w ciąży.</p>
<p>[331]Giuddin i wsp. 2014 [ABSTRAKT]</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      Opis przypadków 4 kobiet, które podczas ciąży przyjmowały infliksymab. Dzieci urodziły się z ciężką neutropenią, która następnie przekształciła się w zakażenie skóry.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Stosowanie infliksymabu u kobiet w ciąży może wywołać wystąpienie neutropenii u noworodków.</p>
<p>[332]Hejazi i wsp. 2008</p>	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      Opis przypadku 44-letniego mężczyzny, który 6 tygodni po 6 wlewie infliksymabu zgłosił się do szpitala z nagłym spadkiem ostrości wzroku w lewym oku. Stwierdzono wydłużenie latencji</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	przewodzenia. Miesiąc później, po zastosowaniu terapii metyloprednizolonem, pacjent odzyskał ostrość wzroku w lewym oku.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może przyczynić się do pogorszenia wzroku.
<b>[333]Heraganha lly i wsp. 2009</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 76-letni mężczyzna, u którego po pierwszej infuzji infliksymabu rozwinęła się ciężka duszność z hipoksemią i niewydolnością oddechową. Leczenie antybiotykami nie skutkowało. Zdiagnozowano śródmiąższowe zapalenia płuc z zwłóknieniem.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może powodować zapalenie płuc.
<b>[334]Horai i wsp. 2013</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 22-letnia kobieta ze zdiagnozowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Przyjmowała infliksymab w dawce 5 mg/kg. W 14 dniu leczenia odnotowano u pacjentki podwyższony poziom CRP. Dwa miesiące później, poziom CRP wzrósł do 9,12 mg/dl, a pacjentka zaczęła skarżyć się na ból w prawej, przedniej części szyi. Zdiagnozowano chorobę Takayasua, tydzień po rozpoczęciu stosowania perdnisolonu poziom CRP znacznie spadł.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może spowodować choroby układu krążenia.
<b>[335]Ismail i wsp. 2011</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 51-letni mężczyzna, u którego po 6 tygodniach leczenia infliksymabem wystąpiły odbarwienia skórne obejmujące czoło, policzki i brodę. Zdiagnozowano bielactwo i terapię infliksymabem przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do bielactwa.
<b>[336]Kedrin i wsp. 2014</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku 72-letniej kobiety z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, która po pierwszej infuzji infliksymabu zgłosiła się z wysypką rumieniową na dłoniach. W wyniku badań wykryto bakterię z rodzaju <i>Mycobacterium</i> oraz <i>Klebsiella Pneumonia</i> . Po 38 dniach wykryto również bakterię <i>M. chelonae</i> .
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może prowadzić do zakażenia.
<b>[337]Kinnunen i wsp. 2012</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 46-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. 7 tygodni po drugiej infuzji infliksymabu pacjent poczuł się źle i wykazano podwyższony poziom aminotransferazy w osoczu. Skierowano pacjenta na przeszczep wątroby. W badaniu wykonanym przed przeszczepem wykazano uszkodzenie i zmniejszenie objętości wątroby. Biopsja wykazała martwicę, która obejmowała 80% tkanki organu.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie infliksymabem może doprowadzić do uszkodzenia wątroby.
[338]Kosmidou i wsp. 2009	Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 61-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Po pierwszym wlewie infliksymabu w dawce 5 mg/kg masy ciała pacjent miał łagodne nudności i ból głowy. Druga infuzja leku przeszła bez wystąpienia działań niepożądanych. Po trzeciej infuzji pacjent skarżył się na trwałe zaczerwienienie twarzy i pieczenie skóry. Badanie wykazało rumień oraz rozpowiększone małe grudki na twarzy i szyi. Po czwartej infuzji infliksymabu objawy zaostrzyły się. Stwierdzono wystąpienie trądziku różowatego. Leczenia nie przzerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może skutkować wystąpieniem trądziku różowatego.
[339]Law i wsp. 2009	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 29-letni mężczyzna, u którego zdiagnozowano umiarkowaną postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. 5 dni po pierwszej infuzji infliksymabu pacjent zgłosił się do szpitala z krwawieniem z odbytnicy. Zdiagnozowano wrzody odbytnicy.
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie infliksymabem może doprowadzić do wrzodów odbytnicy.
[340]MacInnena i wsp. 2011	Brak abstraktu i pełnego tekstu.
[341]Mattox i wsp. 2013 [ABSTRAKT]	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku mężczyzny, u którego przez długotrwałe stosowanie infliksymabu (26 miesięcy) wystąpiło bielactwo. Terapię infliksymabem przzerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Długotrwałe stosowanie infliksymabu może doprowadzić do wystąpienia bielactwa.
[342]McCann i wsp. 2013	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 69-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Zastosowano infliksymab, jednak po pierwszej infuzji terapia została przerwana z powodu braku skuteczności. 8 tygodni później pacjent zgłosił się do szpitala z złym samopoczuciem, zmęczeniem, nocnymi potami i suchym kaszlem, które trwają od 7 dni. U pacjenta wykryto bakterię <i>B. dermatitidis</i> . 6 miesięcy później pacjent zmarł na zawał mięśnia sercowego.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może powodować wystąpienie zakażeń.
[343]Rowe i wsp. 2013	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 1.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>40-letnia kobieta, u której 4 miesiące po rozpoczęciu terapii infliksymabem wystąpiła żółtaczka, zmęczenie i encefalopatia. Biopsja wykazała rozproszenie mięszu z rozległymi obszarami martwicy. Stan pacjentki szybko uległ pogorszeniu i nastąpiła silna niewydolność wątroby, co doprowadziło do przeszczepu.</p> <p><b>Przypadek 2.</b></p> <p>51-letnia kobieta z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. 5 miesięcy po rozpoczęciu terapii infliksymabem pacjentka zgłosiła się do szpitala z zmęczeniem, utratą apetytu i dusznościami. Stwierdzono u niej encefalopatię niewydolność oddechową. Przeprowadzono przeszczep wątroby.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do uszkodzenia wątroby.
[344]Sciaudone i wsp. 2011	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 19-letniej kobiety z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Po pierwszym wlewie infliksymabu u kobiety wystąpiła opryszczka. Po trzeciej infuzji leku kobieta zgłosiła wysypkę na dłoniach, stopach i twarzy. W wyniku badań wykryto wirus herpes simplex.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do infekcji.
[345]Sen i wsp. 2012 [ABSTRAKT]	<p>Opis przypadku</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku, w którym infliksymab spowodował śródmiąższowe zapalenie płuc. Zaprzestanie stosowania infliksymabu spowodowało całkowite ustąpienie objawów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	-
[346]Stein i wsp. 2013	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>61-letni mężczyzna z 13-letnią historią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Stosowano u niego leczenie za pomocą azatiopryny i infliksymabu w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po roku terapii pacjent zgłosił się z utratą masy ciała i wodnistą biegunką. Rozpoznano wirus cytomegalii.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do infekcji.
[347]Tissot i wsp. 2006	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>31-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wprowadzono terapię perdnizolonem i infliksymabem. Po drugiej infuzji infliksymabu wystąpiła ostra reakcja podczas wlewu (złe samopoczucie, wysypka, duszność). 2 tygodnie później pacjent zaczął skarżyć się na ból głowy i gorączkę. Później wystąpiła również sztywność karku. Badanie neurologiczne wykazało dwustronny objaw Babińskiego. Terapii infliksymabem nie przywrócono.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może powodować poważne działania niepożądane.
[348]Van i wsp. 2010	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 20-letniego mężczyzny z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Po pewnym czasie leczenia infliksymabem u mężczyzny zdiagnozowano aktywne zapalenie jelita grubego. W wyniku biopsji rozpoznano chłoniaka. Leczenie infliksymabem zatrzymano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab może przyczynić się do wystąpienia nowotworów.
[349]Veerappan i wsp. 2008	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>67-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Dwa tygodnie po 6 infuzji infliksymabu u pacjenta wystąpiło ostrze zaburzenie widzenia. Pacjent opisał to jako brak obrazu prawej dolnej powierzchni. Okulista zdiagnozował zakrzepicy żyły siatkówki w prawym oku. Mężczyzna miał historię miażdżycy, dlatego nie można jednoznacznie stwierdzić, że zakrzepica była skutkiem stosowania infliksymabu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić negatywny wpływ działania infliksymabu.
[350]Veerappan i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 66-letniego mężczyzny z zdiagnozowanym lewostronnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Po 4 dawce infliksymabu u pacjenta wystąpiła postępująca duszność po wysiłku. Zdiagnozowano zapalenie pęcherzyków płucnych. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może powodować zapalenie pęcherzyków płucnych.
[351]Wong i wsp. 2011	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>27-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Trzy miesiące po pierwszej dawce infliksymabu u pacjenta wystąpił prawostronny obrzęk i tkliwość jąder. Wystąpiła również namacalna twarda masa trzy razy normalnej wielkości. Zdiagnozowano zapalenie najądrzy. Antybiotyki złagodziły objawy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może spowodować wystąpienie zapalenia najądrzy.
[352]Yadav i wsp. 2013	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>40-letni mężczyzna, u którego po 4 latach terapii infliksymabem wykryto szpiczaka.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może powodować wystąpienie nowotworu.
[353]Yeung i wsp. 2014	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>42-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pierwszy raz stosował infliksymab bez działań niepożądanych. Z powodu braku remisji infliksymab wycofano i przeprowadzono</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	kołektomię. Później, po nawrocie choroby wznowiono terapię infliksymabem. Dwa miesiące później u pacjenta wystąpiły krwawe ruchy jelit. Wyniki badań wskazały na obrzęk błony śluzowej i rumień w obrębie jelita krętego. Terapię infliksymabem przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych.
<b>[354] Sriram i wsp. 2004</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Opisana razem z profilem bezpieczeństwa. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 48-letnia kobieta z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie reagowała na leczenie hydrokortyzonem i antybiotykami. Podano jej infliksymab w dawce 5 mg/kg. Po 3 dniach od infuzji minęły bóle brzucha. Po 2 tygodniach przeszła w fazę remisji choroby. 6 miesięcy po infuzji infliksymabu nie pojawiły się żadne działania niepożądane, a choroba nadal pozostawała w fazie remisji.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów.
<b>[355] Lam i wsp. 2003 [ABSTRAKT]</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> 24-letnia kobieta z 14-letnią historią lewostronnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Nie reagowała na leczenie kortykosteroidami. Przyjęła dwie dawki infliksymabu (5 mg/kg) w tygodniach 0. i 2. Odpowiedź na leczenie nie była trwała i pacjentka musiała przejść przez kołektomię 4 tygodnie później. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie analizowano.
<b>WNIOSKI</b>	
<b>[356] Ierardi i wsp. 2006</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 28-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. 9 dni po pierwszej infuzji infliksymabu u pacjenta pojawiła się żółtaczka oraz stwierdzono podwyższone transaminazy wątrobowe. Pacjent przerwał terapię infliksymabem.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do niewydolności wątroby.
<b>[357] Zeitz i wsp. 2010</b>	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 34-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i HIV. 8 tygodni po pierwszej infuzji infliksymabu stwierdzono wystąpienie zapalenia płuc, a następnie gruźlicy. Terapię przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może powodować wystąpienie infekcji bakteryjnych.
<b>[358] Temme i wsp. 2010</b>	Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Pacjent 1. 52-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W marcu 2007 roku, po niepowodzeniu innego leczenia, rozpoczął terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0., 2., 4. a następnie co 8 tygodni. Częstotliwość stolca spadła do jednego dziennie, bez biegunki. Wykonano również kontrolną kolonoskopię po 7 i 19 miesiącach i stwierdzono remisję choroby. Pacjent 2. 34-letnia kobieta z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W listopadzie 2007 roku, po niepowodzeniu innych terapii, rozpoczęto leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0., 2.,

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	4. i następnie co 8 tygodni. U pacjenta zmniejszyła się częstotliwość nocnych stolców. Po kontroli w 9 i 17 miesiącu stwierdzono remisję choroby. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie analizowano.
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem jest terapią skuteczną.

**Tabela 87. Charakterystyka badań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa**

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną</b>	
<b>[359] Garcia-Doval i wsp. 2012</b>	Opracowanie wtórne prezentuje dane na temat występowania poważnych działań niepożądanych podczas leczenia łuszczycy lekami biologicznymi i za pomocą standardowych terapii (niebiologicznych) u pacjentów niezakwalifikowanych do badań RCT. W sumie wystąpiło 59 poważnych działań niepożądanych. Nie ma jednak istotnych statystycznie wyników porównujących wystąpienie działań niepożądanych w grupie osób, u których stosowana była terapia biologiczna a grupą, w której stosowane było leczenie standardowe.
<b>WNIOSKI</b>	Brak wystarczających wyników, by stwierdzić częstość występowania działań niepożądanych.
<b>[360] Weber 2004</b>	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie działań niepożądanych w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego. Jedno z badań wykazało częstsze występowanie przeciwciał przeciwjądrowych w przypadku stosowania infliksymabu z metotreksatem (53-68%) w porównaniu do samego metotreksatu (26%), oraz przeciwciał anty-dsDNA (7-10%, w grupie metotreksatu - 0). W opracowaniu wykazano również występowanie przeciwciał anty-infliksymab w wyniku zastosowania tej terapii. Leczenie infliksymabem wiąże się również z możliwością wystąpienia ostrych, łagodnych oraz ciężkich działań niepożądanych.
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie infliksymabem wiąże się z możliwością wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
<b>[362] Winthrop i wsp. 2005</b>	Opracowanie wtórne prezentuje dane dotyczące wystąpienia związku pomiędzy leczeniem inhibitorami TNF- $\alpha$ a gruźlicą. W bazie <i>MedWatch</i> zostało opisanych 70 przypadków gruźlicy spowodowanych leczeniem infliksymabem. Około połowa tych przypadków charakteryzuje się gruźlicą zapłucną, która wystąpiła po 3 wlewie leku. W badaniu ATTRACT, w którym wzięło udział 924 pacjentów, w grupie przyjmującej infliksymab wystąpiło 8 przypadków gruźlicy (w grupie przyjmującej placebo nie było takiego przypadku). W innym badaniu (START) w grupie przyjmującej infliksymab wystąpiło 6 przypadków gruźlicy.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia gruźlicy.
<b>[363] Grinblat i wsp. 2008</b>	Opracowanie wtórne prezentuje opis dwóch przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wpływu terapii biologicznej na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów oraz chorobę Crohna. <b>Opis przypadków.</b> Przypadek 1. 37-letnia kobieta z 20-letnią historią reumatoidalnego zapalenia stawów. Po 7 wlewie infliksymabu wystąpiły u niej zmiany łuszczycowe na ramionach, nogach i głowie. Terapię przerwano i zastosowano miejscowe leczenie kortykosteroidami. Po 3 tygodniach zmiany zniknęły, jednak pojawiły się ponownie po 2 miesiącach, kiedy terapia infliksymabem została wznowiona. Przypadek 2. 61-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Po 7 wlewie infliksymabu wystąpiły u niej zmiany łuszczycowe, które z powodzeniem leczone były za pomocą miejscowo stosowanych kortykosteroidów.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>Przegląd.</b></p> <p>Przegląd stanowi 50 opisów przypadków, w których leczenie biologiczne spowodowało wystąpienie zmian łuszczycowych u pacjentów. Najwięcej przypadków dotyczyło wystąpienia łuszczycy plackowatej (29 pacjentów), a następnie łuszczycy krostkowej (26 pacjentów). U kilku pacjentów zaobserwowano więcej niż jeden rodzaj łuszczycy. 66% przypadków stanowiły osoby leczone infliksymabem. U wszystkich pacjentów zmiany zniknęły po przerwaniu terapii.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Zmiany łuszczycowe są częstym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ .
<b>[364] Roux i wsp. 2007</b>	Opracowanie wtórne zawiera opis przypadków 3 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów, które zaszły w ciążę. Dwie z nich były leczone za pomocą infliksymabu. U obu kobiet leczenie infliksymabem zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji alergicznej i zastąpione etanerceptem.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab może powodować reakcje alergiczne.
<b>[365] Collamer i wsp. 2008</b>	Opracowanie wtórne przedstawia wyniki dotyczące wpływu terapii blokerami TNF- $\alpha$ na reumatoidalne zapalenie stawów, seronegatywne zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Spośród 104 pacjentów 55 było leczonych infliksymabem, 30 – etanerceptem i 19 – adalimumabem. U 52% chorych, po terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ , wystąpiła łuszczycza krostkowa, a u 49% pacjentów łuszczycza plackowata zlokalizowana w nietypowych obszarach ciała (okolice pachwin bądź narządów rozrodczych).
<b>WNIOSKI</b>	Zastosowanie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ w innych jednostkach chorobowych może spowodować wystąpienie łuszczycy.
<b>[366] Brunasso i wsp. 2011</b>	Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące wpływu leczenia za pomocą inhibitorów TNF- $\alpha$ (infliksymab, etanercept oraz adalimumab) na choroby takie jak: łuszczycza, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna oraz inne choroby zapalne. W przeglądzie wzięto pod uwagę 153 pacjentów (każdy z nich miał odnotowane zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C - WZWC), z czego 110 chorych było leczonych etanerceptem, 34 – infliksymabem i 9 – adalimumabem. Wśród pacjentów z łuszczycą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów, tylko jedna osoba leczona była infliksymabem. Wiremia wirusa WZWC i poziom transaminaz były stabilne. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów terapia infliksymabem stosowana była u 24 osób. Podwyższony poziom wiremii wirusa WZWC oraz transaminaz wystąpił u 4 osób. W pozostałych chorobach zapalnych, u dwóch pacjentów leczonych infliksymabem zaobserwowano podwyższony poziom transaminaz, u 4 osób zmniejszenie poziomu wiremii wirusa WZWC, a 3 pacjentów zmarło (1 z powodu rozsianej aspergilozy, 2 z powodu ciężkiego zapalenia naczyń).
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie infliksymabem w warunkach zakażenia wirusem WZWC było dość dobrze tolerowane przez pacjentów, jednak może ono powodować podwyższenie poziomu wiremii WZWC oraz poziomu transaminaz.
<b>[367] Dendai i wsp. 2012</b>	Opracowanie wtórne prezentuje wyniki dotyczące wystąpienia łuszczycy w następstwie leczenia infliksymabem u pacjentów z zapalnymi schorzeniami jelit. W przeglądzie uwzględniono opisy 69 przypadków przedstawionych w 34 publikacjach. Wyniki wskazują, iż najczęściej (u 89,86% badanych) łuszczycza, jako działanie niepożądane stosowania infliksymabu, występowała wśród osób cierpiących na chorobę Crohna. Średni czas wystąpienia łuszczycy od pierwszego wlewu leku wynosił 14 miesięcy. Najczęściej występowała łuszczycza plackowata (u 40,58% badanych), następnie łuszczycza typu pęcherzykowego (u 8,70%). Po włączeniu dodatkowego leczenia kortykosteroidami lub zawieszeniu terapii infliksymabem u 86,66% badanych nastąpiła całkowita remisja łuszczycy.
<b>WNIOSKI</b>	Zmiany łuszczycowe są częstym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania terapii infliksymabem.
<b>[368] Dendai i wsp. 2013</b>	Opracowanie wtórne przedstawia wpływ leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ na zapalne choroby jelit. Do przeglądu zakwalifikowano 47 badań (222 pacjentów). U 78,38% pacjentów zdiagnozowano chorobę Crohna. Po leczeniu inhibitorami TNF- $\alpha$ u pacjentów wystąpiły zmiany łuszczycowe. U 69,37% chorych zmiany łuszczycowe spowodowała terapia infliksymabem. Remisja choroby przez leczenie

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	zachowawcze (w przypadku gdy terapii lekami biologicznymi nie przerwano) nastąpiła u 63,96% pacjentów.
<b>WNIOSKI</b>	Łuszczyca jest częstym działaniem niepożądanym wywołanym w skutek leczenia biologicznego. Można jej jednak zapobiec poprzez równoczesne stosowanie leczenia zapobiegawczego.
<b>[369] Garcés i wsp. 2013</b>	Opracowanie wtórne przedstawia wpływ występowania przeciwciał anty-lekowych na leczenie biologiczne w przypadku łuszczycy, spondyloartretyzmu, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zapalnych chorób jelit. Wyniki wskazują na to, że występowanie przeciwciał anty-lekowych zmniejsza skuteczność leczenia infliksymabem i adalimumabem o 68% (RR=0,32; 95%CI: 0,22-0,48). Jednoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny zmniejsza częstość występowania przeciwciał anty-lekowych o 47% (RR=0,53; 95%CI: 0,42-0,67). Wyniki wskazują również na duże znaczenie wielkości początkowej dawki na wystąpienie przeciwciał anty-lekowych. Pacjenci, którzy przyjmowali wyższe dawki leku na początku terapii charakteryzowali się większą częstością występowania przeciwciał.
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie przeciwciał anty-lekowych zmniejsza skuteczność leczenia, jednak równoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny powoduje zmniejszenie występowania tych przeciwciał.
<b>[370] Maneiro i wsp. 2013</b>	Opracowanie wtórne przedstawia dane na temat wpływu występowania przeciwciał przeciwko czynnikom biologicznym (osoby seropoztywne) na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia immunologicznych chorób zapalnych. W wyniku przeglądu stwierdzono, że u osób seropozytywnych leczonych infliksymabem skuteczność leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów jest dużo mniejsza niż u osób seronegatywnych (OR=0,03; 95%CI: 0,01-0,21). Wykazano również, że poziom przeciwciał w surowicy krwi jest dużo wyższy u osób, u których stosowane jest jedynie leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ .
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie przeciwciał przeciwko czynnikom biologicznym zmniejsza skuteczność leczenia immunologicznych chorób zapalnych. Stwierdza się również wyższe stężenia tych przeciwciał u osób, u których stosowana jest wyłącznie terapia inhibitorami TNF- $\alpha$ .
<b>[371] Dao i wsp. 2012 (abstrakt)</b>	Przegląd systematyczny opracowany w celu oceny wpływu leków biologicznych (adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu) na częstość występowania infekcji (np. przeziębienia, grypy, zakażenia dróg moczowych).
<b>WNIOSKI</b>	Opracowanie dostępne było jedynie w postaci abstraktu dlatego wyciągnięcie wniosków było niemożliwe ze względu na ograniczoną ilość informacji.
<b>[372] Singh i wsp. 2011</b>	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie działań niepożądanych w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego. Występowanie działań niepożądanych w przypadku stosowania infliksymabu jest istotnie wyższe w porównaniu do interwencji kontrolnej (OR=1,55; 95%CI: 1,01-2,35). Stosowanie infliksymabu wiązało się z istotnie większą ilością przerwanych terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=2,34; 95%CI: 1,40-4,14), a także w porównaniu do abataceptu (OR=1,92; 95%CI=1,01-3,71), etanerceptu (OR=1,72; 95%CI=1,02-2,91) oraz adalimumabu (OR=2,00; 95%CI=1,17-3,49).
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu wiąże się z częstym występowaniem działań niepożądanych. Terapia infliksymabem jest przerywana częściej niż inne leczenie biologiczne.
<b>[373] Kilic i wsp. 2013</b>	Opracowanie wtórne prezentuje dane na temat występowania działań niepożądanych u 53 osób z chorobami reumatycznymi, które były leczone inhibitorami TNF- $\alpha$ . Średni czas wystąpienia działań niepożądanych (od rozpoczęcia leczenia) wynosił 8,8 $\pm$ 9,2 miesiące. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była gruźlica (14 pacjentów, z czego 5 osób leczonych było infliksymabem, 2 etanerceptem, 1 adalimumabem, a u 6 osób nie było sprecyzowanej dokładnej substancji). Spośród 14 osób: 12 miało gruźlicę płuc, a 2 formę utajoną choroby. Drugim najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zmiany łuszczykowe, które wystąpiły u 8 chorych (z czego 5 pacjentów leczonych było infliksymabem). Wystąpiły również 3 przypadki chłoniaka, w tym 1 osoba poddana była terapii infliksymabem. Terapia została przerwana u 41 pacjentów.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Pacjenci, u których stosowana jest terapia inhibitorami TNF- $\alpha$ , narażeni są na częste występowanie działań niepożądanych, przede wszystkim na infekcje, gruźlicę czy zmiany łuszczycowe skóry.
<b>[374] Toussi i wsp. 2013</b>	Opracowanie wtórne przedstawia dane na temat występowania zakażeń u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u dorosłych z chorobami zapalnymi jelit, u których stosowana jest terapia inhibitorami TNF- $\alpha$ . W przypadku dzieci i młodzieży, najczęściej występowały łagodne infekcje (8-97%), przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych. Ciężkie infekcje występowały rzadko (0-9%), najczęściej ciężkie zapalenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenia układu mięśniowo-szkieletowego. Stwierdzono również 5 przypadków występowania bakterii <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . W przypadku dorosłych pacjentów częstość występowania łagodnych infekcji wynosiła 3-77%, natomiast ciężkich infekcji – od 2,2% do 5%. Stwierdzono również dwa przypadki wystąpienia bakterii <i>Listeria monocytogenes</i> oraz jeden przypadek <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów leczonych infliksymabem.
<b>WNIOSKI</b>	Najczęściej występującymi zakażeniami spowodowanymi stosowaniem terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ były zakażenia o lekkim przebiegu.
<b>[375] Birnbaum i wsp. 2014</b>	Opracowanie wtórne prezentuje opis trzech przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczące wpływu terapii infliksymabem na reumatoidalne zapalenie stawów. <b>Opis przypadków.</b> Przypadek 1. 32-letnia kobieta ze zdiagnozowanym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Rozpoczęto terapię etanerceptem, jednak z powodu braku skuteczności została ona przerwana i zastąpiona infliksymabem. Lek podawano w dawce 3 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6, a następnie zwiększono dawkę do 5 mg/kg masy ciała i podawano co 6 tygodni. Po szóstej infuzji infliksymabu u pacjentki pojawił się piekący ból stóp (bez bólu i obrzęku stawów). Leczenie infliksymabem przerwano, jednak po 8 tygodniach intensywność bólu nie zmalała. Badania wykazały możliwość wystąpienia neuropatii u leczonych. Przypadek 2. 73-letnia kobieta, która choruje na reumatoidalne zapalenie stawów. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 3 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6, a następnie zwiększoną dawkę do 6 mg/kg masy ciała co 6 tygodni. Po piątej infuzji leku u pacjentki pojawił się piekący ból twarzy i ramion. Badania wykazały neuropatię włókien cienkich. Przypadek 3. 55-letnia kobieta, która cierpi na reumatoidalne zapalenie stawów. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała co 6 tygodni. Po 5 latach leczenia u pacjentki pojawił się piekący ból twarzy, tułowia i stóp. Badania wykazały neuropatię włókien cienkich. <b>Przegląd.</b> Przegląd obejmuje 88 pacjentów, u których w skutek terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ wystąpiła neuropatia. Występowały przede wszystkim wieloogniskowe bądź jednoogniskowe neuropatie (21 osób), neuropatie czuciowe (8 osób), neuropatie włókien cienkich (3 osoby), poliradikulopatia sensoryczna (1 osoba), mononeuropatia sensoryczna (1 osoba), polineuropatia sensoryczna (1 osoba).
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie za pomocą inhibitorów TNF- $\alpha$ może doprowadzić do wystąpienia neuropatii. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leczenia.
<b>[376] Cantini i wsp. 2014</b>	Opracowanie wtórne prezentuje wyniki dotyczące wpływu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ na przebieg: zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów. W przeglądzie badano wpływ tego leczenia na reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B. Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B nastąpiła u 4,2% (95% CI: 1,4-8,2) wszystkich pacjentów leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ . W przypadku jawnej i przewlekłej postaci wirusowego zapalenia wątroby typu B reaktywacja nastąpiła u 15,4% (95% CI: 1,2-41,2) chorych, natomiast w przypadku utajonej postaci wirusowego zapalenia wątroby typu B reaktywacja nastąpiła u 3% (95% CI: 0,6-7,2) chorych.
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie za pomocą inhibitorów TNF- $\alpha$ chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B może prowadzić do reaktywacji wirusa.
<b>[377] Emi i wsp.</b>	Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące występowania przeciwciał anti-infliksymab w następstwie terapii biologicznej stosowanej w leczeniu różnych chorób. Wyniki wskazują na to, iż u

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>2010</b>	pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w wyniku terapii infliksymabem, przeciwciała pojawiły się u 12-44% badanych. W przypadku leczenia zeszywniającego zapalenia stawów, przeciwciała pojawiły się u 6-61% badanych. W leczeniu choroby Crohna przeciwciała pojawiły się u 45% badanych w ciągu 4 tygodni po pierwszym wlewie leku. Stwierdzono również, że równoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny powoduje zmniejszenie częstości występowania przeciwciał anti-infliksymab.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ może spowodować wystąpienie w surowicy krwi przeciwciał przeciwko tym lekom. Pojawienie się tych przeciwciał powoduje zmniejszenie skuteczności klinicznej terapii. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leczenia.
<b>[378] Patel i wsp. 2009</b>	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie związku pomiędzy stosowaniem leczenia biologicznego, a ryzykiem wystąpienia nowotworu. Badania wykazały, że inhibitory TNF- $\alpha$ zaburzają wrodzoną odpowiedź immunologiczną organizmu skierowaną przeciwko komórkom rakowym. W jednym z badań, iloraz szans wystąpienia nowotworu w przypadku stosowania infliksymabu wynosił 3,3. W opracowaniu przedstawione zostały również opisy przypadków osób, u których stosowanie infliksymabu doprowadziło do wystąpienia chłoniaka.
<b>WNIOSKI</b>	Autorzy zaznaczają, iż wpływ stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ na wystąpienie nowotworów do tej pory jest słabo zbadany i niepewny.
<b>[379] Fiorino i wsp. 2009</b>	W opracowaniu wtórnym przedstawiono wyniki badań dotyczące wystąpienia łuszczycy u pacjentów leczonych lekami biologicznymi (inhibitorami TNF) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. W zestawieniu zebrano 18 przypadków łuszczycy indukowanej terapią anti-TNF, przy czym 17 z nich dotyczyło terapii infliksymabem, natomiast 1 związany był z leczeniem adalimumabem. Wykazano, że wystąpienie objawów łuszczycy najczęściej odnotowywano pomiędzy podaniem 3 i 4 dawki infliksymabu. W 16 przypadkach przerwanie terapii infliksymabem spowodowało regresję łuszczycy. U 6 pacjentów po ustąpieniu zmian łuszczycowych ponownie rozpoczęto podawanie infliksymabu, jednak u żadnego z nich objawy łuszczycy nie wystąpiły ponownie.
<b>WNIOSKI</b>	Przypadki wystąpienia łuszczycy indukowanej terapią anti-TNF u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit są rzadko obserwowane. Większość zachorowań związana jest ze stosowaniem infliksymabu, choć brak jest dostatecznej liczby danych aby móc potwierdzić to statystycznie.
<b>[380] Beyer i wsp. 2009</b>	Opracowanie wtórne prezentuje przypadki wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (HSTCL) u pacjentów stosujących terapię anti-TNF z powodu przewlekłych chorób zapalnych (choroba Crohn'a, nieswoiste zapalenie jelit lub wrzodziejące zapalenie okrężnicy). Ogółem opisano 11 przypadków, z czego 8 dotyczyło wystąpienia HSTCL po terapii infliksymabem, natomiast pozostałe 3 dotyczyły leczenia adalimumabem. W każdym z przypadków oprócz inhibitora TNF stosowano terapię towarzyszącą w postaci azatiopryny lub 6-merkaptopuryny (6MP).  Autorzy publikacji próbują także odpowiedzieć na pytanie, czy ryzyko działań niepożądanych w postaci HSTCL występuje również w grupie pacjentów leczonych inhibitorami TNF z powodu łuszczycy. Autorzy podkreślają, że u pacjentów stosujących terapię anti-TNF w leczeniu łuszczycy, ryzyko wystąpienia HSTCL jest niskie (w porównaniu z pacjentami leczonymi z powodu chorób zapalnych jelit), głównie z uwagi na odmienne typy komórek układu odpornościowego zaangażowane w proces zapalny w każdym z tych wskazań.
<b>WNIOSKI</b>	Terapia anti-TNF stosowana u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi jelit może wiązać się z ryzykiem wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (HSTCL). Według autorów opracowania, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci HSTCL podczas terapii inhibitorami TNF jest niższe u pacjentów z łuszczycą niż u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.
<b>[381] Domm i wsp. 2008</b>	W opracowaniu oceniono wpływ terapii antagonistami TNF (infliksymabem, adalimumabem lub/oraz etanerceptem) na przebieg choroby u pacjentów z przewlekłymi infekcjami wirusowymi (wirusowe zapalenie wątroby typu B i typu C, wirus HIV, wirus opryszczki, wirus Epsteina-Barr, cytomegalowirus, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz inne wirusy). Analiza dostępnych danych z tego zakresu wykazała, że w zależności od długości leczenia oraz typu infekcji wirusowej u pacjenta, inhibitory TNF mogą prowadzić do rozwoju nowych infekcji lub reaktywacji choroby wirusowej będącej w uśpieniu, jednak w większości przypadków nie powodują działań niepożądanych i nie zwiększają ryzyka rozwinięcia się infekcji.
<b>WNIOSKI</b>	W niektórych przypadkach leczenie inhibitorami TNF może przyczynić się do pogorszenia stanu zdrowia pacjentów, u których stwierdzono wcześniej przewlekłe infekcje wirusowe. Zaleca się, aby

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	pacjenci, u których planowane jest zastosowanie terapii anty-TNF przechodzili badania na obecność infekcji wirusowych przed rozpoczęciem leczenia.
<b>[382] Pföhler i Ugurel 2008</b>	W publikacji zebrano dane na temat występowania niepożądanych reakcji skórnych u pacjentów leczonych celowanymi terapiami molekularnymi we wskazaniach takich jak łuszczyca (alefacept, efalizumab, etanercept, infliksymab oraz adalimumab) oraz choroby nowotworowe. Wykazano, że terapie molekularne mogą prowadzić do działań niepożądanych w postaci wysypki, zaczerwienienia, pokrzywki skórnej oraz świądu. Opisano 3 doniesienia dotyczące reakcji skórnych występujących po podaniu infliksymabu, we wszystkich przypadkach działania niepożądane wystąpiły w trakcie dożyłnej infuzji leku u pacjenta i przyjmowały postać pokrzywki skórnej i zaczerwienienia, w połączeniu z bólem głowy, hipotensją i dusznościami.
<b>WNIOSKI</b>	Do często opisywanych działań niepożądanych, występujących w trakcie lub po podaniu leków biologicznych takich jak inhibitory TNF, należą reakcje skórne (świąd, wysypka, zaczerwienienie). Jak do tej pory nie odnotowano zastosowania skutecznych działań profilaktycznych, które zapobiegałyby występowaniu reakcji skórnych w efekcie terapiami molekularnymi.
<b>[383] Thielen i wsp. 2005</b>	Celem publikacji było zaprezentowanie przeglądu przypadków występowania dermatologicznych działań niepożądanych w efekcie stosowania terapii antagonistami TNF (infliksymab, etanercept, adalimumab) w różnych wskazaniach. Największe zróżnicowanie działań niepożądanych wykazano dla terapii infliksymabem – wynika to jednak z faktu, iż lek ten został wprowadzony kilka lat wcześniej w leczeniu chorób takich jak reumatoidalne zapalenie stawów oraz choroba Crohn'a. Najczęstszymi skórnymi reakcjami na podanie infliksymabu były: wykwity skórne różnego rodzaju, liszaje, wysypki, toczń rumieniowatą, łuszczyca krostkowa, łuszczyca zwykła – w tym pogorszenie stanu istniejących zmian łuszczycowych, egzemy, zmiany naczyniowe, wypryski, atopowe zapalenie skóry, infekcje skórne – np. zapalenie mieszków włosowych, grzybica, chłoniaki skórne, ziarniniaki i inne.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy może wiązać się z wystąpieniem różnorodnych dermatologicznych działań niepożądanych. Wiedza na temat mechanizmów wywołujących te działania jest wciąż zbyt mała, by można było skutecznie im zapobiegać.
<b>[384] Behnam i wsp. 2005</b>	W publikacji opisano dostępne badania dotyczące wpływu stosowania terapii antagonistami TNF (infliksymab oraz etanercept) u osób z zastoinową niewydolnością serca (ang. congestive heart failure, CHF). Badania takie były prowadzone ze względu na istniejące doniesienia o podwyższonym poziomie TNF u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Jednocześnie znane były przypadki pogorszenia się objawów zastoinowej niewydolności serca u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF. Analiza dostępnych danych nie wykazała podwyższonego ryzyka zachorowalności lub śmiertelności wśród pacjentów stosujących etanercept, jednakże stosowanie infliksymabu (w dawce większej niż 5 mg/kg) istotnie podwyższało ryzyko zgonów, hospitalizacji i nowych zachorowań wśród pacjentów z zastoinową niewydolnością serca.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu (w dawce większej niż 5 mg/kg) u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca może wiązać się z podwyższonym ryzykiem pogorszenia ich stanu zdrowia. Opisywane badania nie dotyczą stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu (łuszczycy).
<b>[385] Bratcher i Korelitz, 2006</b>	W opracowaniu przedstawiono wyniki badań dotyczących toksyczności infliksymabu podawanego pacjentom chorym na chorobę Crohn'a. Liczne badania wykazały, że infliksymab jest stosunkowo bezpiecznym lekiem, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas jego stosowania są skórne miejscowe reakcje na wlew, bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz nudności. Ponadto, większość z tych objawów zazwyczaj ustępowała samoistnie. Pomimo, że w większości przypadków niepożądane reakcje na infliksymab miały łagodny przebieg, odnotowywano również działania niepożądane zagrażające życiu, m. in. ciężkie zakażenia prowadzące do wstrząsu septycznego, reaktywacja gruźlicy, a także występowanie tocznia, stwardnienia rozsianego, chorób wątroby i różnego rodzaju chłoniaków. Ponadto, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca terapia infliksymabem powinna być bardzo ostrożna i stale monitorowana, z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań i pogorszenia stanu pacjentów na skutek terapii tym lekiem.
<b>WNIOSKI</b>	Działania niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu w przeważającej liczbie przypadków są łagodne i nie wymagają dodatkowego leczenia, jednak należy pamiętać o tym, że lek ten u

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	niektórych osób może powodować groźne dla zdrowia i życia powikłania.
<b>[386] Callen, 2007</b>	W artykule przedstawiono przegląd doniesień dotyczących powikłań i działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii lekami biologicznymi, takimi jak infliksymab, alefacept, efalizumab, etanercept oraz adalimumab. Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi dla infliksymabu były miejscowe reakcje skórne oraz reakcje na wlew, do których zaliczały się: gorączka, dreszcze, świąd, pokrzywka, bóle w klatce piersiowej, niedociśnienie, nadciśnienie oraz skrócenie oddechu. Rzadziej rejestrowanymi powikłaniami terapii infliksymabem (oraz innymi inhibitorami TNF) były choroby infekcyjne, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby, choroby hematologiczne, podwyższony poziom przeciwciał przeciwjadrowych oraz choroby skórne.
<b>WNIOSKI</b>	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas terapii infliksymabem były reakcje na wlew dożylny, które zazwyczaj przebiegały łagodnie i nie miały znaczenia klinicznego. Wskazuje to na wysokie bezpieczeństwo stosowania tej terapii.
<b>[387] Wallis, 2007</b>	W publikacji oceniono rolę inhibitorów TNF (infliksymabu, adalimumabu oraz etanerceptu) w reaktywacji utajonej infekcji gruźliczej. Na podstawie przeglądu dostępnych danych oraz dodatkowych badań <i>in vitro</i> wykazano, że infliksymab i etanercept różnią się zasadniczo jeśli chodzi o ryzyko wywoływania zapaleń ziarniniakowych, a w szczególności reaktywacji utajonego zakażenia <i>M. tuberculosis</i> – ryzyko reaktywacji gruźlicy jest większe w przypadku infliksymabu. Wynika to z odmiennego mechanizmu działania tych leków oraz różnego wpływu na aktywację komórek T i produkcję interferonu.
<b>WNIOSKI</b>	Immunosupresja wywołana stosowaniem antagonistów TNF może zwiększać ryzyko występowania zapaleń ziarniniakowych takich jak gruźlica. Z uwagi na odmienny mechanizm działania leków, infliksymab cechuje się wyższym ryzykiem reaktywacji uśpionej gruźlicy niż etanercept.
<b>[388] Bissonnette i wsp. 2009 (abstrakt)</b>	Publikacja porównuje tradycyjne terapie stosowane w leczeniu łuszczycy ( m.in. stosowanie cyklosporyny i metotreksatu) z terapiami nowymi lekami biologicznymi (takimi jak: alefacept, efalizumab, etanercept, infliksymab, adalimumab oraz ustekinumab) pod względem profilu bezpieczeństwa. Zarówno konwencjonalne terapie, jak i terapie lekami biologicznymi mogą wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych w postaci toksycznych uszkodzeń narządów, infekcji, nowotworów oraz wad wrodzonych.
<b>WNIOSKI</b>	Publikacja porównuje działania niepożądane związane z tradycyjnymi terapiami przeciwłuszcycowymi oraz z terapiami nowymi lekami biologicznymi, jednak z uwagi na brak dostępu do pełnej wersji artykułu, wnioski autorów nie są znane.
<b>[389] Dommasch i Gelfand, 2009</b>	W opracowaniu wtórnym przeanalizowano ryzyko wystąpienia chłoniaka jako działania niepożądanego podczas terapii lekami biologicznymi, takimi jak: infliksymab, adalimumab, etanercept, alefacept oraz efalizumab. Po analizie doniesień z tego zakresu (głównie opisów przypadków i serii przypadków) autorzy wysunęli wniosek, że aktualne dane nie są wystarczające, aby wykluczyć istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia chłoniaka u pacjentów stosujących terapie biologiczne. Krótkie i średnio-długie terapie lekami biologicznymi (do 4 lat) wydają się być wysoce bezpieczne w odniesieniu do ryzyka zachorowania na chłoniaka w efekcie leczenia.
<b>WNIOSKI</b>	Chociaż istnieją doniesienia świadczące o możliwości częstszego występowania chłoniaka u pacjentów leczonych terapiami biologicznymi, bilans korzyści i ryzyka stosowania tego typu leczenia u pacjentów z łuszczycą wydaje się być korzystny na rzecz infliksymabu.
<b>[390] Borrás-Blasco i wsp. 2009 (abstrakt)</b>	Publikacja przedstawia przegląd doniesień na temat występujących skórnych działań niepożądanych w konsekwencji stosowania terapii antagonistami TNF. Wśród pacjentów stosujących terapię anti-TNF z powodu różnych schorzeń reumatologicznych, do często występujących działań niepożądanych należała łuszczyca lub zaostrzenie istniejących zmian łuszcycowych. Ponadto, stosowanie inhibitorów TNF powiązane było z występowaniem zespołu toczniopodobnego. Działania niepożądane najczęściej odnotowywano u pacjentów stosujących infliksymab lub etanercept. Ciężkie reakcje skórne, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka należały do rzadko opisywanych przypadków działań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	niepożądanych związanych z terapiami lekami biologicznymi.
<b>WNIOSKI</b>	U pacjentów stosujących terapie antagonistami TNF mogą wystąpić skórne działania niepożądane w postaci zmian łuszczycowych bądź też zaostrzenia istniejącej łuszczycy. Inne zaburzenia dermatologiczne występują stosunkowo rzadko. Jednym z leków najczęściej powodujących działania niepożądane jest infliksymab, jednak może wynikać to ze stosunkowo większej częstości stosowania tego leku.
<b>[391] Fotiadou i wsp. 2011</b>	Publikacja opisuje doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF u pacjentów chorych jednocześnie na łuszczycę i wirusowe zapalenie wątroby typu B. W sumie zidentyfikowano 7 takich przypadków (4 kobiety i 3 mężczyzn, średnia wieku 51 lat). Trzech pacjentów stosowało adalimumab, kolejnych trzech – etanercept oraz jeden – infliksymab. Ponadto, każdy z pacjentów przyjmował lamiwudynę (100 mg dziennie). Czas obserwacji wynosił 6-24 miesięcy. Zarówno w trakcie terapii antagonistami TNF, jak i po niej, parametry funkcjonowania wątroby pacjentów pozostawały w normie. Nie obserwowano również znacznego wzrostu miana wirusów we krwi, chociaż u pacjenta stosującego infliksymab odnotowano wzrost do poziomu 600 IU/mL.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie antagonistów TNF u pacjentów będących nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B może być bezpieczne, jeśli przebiega z jednoczesną terapią lamiwudyną i jest intensywnie monitorowane.
<b>[392] Montesu i wsp. 2011 (abstrakt)</b>	W opracowaniu wtórnym przeanalizowano dane dotyczące stosowania terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy oraz związanych z nimi działań niepożądanych. Leki biologiczne podzielono na dwie klasy pod względem mechanizmu działania. Do jednej klasy przydzielono infliksymab, adalimumab oraz etanercept, natomiast w drugiej klasie umieszczono efalizumab. Przeanalizowano przypadki 54 pacjentów leczonych lekami biologicznymi, u 19 z nich zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych, z których 9 wymagało przerwania terapii (6 po zastosowaniu efalizumabu, 3 po zastosowaniu inhibitorów TNF).
<b>WNIOSKI</b>	Terapie biologiczne mogą wiązać się z występowaniem działań niepożądanych, które mogą wymagać przerwania leczenia. Terapia antagonistami TNF wydaje się być bezpieczniejszym rozwiązaniem w leczeniu łuszczycy niż stosowanie efalizumabu. Z uwagi na brak dostępu do pełnej wersji artykułu, inne wnioski autorów dotyczące analizowanych leków nie są znane.
<b>[393] Nozaki i wsp. 2011</b>	Publikacja dotyczy przypadków występowania zaburzeń neurologicznych związanych z terapią inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab, etanercept). Łącznie opisano 9 przypadków, 4 dotyczyły pacjentów stosujących terapię z powodu chorób reumatologicznych, 3 z powodu sarkoidozy, 1 z powodu łuszczycy oraz 1 z powodu choroby Crohn'a. Komplikacje neurologiczne obejmowały demielinizację neuronów centralnego i obwodowego układu nerwowego (N=5), zespół antyfosfolipidowy/tocznia centralnego układu nerwowego (N=1), zapalenie mózgu wywołane wirusem Epsteina-Barr (N=1), czuciową polineuropatię aksonalną (N=1) oraz polineuropatię małych włókien nerwowych (N=1). Terapie antagonistami TNF przerwano u 8 pacjentów, poprawę kliniczną odnotowano dla 3 spośród nich.
<b>WNIOSKI</b>	Wystąpienie działań niepożądanych w postaci zaburzeń neurologicznych podczas terapii anti-TNF jest rzadko odnotowywane, jednak może prowadzić do poważnych powikłań. Stan neurologiczny pacjentów poddawanych takiej terapii powinien być stale monitorowany.
<b>[394] Cullen i wsp. 2011</b>	Do badania włączono 128 pacjentów w wieku powyżej 18 lat leczonych na chorobę Leśniowskiego-Crohna i 22 na wrzodziejące zapalenie jelit za pomocą inhibitorów TNF- $\alpha$ (infliksymab N=118, adalimumab N=26, certolizumab pegol) u których, wskutek leczenia zdiagnozowano łuszczycę lub wysypkę, o cechach podobnych do łuszczycy. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 141 pacjentów było wcześniej leczonych na łuszczycę lub stwierdzono występowanie choroby w rodzinie; 101 pacjentów deklarowało palenie tytoniu, 60 pacjentów odpowiedziało pozytywnie na zastosowane leczenie miejscowe. U 27 pacjentów konieczna była zmiana stosowanego inhibitora TNF- $\alpha$ na inny, a u 14 z nich konieczne było odstawienie leku. U pozostałych 9 pacjentów, mimo zmian

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	skórnych, leczenie drugim z kolei lekiem anti-TNF- $\alpha$ było kontynuowane, ze względu na objawy schorzeń zapalnych jelit. U 64 pacjentów (43%) przerwano terapię inhibitorami TNF- $\alpha$ z powodu wystąpienia zmian skórnych.
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują na zwiększone ryzyko występowania łuszczycy u pacjentów chorujących na schorzenia zapalne jelit, co może być związane z predyspozycjami genetycznymi. Większa częstotliwość zmian chorobowych występowała u kobiet.
<b>[395] Fok i wsp. 2012</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>66-letnia kobieta chora na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i leczona infliksymabem. Po 23 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u pacjentki zdiagnozowano sarkoidozę. Wprowadzono leczenie hydrokortyzonem i difenhydraminą przy jednoczesnej kontynuacji leczenia infliksymabem, co spowodowało ustąpienie zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie sarkoidozy w terapii anti-TNF- $\alpha$ jest zjawiskiem rzadkim i niewyjaśnionym. Decyzja o kontynuacji leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ powinna zostać podjęta w zależności od innych, dostępnych metod leczenia nieswoistego zapalenia jelit, prowadzących do osiągnięcia remisji choroby.
<b>[396] Cleynen i wsp. 2012 (abstrakt)</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, o charakterze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmian łuszczycowych u osób leczonych na łuszczycę,</li> <li>- bóli stawów i zapalenia stawów u osób leczonych z powodu chorób reumatologicznych,</li> <li>- zapalenia u osób leczonych na choroby zapalne jelit.</li> </ul>
<b>[397] Joyau i wsp. 2012</b>	<p>Badanie dotyczyło przeszukania bazy <i>French Pharmacovigilance database</i> oraz dostępnej literatury dotyczącej pacjentów leczonych lekami biologicznymi anti-TNF-<math>\alpha</math>, u których wystąpiły objawy łuszczycy.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><i>French Pharmacovigilance database</i>: N=57 (infliksymab 30, adalimumab 17, etanercept 10). Kobiety stanowiły 63,2% badanych, średnia wieku: 43,9 lat. Przyczyną leczenia najczęściej było: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (24,6%), choroba Leśniowskiego-Crohna (29,2%) oraz reumatoidalne zapalenie stawów (38,6%). W opisanych przypadkach najczęstszym rodzajem zmian skórnych, powstałych wtórnie po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, były: łuszczycza krostkowa dłoni i stóp (33,3%) i łuszczycza plackowata (15,8%); 31,6% pacjentów chorowało wcześniej na łuszczycę, a 50,9% pacjentów przerwało leczenie.</p> <p><i>Dane literaturowe</i>: N=184 (infliksymab 94, adalimumab 40, etanercept 50). Kobiety stanowiły 60,9% badanych, średnia wieku: 45,7 lat. Przyczyną leczenia najczęściej było: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (21,3%), choroba zapalna jelit (16,7%) oraz reumatoidalne zapalenie stawów (46%). W opisanych przypadkach najczęstszym rodzajem zmian skórnych, powstałych wtórnie po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, były: łuszczycza krostkowa dłoni i stóp (42,9%) i łuszczycza plackowata (14,7%). Wśród badanych 20,1% pacjentów chorowało wcześniej na łuszczycę, a u 42,4% pacjentów przerwano leczenie.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Na podstawie zebranych danych częstość występowania łuszczycy oszacowano na 5%. Wśród objętych analizą pacjentów łuszczycza występowała głównie u kobiet w wieku 40–50 lat, chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów lub zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Przytoczone dane sugerują, że zmiany łuszczycowe wywołane inhibitorami TNF- $\alpha$ są zmianami <i>de novo</i> . Należy rozważyć, czy konieczne jest kontynuowanie terapii.
<b>[398] Ladizinski i wsp. 2013 (abstrakt)</b>	Ocena leków systemowych (np. cyklosporyna, metotreksat, acitretyna) i biologicznych (np. adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab i ustekinumab) w kontekście potencjalnego ryzyka rozwoju wieloogniskowych leukoencefalopatii i odwracalnego progresywnego zespołu leukoencefalopatii.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[399] Mocci i wsp. 2013</p>	<p>Przegląd danych dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu chorób zapalnych jelit.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><u>Reakcja alergiczna na wlew</u>: adalimumab 20% (14% placebo), etanercept 37% (10% placebo), infliksymab 10-40%. Dane dotyczące 5 244 pacjentów wskazują 537 przypadków wystąpienia ostrej reakcji alergicznej.</p> <p><u>Bakteryjne infekcje skóry</u>: 0,1–7% pacjentów stosujących leki anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><u>Wirus półpaśca</u>: 1–5% pacjentów stosujących leki anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><u>Łuszczyca</u>: U 15% pacjentów leczonych na reumatoidalne zapalenie stawów za pomocą anti-TNF-<math>\alpha</math> nastąpił rozwój łuszczycy (częściej u kobiet).</p> <p><u>Zespół toczniopodobny wywołany antagonistami TNF-<math>\alpha</math> (ang. Alpha Antagonist-Induced Lupus-Like Syndrome, TAILS)</u>: U 2/3 pacjentów leczonych anti-TNF-<math>\alpha</math> wykryto przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała anti-dsDNA wykryto u 70–90% leczonych (20% infliksymab).</p> <p><u>Nowotwory skóry</u>: RR dla nieczerniakowego raka skóry = 2,02. W Badaniu przeprowadzonym na 108 579 pacjentach, chorzy na schorzenia zapalne jelit byli bardziej narażeni na występowanie złośliwych i niezłośliwych nowotworów skóry (IRR 1,29 oraz 1,46).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wskutek stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu schorzeń zapalnych jelit, szczególnie przez dłuższy okres, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych objawów niepożądanych. Zwykle są łagodne i leczy się je za pomocą standardowych metod miejscowych bez przerywania stosowania leku anti-TNF-<math>\alpha</math>. W cięższych przypadkach konieczne jest odstawienie leku.</p>
<p>[400] Tan i wsp 2013 (abstrakt)</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono wyniki 11 randomizowanych badań dotyczących pacjentów chorujących na łuszczycę i stosujących jeden z inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>: adalimumab, etanercept lub infliksymab. Celem opracowania było oszacowanie ryzyka wystąpienia infekcji u osób stosujących powyższe leki.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie stwierdzono istotnego związku między stosowaniem inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, a zwiększeniem ryzyka ogólnego zakażenia i poważnych infekcji.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Ze względu na ograniczenia przeglądu, konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych badań na większej populacji z odpowiednią grupą kontrolną.</p>
<p>[401] Dogra i wsp. 2013</p>	<p>Przegląd przedstawia zestawienie działań niepożądanych wywołanych przez leki biologiczne blokujące TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><u>Reakcja na wlew</u>: U 1% pacjentów występuje ostra reakcja na wlew. Równoczesne stosowanie metotreksatu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zmniejsza powstawanie przeciwciał przeciwko infliksymabowi, a zatem częstość występowania reakcji na wlew w porównaniu z monoterapią infliksymabem (40% vs 16%) ulega zmniejszeniu. Decyzja o kontynuacji leczenia infliksymabem zależy od stopnia nasilenia reakcji na wlew, skuteczności leczenia oraz dostępnych substytutów. W przypadku łagodnej lub umiarkowanej reakcji na wlew, zastosowanie leków immunosupresyjnych i dostosowanie harmonogramu wlewność mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na wlew w przyszłości.</p> <p><u>Reakcja w miejscu iniekcji</u>: U 62,6% pacjentów stosujących etanercept.</p> <p><u>Infekcje prątkami gruźlicy</u>: 42/100 pacjentów leczonych anti-TNF-<math>\alpha</math>. Największe ryzyko dotyczy pacjentów stosujących infliksymab (1,5/1000 pacjentolat) i adalimumab (0,9/1000 pacjentolat).</p> <p><u>Infekcje oportunistyczne</u>: najbardziej narażeni są pacjenci stosujący infliksymab i adalimumab w porównaniu z etanerceptem (na podstawie badań nad reumatoidalnym zapaleniem stawów)</p> <p><u>Zdarzenia neurologiczne</u>: Zarejestrowane w 17 przypadkach u pacjentów stosujących etanercept i w 2 przypadkach u pacjentów stosujących infliksymab.</p> <p><u>Zespół toczniopodobny</u>: Poziom wykrytych przeciwciał przeciwjądrowych zwiększył się z 29% do 53% podczas stosowania anti-TNF-<math>\alpha</math>; 14% leczonych infliksymabem wykazało obecność przeciwciał anti-dsDNA. W 94% przypadków objawy ustępują po odstawieniu leku.</p> <p><u>Łuszczyca</u>: Spośród 104 pacjentów, u których wystąpiły łuszczycowe zmiany skórne, u 49% rozpoznano łuszczycę plackowatą; 53% przypadków było spowodowanych stosowaniem infliksymabu, 29% etanerceptu, 18% adalimumabu. U 79% pacjentów terapia była kontynuowana.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u>: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wywołanych infliksymabem, bez jakichkolwiek objawów wystąpiło u 8% pacjentów leczonych z powodu łuszczycy.</p> <p><u>Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C</u>: Na 110 pacjentów leczonych etanerceptem, wykryto 6 przypadków podejrzenia infekcji.</p> <p><u>Nowotwory</u>: na podstawie 9 badań RCT (dotyczących pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem lub adalimumabem) iloraz szans dla nowotworów wyniósł 3,3 (95% CI 1,2–9,1). Większość nowotworów wykrytych podczas badań RCT dotyczących porównania z placebo została rozpoznana jako rak skóry niebędący czerniakiem (70,6%). Na podstawie badań</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>dotyczących 757 pacjentów otrzymujących etanercept lub infliksymab RR dla nowotworów wyniósł 0,79, natomiast dla 800 pacjentów otrzymujących typowe leki przeciwreumatyczne, RR dla nowotworów wyniósł 1,39.</p> <p><b>Trombocytopenia:</b> 9 z 19 przypadków trombocytopenii rozpoznano u pacjentów cierpiących na łuszczycę lub łuszczycowe zapalenie stawów. Infliksymab był stosowany w 53%, etanercept w 42% i adalimumab w 10% przypadków.</p> <p><b>Neutropenia:</b> Na 111 przypadków neutropenii spowodowanej przez leki anti-TNF-<math>\alpha</math>, 83% stanowili chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, na łuszczycę chorował 1 pacjent. Etanercept był stosowany u 72,8% pacjentów, infliksymab u 18,5% i adalimumab u 9%. Ciężkie zakażenia (zapalenie szpiku i zapalenie płuc) wystąpiły u 6% pacjentów. Wstępne leczenie kontynuowano u 81% pacjentów.</p> <p><b>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa:</b> Większość przypadków stanowili pacjenci z chorobami zapalnymi jelit i reumatoidalnym zapaleniem stawów (12% każdy), natomiast łuszczycy i łuszczycowe zapalenie stawów stanowiły 5,5% przypadków.</p> <p><b>Działanie teratogenne:</b> stwierdzono 61 wad wrodzonych u 41 noworodków. 22 matek przyjmowało etanercept, 19 infliksymab. Najczęściej występują wady serca (59%). Etanercept został wykryty w mleku matki (infliksymabu nie wykryto).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Występowanie działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu dotyczy najczęściej reakcji na wlew, infekcji prątkami gruźlicy, infekcji oportunistycznych, wtórnego pojawienia się łuszczycy, trombocytopenii.</p>
<b>[402] De Simone i wsp. 2013 (abstrakt)</b>	<p>Temat publikacji obejmuje odpowiedź immunologiczną, wywołaną przez czynniki anti-TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab, adalimumab i etanercept) podczas leczenia łuszczycy. Na podstawie danych dostępnych w literaturze i doświadczenia klinicznego autorów, sugeruje się optymalne podejście do monitorowania leków. Immunogenność powinna być brana pod uwagę przy wyborze opcji terapeutycznych u pacjentów z łuszczycą. Sugerowane rozwiązania to na przykład zwiększenie dawki leku anti-TNF-<math>\alpha</math> lub zmiana na inny, a także wybór leku o innym mechanizmie działania.</p>
<b>[403] Hsu i wsp. 2013</b>	<p>Ocena ryzyka wystąpienia przeciwciał antylekowych u pacjentów otrzymujących etanercept, infliksymab, adalimumab lub ustekinumab w leczeniu łuszczycy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Na 2 334 pacjentów leczonych etanerceptem u 270 wykryto przeciwciała antylekowe, przy czym nie miało to wpływu na skuteczność leczenia. Na 1 389 pacjentów leczonych infliksymabem u 412 wykryto przeciwciała antylekowe, co skutkowało zmniejszeniem efektywności klinicznej i odpowiedzi w skali PASI. Na 1 040 pacjentów leczonych adalimumabem u 106 wykryto przeciwciała antylekowe, co skutkowało zmniejszeniem efektywności klinicznej i odpowiedzi w skali PASI. Na 3 206 pacjentów leczonych ustekinumabem u 154 wykryto przeciwciała antylekowe, niekompletność wyników nie pozwala na jednoznaczne określenie wpływu przeciwciał antylekowych na efektywność kliniczną, jednak istnieje przewaga w kierunku zmniejszenia efektywności klinicznej.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Osiągnięcie i utrzymanie znaczącej odpowiedzi klinicznej powinno być głównym celem leczenia biologicznego. Pojawienie się przeciwciał przeciwko badanym lekom biologicznym było związane z utratą odpowiedzi na leczenie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy. Ocena minimalnego poziomu leków i przeciwciał antylekowych w surowicy może pomóc w ustaleniu przyczyny utraty odpowiedzi na leczenie.</p>
<b>[404] Hugh i wsp. 2014</b>	<p>Przegląd literatury dotyczył określenia wpływu różnych rodzajów terapii stosowanych w łuszczycy na działanie układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Etanercept powodował zmniejszenie poziomu białka C-reaktywnego w surowicy u chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów po 24 tygodniach terapii. W badaniu PRISTINE nie wykazano wpływu etanerceptu na obecność biomarkerów kardiometabolicznych. Pacjenci chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycę, którzy otrzymywali leki anti-TNF-<math>\alpha</math> wykazywali mniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej w porównaniu z innymi metodami leczenia. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów infliksymab wykazywał krótkoterminowy efekt przeciwmiażdżycowy. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math> wykazano wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości. U pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> na łuszczycowe zapalenie stawów wykazano spadek ryzyka wystąpienia miażdżycy naczyń. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycowym zapaleniem stawów wykazano wpływ anti-TNF-<math>\alpha</math> na zmniejszenie sztywności tętnic po 3 miesiącach leczenia.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> wykazano niższą częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Spośród 8845 pacjentów 1673 otrzymywało inhibitory TNF-<math>\alpha</math> przez 2 miesiące, 2097 otrzymywało inne leczenie systemowe lub fototerapię, 5075 nie było leczonych żadną z wymienionych wcześniej metodą. Częstość występowania zawałów serca u stosujących anti-TNF-<math>\alpha</math>=3,05; leczenie systemowe/fototerapia=3,85 i pozostała grupa pacjentów=6,73 na 1000 pacjentolat. Leczenie infliksymabem w zastoinowej niewydolności serca powodowało wzrost częstości hospitalizacji oraz zwiększenie śmiertelności dlatego nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej zastoinową niewydolnością serca. Leczenie etanerceptem nie wykazało takich efektów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Przytoczone wyniki sugerują ogólne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów chorych na łuszczycę i stosujących leki przeciwko TNF-<math>\alpha</math>. Stosowanie tych leków wiązało się z (nieistotnym statystycznie) zmniejszeniem ryzyka zawału serca w porównaniu ze stosowaniem leków doustnych lub fototerapii. Ograniczenia: większość badań nierandomizowanych, o małym zasięgu. Ponadto, czynnikiem zakłócającym może być zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę.</p>
<b>[405] Pompili i wsp. 2013</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd literatury medycznej dotyczył łącznie 216 pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C, którzy stosowali jeden lub więcej leków anti-TNF-<math>\alpha</math> (mediana czasu obserwacji: 1,2 lat). Zaobserwowano 3 przypadki wycofania leku z powodu podejrzenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C wydaje się być bezpieczne w krótkim okresie leczenia, ale nie ma wystarczających danych do oceny ich bezpieczeństwa w okresie długoterminowym. Obecność wirusa zapalenia wątroby typu C nie jest przeciwwskazaniem do leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, z wyjątkiem pacjentów z marskością wątroby. W przypadku marskości wątroby, powinien zostać oceniony stosunek korzyści do ryzyka. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, zalecane jest monitorowanie czynności wątroby co trzy miesiące.</p>
<b>[406] Da Silva i wsp. 2014</b>	<p style="text-align: center;">Artykuł podaje pierwszy przypadek wystąpienia zapalenia nerwu wzrokowego w Brazylii związanego ze stosowaniem leków immunobiologicznych. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>62-letnia kobieta leczona od 9 lat na łuszczycę plackowatą. Po nieskutecznym leczeniu wprowadzono terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2 i 6. Po 3 dawce u pacjentki wykryto zapalenie nerwu wzrokowego i wprowadzono leczenie. Po 3 latach obserwacji nie stwierdzono poprawy ostrości wzroku pacjentki.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Większość pacjentów u których rozpoznaje się zapalenie nerwu wzrokowego, znajduje się w starszej grupie wiekowej. Opisany powyżej przypadek jest pierwszym przypadkiem wystąpienia zapalenia nerwu wzrokowego związanym ze stosowaniem infliksymabu w leczeniu łuszczycy (w innych zarejestrowanych przypadkach stosowano etanercept i adalimumab).</p>
<b>[407] Saougou i wsp. 2010</b>	<p>Przedstawiony raport ma na celu opisanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u hemodializowanych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wyniki ukazano na podstawie opisu przypadku oraz przeglądu opublikowanych badań dotyczących pacjentów stosujących leki anti-TNF-<math>\alpha</math> z jednocześnie rozpoznaną chorobą nerek.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Opis przypadku:</u> 52-letni mężczyzna chory na łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów od 16 roku życia oraz na niewydolność nerek od 2 lat. Ze względu na pogorszenie łuszczycy (PASI 35,1) i brak efektów terapii systemowej wprowadzono do leczenia infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Po 6 miesiącach leczenia współczynnik PASI wyniósł 0,8, co wskazuje na wysoką skuteczność kliniczną infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Brak klinicznych lub immunologicznych działań niepożądanych. W tym samym okresie czasu pacjent nadal miał przeprowadzane hemodializy. Stan nerek był stabilny, nie zgłoszono powikłań sercowo-naczyniowych lub zaburzeń elektrolitycznych. Nie stwierdzono we krwi żadnych zakażeń lub nieprawidłowości.</p> <p><u>Przegląd literatury:</u> 36 pacjentów stosujących leki przeciwko TNF-<math>\alpha</math> (etanercept 10, infliksymab 20, adalimumab 2, etanercept + infliksymab 1), 33 pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek. Konieczność przerwania terapii tylko u 7 pacjentów (z powodu: nieskuteczności, przerwania obserwacji, rozpoczęcia hemodializy).</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Przedstawione w opracowaniu wyniki sugerują, że leczenie infliksymabem u pacjentów dializowanych może być bezpieczne. Konieczne jest jednak przeprowadzenie badań na większej grupie pacjentów.
<b>[408] Poulin i wsp. 2010 (abstrakt)</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>40-letnia pacjentka chora na łuszczycę, podczas stosowania infliksymabu zdiagnozowano u niej polekowe zapalenie wątroby, objawy tocznia oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Należy wziąć pod uwagę występowanie bardzo rzadkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu, takich jak zaburzenia czynności wątroby i pojawienie się autoprzeciwciał. Enzymy wątrobowe i poziom przeciwciał przeciwjądrowych we krwi powinny być regularnie monitorowane w przypadku pacjentów, u których stosuje się infliksymab.
<b>[409] Kelesidis i wsp. 2010</b>	<p>Opracowanie przedstawia opis przypadku kobiety, u której wystąpiła infekcja oportunistyczna w postaci zakażenia bakterią <i>Listeria monocytogenes</i>, pod wpływem stosowania infliksymabu. Dodatkowo dokonano przeglądu systematycznego literatury oraz bazy danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>), dotyczącego występowania przypadków zakażenia <i>Listeria monocytogenes</i> po zastosowaniu leczenia infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Opis przypadku</b></p> <p>42-letnia kobieta chora na łuszczycowe zapalenie stawów, leczona infliksymabem od 6 miesięcy (5 mg/kg m.c.). Pacjentka była wcześniej leczona metotreksatem, adalimumabem i etanerceptem. Po 5 wlewie infliksymabu zdiagnozowano u niej infekcyjne zapalenie wsierdza i zakażenie bakterią <i>Listeria monocytogenes</i>.</p> <p style="text-align: center;"><b>Przegląd bazy danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>)</b></p> <p>Przegląd obejmuje 92 opisy przypadków zakażenia bakterią <i>Listeria monocytogenes</i> u pacjentów stosujących infliksymab. W 69 przypadkach (75%) zdiagnozowano zapalenie opon mózgowych, w 20 (21,7%) przypadkach posocznicy, w 3 (3,3%) przypadkach listeriozę. W 14/69 (20,3%) przypadkach zapalenia opon mózgowych rozpoznano również zapalenie mózgu, a w 4/69 (5,8%) przypadkach dodatkowo listeriozę i posocznicy. Kobiety stanowiły 51,7% pacjentów, średnia wieku wynosiła 48,6 lat (12–80 lat). Śmiertelność wynosiła 17,4% (16/92 przypadki); 15/16 (93,8%) osób zmarło z powodu zapalenia opon mózgowych i 1 z powodu posocznicy.</p> <p style="text-align: center;"><b>Przegląd</b></p> <p>Przegląd obejmuje 24 opisy przypadków zakażenia bakterią <i>Listeria monocytogenes</i> u pacjentów stosujących infliksymab. 13 pacjentów (54,2%) leczono na reumatoidalne zapalenie stawów, 10 pacjentów (41,7%) leczono na chorobę Leśniowskiego-Crohna i 1 pacjenta na reumatoidalne zapalenie stawów. W 14 (58,3%) przypadkach rozpoznano zapalenie opon mózgowych, bakterie (25%) przypadkach, zapalenie pęcherzyka żółciowego jako skutek bakteriemii w 2 przypadkach oraz septyczne zapalenie stawów w 2 przypadkach. Średnia liczba wlewów infliksymabu, po których wystąpiła infekcja wynosiła 2,5 (dane z 21 przypadków). Prawie wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie inne terapie immunosupresyjne (kortykosteroidy, azatiopryna lub 6-merkaptopuryna).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem może stanowić istotne ryzyko rozwoju listeriozy. Wyniki przeglądu literatury dotyczące liczby wlewów, po których wystąpiło zakażenie bakterią <i>Listeria monocytogenes</i> są zgodne z tymi znalezionymi w bazie danych FDA. Wydaje się, że nie występuje korelacja pomiędzy liczbą wlewów infliksymabu, a częstością występowania zakażeń.
<b>[410] Mancini i wsp. 2010</b>	<p>Opracowanie wtórne przedstawia opis przypadku oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia hepatotoksyczności wywołanej infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Opis przypadku.</b></p> <p>33-letni mężczyzna leczony na łuszczycę za pomocą infliksymabu przez 8 tygodni (3 dawki). Po 3 dawce we krwi pacjenta wykryto podwyższony poziom transaminaz. Kilka dni później pacjenta przewieziono na szpitalny oddział ratunkowy z podejrzeniem uszkodzenia wątroby. Po wprowadzeniu terapii steroidami wyniki krwi pacjenta uległy poprawie. Po 12 miesiącach obserwacji nie wykazano u pacjenta żadnych objawów uszkodzenia wątroby, ani łuszczycy.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>Przegląd.</b></p> <p>Przegląd stanowi 17 opisów przypadków pacjentów (12 kobiet i 5 mężczyzn, średnia wieku: 43 lat) leczonych infliksymabem (dawka 3–5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 4, a następnie co 8 tygodni), u których wystąpiło uszkodzenie wątroby (zdiagnozowane średnio po 4 wlewie). Hapatotoksyczność ustalano na podstawie poziomu: aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), bilirubiny i fosfatazy we krwi oraz wyniku biopsji wątroby (u 11/17 pacjentów).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Niewielkie podwyższenie poziomu aminotransferaz we krwi jest częstym zjawiskiem u osób leczonych infliksymabem, ale może być również spowodowane przez zażywanie innych leków. Zapalenie wątroby jest rzadko występującym zdarzeniem niepożądanym wywołanym stosowaniem infliksymabu. Może przypominać swoim przebiegiem zapalenie wątroby typu I lub prowadzić do uszkodzenia wątroby.</p>
<b>[411] Tampoia i wsp. 2009</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>33-letni pacjent chory od 12 lat na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, leczony za pomocą infliksymabu. Pacjent dodatkowo chorował na nadciśnienie tętnicze i był w tym kierunku leczony. Przed wprowadzeniem terapii biologicznej wykonano niezbędne badania i wszystkie wyniki były w normie, z wyjątkiem poziomu przeciwciał przeciwjadrowych – w surowicy wykryto autoprzeciwciała NuMA-2 (przeciwciała skierowane przeciwko białku wrzeciona mitotycznego) o mianie 1: 640. W czasie 48-tygodniowego okresu leczenia infliksymabem uzyskano znaczącą poprawę. Po tym czasie powtórzono badania krwi i nie zaobserwowano żadnych zmian w stosunku do wyników badań wykonanych przed terapią infliksymabem. Nie wykazano również żadnych symptomów chorób autoimmunizacyjnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Obecność przeciwciał anti-NuMA-2 w surowicy krwi pacjenta wydaje się nie mieć wpływu na bezpieczeństwo terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>. Podczas leczenia infliksymabem miano anti-NuMA-2 pozostało bez zmian, jak również nie pojawiły się inne działania niepożądane.</p>
<b>[412] Puig i wsp. 2010</b>	<p>Opracowanie wtórne przedstawia profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentek w ciąży na podstawie opisu przypadku oraz przeglądu systematycznego.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Opis przypadku</p> <p>28-letnia kobieta w 34 tygodniu ciąży, chora na łuszczycę plackowatą od 8 r.ż, zgłosiła się do lekarza z powodu pogorszenia objawów choroby (PASI=19,5; BSA=60%). Ponieważ leczenie miejscowe i systemowe okazało się nieskuteczne, rozpoczęto terapię infliksymabem (dawka 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 4 i co 8 tygodni). Pięć miesięcy przed rozpoczęciem leczenia biologicznego pacjentka urodziła zdrowe dziecko, wszystkie wyniki krwi były w normie. Pomiędzy 1, a 2 wlewie infliksymabu pacjentka poinformowała, że jest w kolejnej ciąży. Ponieważ leczenie okazało się bardzo skuteczne (redukcja PASI do 5 po 1 infuzji), zdecydowano się kontynuować terapię. Pacjentka była pod obserwacją ginekologa, nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych, oprócz jednorazowej infekcji układu moczowego i podwyższenia poziomu przeciwciał przeciwjadrowych (z 1/40 do powyżej 1/320 w ciągu 14 miesięcy). Dziecko urodziło się zdrowe, pacjentka nadal otrzymywała infliksymab (co 8 tygodni) i jednocześnie karmiła piersią.</p> <p style="text-align: center;">Przegląd</p> <p>Przegląd stanowi 219 opisów przypadków kobiet, u których w czasie ciąży stosowano infliksymab (na podstawie 5 badań); 172 pacjentki leczono na choroby zapalne jelit, 47 na choroby reumatologiczne; w 108 przypadkach dziecko urodziło się zdrowe (brak danych dla jednego z badań), poronienia stwierdzono u 60 pacjentek. W mleku matek nie stwierdzono obecności infliksymabu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Stosowanie infliksymabu podczas ciąży wydaje się być bezpieczne, zarówno dla zdrowia matki jak i płodu.</p>
<b>[413] De Leonardis i wsp. 2009</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadku oraz przegląd systematyczny dotyczący zachorowania na leiszmaniozę trzewną u osób stosujących infliksymab.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Opis przypadku</p> <p>63-letni mężczyzna z 16-letnią historią łuszczycowego zapalenia stawów, przyjmował leczenie w postaci infliksymabu (3 mg/kg m.c. co 8 tygodni) i metotreksatu, z pozytywnym skutkiem. Po 3 latach od rozpoczęcia leczenia pacjenta przyjęto do szpitala i zdiagnozowano leiszmaniozę trzewną; odstawiono leki przeciwko łuszczycowemu zapaleniu stawów i wprowadzono specjalistyczne leczenie</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>leiszmaniozy. Po 3 tygodniach stwierdzono ustąpienie choroby.</p> <p style="text-align: center;"><b>Przegląd literatury</b></p> <p>Przegląd stanowi 345 opisów przypadków pacjentów (163 mężczyzn, 182 kobiet; średnia wieku: 57,5 lat) chorych na leiszmaniozę w wyniku stosowania leków anty-TNF-<math>\alpha</math>. 163 pacjentów chorowało na łuszczycowe zapalenie stawów, 182 na reumatoidalne zapalenie stawów. Infliksymab otrzymywało 216 pacjentów (3–5 mg/kg m.c.), 129 pacjentów otrzymywało etanercept lub adalimumab.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Stosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> zwiększa możliwość wystąpienia zakażeń oportunistycznych. Powyższe wyniki ukazują zwiększone ryzyko zachorowania na leiszmaniozę pod wpływem infliksymabu, jednak częstość występowania tej choroby, jako działania niepożądanego jest stosunkowo rzadka.</p>
<b>[414] Steels i wsp. 2009</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadku oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia trądziku pod wpływem stosowania infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 20-letni mężczyzna chory na ciężką postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, leczony infliksymabem (infuzje infliksymabu w tygodniu 0, 2, 6, 14). Po 3 wlewie u pacjenta wystąpił trądzik na twarzy i plecach, a także wczesne zmiany łuszczycowe na dłoniach. Po częściowo skutecznym leczeniu minocykliną i kortykosteroidami zdecydowano się na podanie czwartej dawki infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;">Przegląd Przegląd stanowi 3 opisy przypadków wystąpienia trądziku po zastosowaniu infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1. 32-letni mężczyzna leczony na chorobę Leśniowskiego-Crohna od 4 lat, objawy trądziku wystąpiły po 5 miesiącach leczenia infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 2. 30-letni mężczyzna leczony na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa od 3 lat, objawy trądziku wystąpiły po 15 dniach leczenia infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 3. 40-letnia kobieta leczona na chorobę Leśniowskiego-Crohna od roku, objawy trądziku wystąpiły po kilku tygodniach leczenia infliksymabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Stosowanie infliksymabu może prowadzić do powstania zmian trądzikowych, przy czym czas ich pojawienia waha się od kilkunastu dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ze względu na małą ilość zarejestrowanych przypadków można sądzić, że występowanie zmian trądzikowych pod wpływem stosowania infliksymabu jest stosunkowo rzadkim działaniem niepożądanym.</p>
<b>[415] Goiriz i wsp. 2007</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis 8 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy lub zmiany typu istniejącej już łuszczycy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadków Spośród przedstawionych 8 przypadków: 1 dotyczył stosowania infliksymabu (32-letni mężczyzna leczony na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, po 5 miesiącach od rozpoczęcia przyjmowania infliksymabu pojawiły się u niego objawy łuszczycy krostkowej); 6 przypadków dotyczyło stosowania etanerceptu i przekształcenia łuszczycy plackowatej, krostkowej i erytrodermicznej w łuszczycę grudkową (zakres czasowy pojawienia się zmian: 15 dni–18 miesięcy); 1 przypadek dotyczył stosowania adalimumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów; po 20 miesiącach zdiagnozowano u pacjenta łuszczycę krostkową dłoni i stóp.</p> <p style="text-align: center;">Przegląd Przegląd stanowi 14 opisów przypadków. Spośród nich, 9 dotyczyło stosowania infliksymabu (reumatoidalne zapalenie stawów – 2 przypadki, wrzodziejące zapalenie jelita grubego – 1 przypadek,</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	spondyloartropatie – 3 przypadki, zeszywniające zapalenie kręgosłupa – 1 przypadek, choroba Adamantiadesa-Behçeta – 2 przypadki). Zakres czasowy pojawienia się zmian łuszczykowych wyniósł 3–9,5 miesiąca. Łuszczyca krostkowa pojawiła się w 4 przypadkach, łuszczyca plackowata w 3 przypadkach, łuszczyca plackowata połączona z łuszczyką krostkową w 2 przypadkach. Pozostali pacjenci (5 osób) leczeni byli etanerceptem (N=2 + 1 osoba chora na łuszczycę) i adalimumabem (N=2). Po zastosowaniu powyższych leków stwierdzono wystąpienie następujących objawów: łuszczyca plackowata połączona z łuszczyką krostkową (N=2), łuszczyca krostkowa (N=1), łuszczyca plackowata połączona z łuszczyką grudkową (N=1) lub łuszczyca grudkowa (N=1).
<b>WNIOSKI</b>	Większość zgłoszonych przypadków dotyczyła pojawienia się łuszczyki krostkowej z lub bez towarzyszącej jej łuszczyki plackowatej. Inhibitory TNF- $\alpha$ mogą wpływać na zmianę równowagi pomiędzy różnymi cytokinami w krwi, powodując pojawienie się objawów łuszczyki lub zmianę jej rodzaju u pacjentów już leczonych na łuszczycę.
<b>[416] Wollina i wsp. 2008</b>	<p>W ramach opracowania wtórnego przedstawiono opis 6 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący pojawienia się zmian skórnych pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przedstawiono opis 114 przypadków zidentyfikowanych na podstawie przeglądu literatury medycznej (72 kobiety i 36 mężczyzn; w kilku przypadkach nie określono płci pacjentów) oraz 6 opisów przypadków (3 kobiety i 3 mężczyzn), u których pojawiły się zmiany skórne podczas leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, z przedziału wiekowego 13–78 lat (średnia wieku: 42,3 lat). Schorzenia, na które leczeni byli omawiani pacjenci, to: reumatoidalne zapalenie stawów (N=61), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=21), łuszczyca (N=10), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=8), zespół SAPHO (N=3), łuszczykowe zapalenie stawów (N=2), inne (N=15). Najczęściej pojawiającym się działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leków przeciwko TNF-<math>\alpha</math> była: łuszczyca (N=73), łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (N=37) oraz łuszczyca paznokci (N=6). U 25 pacjentów występowała już wcześniej łuszczyca (brak danych na temat 7 pacjentów), a występowanie choroby w rodzinie stwierdzono u 8 pacjentów (brak danych dotyczących 46 pacjentów). Pierwszy wysyp łuszczyki polekowej rozpoznano u 74 chorych, natomiast zaostrzenie lub nasilenie wcześniej istniejącej łuszczyki odnotowano u 25 pacjentów. Infliksymb stosowało 63 pacjentów, etanercept – 37 i adalimumab – 26 pacjentów. Kilku pacjentów leczono za pomocą więcej niż jednego inhibitora TNF-<math>\alpha</math>. Średni czas do pojawienia się zmian skórnych dla wszystkich badanych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> wynosił 9,5 miesiąca.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Jednym z działań niepożądanych wywołanych przez inhibitory TNF- $\alpha$ może być pojawienie się różnych rodzajów zmian skórnych, do których zalicza się: wysyp zmian łuszczykowych (zarówno alergicznych jak i niealergicznych), zaostrzenie istniejącej już łuszczyki z lub bez zmiany jej morfologii, indukcja łuszczyki u pacjentów, którzy nie wykazywali wcześniej symptomów choroby. Wyniki te potwierdzają prawdopodobieństwo istnienia różnych szlaków indukcji łuszczyki polekowej.
<b>[417] Collamer i wsp. 2010</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczyki pod wpływem leczenia anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd stanowi 104 opisy przypadków; 9 pacjentów leczono z powodu łuszczyki, 17 z powodu chorób zapalnych jelit, 23 z powodu chorób zwyrodnieniowych stawów, 49 z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, 6 z powodu innych chorób. Kobiety stanowiły 70% chorych. Infliksymb stosowano u 53% chorych, etanercept u 29%, adalimumab u 18%. Nowe przypadki łuszczyki po zastosowaniu inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> zdiagnozowano u 87% badanych, a u 13% zaobserwowano zaostrzenie choroby (pacjenci z łuszczykowym i reumatoidalnym zapaleniem stawów). Łuszczyca plackowata, jako działanie niepożądane stanowiła 49% wszystkich przypadków (łuszczyca grudkowa – 15%, łuszczyca krostkowa – 52%).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wystąpienie łuszczyki, jak również zaostrzenie już obecnego schorzenia, może pojawić się pod wpływem stosowania infliksymbu oraz innych leków przeciwko TNF- $\alpha$ . Częstość występowania tych objawów może wiązać się z predyspozycjami genetycznymi pacjentów. Więcej przypadków wystąpienia łuszczyki polekowej obserwowano u kobiet.
<b>[418] Collamer i wsp. 2008</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczyki pod wpływem leczenia anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd zawiera 207 opisów przypadków. U 43% pacjentów zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów, u 26% choroby zwyrodnieniowe stawów, u 20% choroby zapalne jelit. Średnia wieku wyniosła 45 lat, 65% badanych stanowiły kobiety; 59% było leczonych infliksymbem, 22% adalimumabem, 19% etanerceptem. Łuszczyca plackowata jako działanie niepożądane stanowiła 50% wszystkich przypadków (łuszczyca krostkowa – 56%, łuszczyca grudkowa – 12%); u 15% badanych zdiagnozowano więcej niż 1 rodzaj łuszczyki. Nie stwierdzono występowania żadnych statystycznie istotnych czynników predysponujących do rozwoju nowych przypadków łuszczyki. U 66% pacjentów możliwa była kontynuacja leczenia antagonistami TNF-<math>\alpha</math>.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie łuszczycy u chorych leczonych antagonistami TNF- $\alpha$ jest szeroko opisanym działaniem niepożądanym. Jednocześnie brak jest znanych czynników opisujących predyspozycje do jej wystąpienia u konkretnych osób. Więcej przypadków wystąpienia łuszczycy polekowej obserwowano u kobiet.
<b>[419] Ko i wsp. 2009</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy pod wpływem leczenia anty-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd stanowi 127 opisów przypadków. U 55,1% pacjentów stosowano infliksymab (N=70); u 27,6% etanercept (N=35); u 17,3% adalimumab (N=22). Kobiety stanowiły 58% przypadków; średnia wieku wynosiła 45,8 lat, a czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zmian chorobowych wyniósł średnio 10,5 miesięcy. Schorzenia, które stanowiły podstawę leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, to: reumatoidalne zapalenie stawów (50,4%), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (16,1%), choroba Leśniowskiego-Crohna (13%), łuszczycy (6,9%). Najczęściej pojawiającym się zdarzeniem niepożądanym była łuszczycy krostkowa dłoni i stóp (40,5% przypadków) oraz łuszczycy plackowata (33,1%). Najczęściej stosowaną metodą leczenia tych zmian było zastosowanie miejscowo kortykosteroidów (poprawa u 26,8% pacjentów). Zmiana na inny lek przeciwko TNF-<math>\alpha</math> prowadziła do poprawy objawów w 15,4% przypadkach, a najskuteczniejsze było zaprzestanie leczenia przeciwko TNF-<math>\alpha</math> (poprawa u 64,3% chorych).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie terapii przeciwko TNF- $\alpha$ może prowadzić do wystąpienia łuszczycy. Ponieważ zmiana na inny inhibitor TNF- $\alpha$ nie okazała się skuteczna w ustąpieniu objawów łuszczycy, możliwe jest, że za ten efekt odpowiedzialna jest cała klasa czynników anty TNF- $\alpha$ .
<b>[420] Massara i wsp. 2010</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis 2 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia sarkoidozy pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><b>Opis przypadków</b></p> <p>Pacjent 1 45-letni mężczyzna z 10-letnią historią łuszczycowego zapalenia stawów. Po dwóch latach leczenia infliksymabem (5 mg/kg m.c. co 6 tygodni, a następnie co 8 tygodni) u pacjenta zdiagnozowano sarkoidozę.</p> <p>Pacjent 2 30-letnia kobieta z 3-letnią historią łuszczycowego zapalenia stawów. Po dwóch latach leczenia adalimumabem u pacjentki zdiagnozowano sarkoidozę.</p> <p><b>Przegląd</b></p> <p>Przegląd stanowi 13 opisów przypadków pacjentów chorych na sarkoidozę wywołaną stosowaniem inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> (10 kobiet i 3 mężczyzn). Pacjenci przyjmowali terapię anty-TNF-<math>\alpha</math> najczęściej z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (N=6). Infliksymab stosowano w 5 przypadkach, a etanercept w 8 przypadkach.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia przeciwko TNF- $\alpha$ może prowadzić do zachorowania na sarkoidozę, przy czym większość przypadków dotyczyła kobiet.
<b>[421] Dhaille i wsp. 2010</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis dwóch przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący zachorowania na sarkoidozę pod wpływem stosowania terapii przeciwko TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><b>Opis przypadków.</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Przypadek 1. 47-letni mężczyzna chory na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów od 20 r.ż.; stosujący wcześniej leczenie miejscowe i adalimumab, bez poprawy. Wprowadzono do leczenia infliksymab i po 5 wlewie rozpoznano objawy skórnej sarkoidozy.</p> <p>Przypadek 2. 56-letnia pacjentka chora na wielostawowe młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów od 13 r.ż.; po otrzymaniu 6 dawek adalimumabu rozpoznano objawy skórnej sarkoidozy.</p> <p><b>Przegląd.</b> Przegląd stanowi 19 opisów przypadków wystąpienia objawów skórnej sarkoidozy u pacjentów stosujących inhibitory TNF-α. W 6 przypadkach stosowano infliksymab, w 1 przypadku adalimumab, w 12 przypadkach etanercept. Schorzenia, na które leczeni byli omawiani pacjenci, to: reumatoidalne zapalenie stawów (N=10), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=4), wielostawowe młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (N=1), polimialgia reumatyczna (N=1), łuszczycowe zapalenie stawów (N=3). Przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia do pojawienia się zmian skórnych wahał się od 1 miesiąca do 5 lat.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia przeciwko TNF-α może prowadzić do sarkoidozy skórnej lub sarkoido-podobnych zmian trzewnych.
<b>[422] Javot i wsp. 2011 (abstrakt)</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadków wystąpienia sarkoidozy pod wpływem czynników anty-TNF-α, zebranych w bazie danych <i>French Pharmacovigilance system database</i> i w literaturze (przegląd systematyczny).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Zidentyfikowano 7 przypadków w <i>French Pharmacovigilance system database</i> i 39 przypadków w literaturze, dotyczących stosowania infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu. Sarkoidoza została potwierdzona histologicznie u 22 pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i u 16 chorych na spondyloartropatię.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia przeciwko TNF-α może prowadzić do zachorowania na sarkoidozę, przy czym efekt ten wydaje się być spowodowany przez całą klasę inhibitorów TNF-α, bez względu na mechanizm działania pojedynczego leku (białko fuzyjne vs przeciwciała monoklonalne).
<b>[423] Mahil i wsp. 2013</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-α.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przegląd stanowi 65 opisów przypadków (18 mężczyzn i 47 kobiet). Najwięcej pacjentów znajdowało się w grupie wiekowej 35–45 lat (23 osoby) oraz 45–55 lat (20 osób). Wcześniejsze objawy demielinizacji zadeklarowało 2 pacjentów. Choroby, na które leczeni byli pacjenci za pomocą inhibitorów TNF-α, to: łuszczycy (N=3), reumatoidalne zapalenie stawów (N=27), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=5), łuszczycowe zapalenie stawów (N=10), młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (N=8), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=6), inne (N=6). Etanercept stosowano u 41 pacjentów, infliksymab u 14, adalimumab u 10 pacjentów. Najwięcej przypadków wystąpienia działania niepożądanego w postaci demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego, zaobserwowano w przedziale czasowym od 2 do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (27 przypadków). Zdiagnozowane objawy to: symptomy związane z kończynami (zaburzenia czucia, osłabienie, drętwienie, trudności w chodzeniu) (N=36); zaburzenia mowy (N=2); zapalenia nerwu wzrokowego (N=17); inne zaburzenia widzenia (N=9); osłupienie (N=1). W 54 przypadkach konieczne było odstawienie leku przeciwko TNF-α.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stwierdzono ryzyko występowania demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF-α. Najwięcej przypadków dotyczyło kobiet i było związane ze stosowaniem etanerceptu.
<b>[424] Cathcart i wsp. 2012 (abstrakt)</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący zachorowania na sarkoidozę pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-α.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Przegląd stanowi 34 opisy przypadków wystąpienia sarkoidozy, głównie u pacjentów leczonych na choroby reumatologiczne. Odstawienie leku skutkowało całkowitym ustąpieniem objawów sarkoidozy (za wyjątkiem jednego przypadku). Średni czas pomiędzy rozpoczęciem leczenia a wystąpieniem objawów niepożądanych wynosił 22 miesiące. Średni czas do ustąpienia objawów po odstawieniu leku wynosił 5,2 miesięcy.
<b>WNIOSKI</b>	Sarkoidoza jest jednym z możliwych działań niepożądanych występujących podczas stosowania leków anti-TNF- $\alpha$ i prawdopodobnie najczęściej dotyka chorych leczonych z powodu chorób reumatologicznych.
<b>[425] Famenini i wsp. 2013 (abstrakt)</b>	Przegląd przedstawia opis jednego przypadku oraz przegląd systematyczny (142 opisów przypadków) dotyczących wystąpienia łuszczycy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ (infliksymab, adalimumab, etanercept) z powodu chorób reumatologicznych i schorzeń zapalnych jelit.
<b>WNIOSKI</b>	Opracowanie dostępne było jedynie w postaci abstraktu dlatego wyciągnięcie wniosków było niemożliwe ze względu na ograniczoną ilość informacji.
<b>[426] Osório i wsp. 2012</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis 5 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący pojawienia się wykwitów łuszczycy z ostrym zajęciem głowy połączonym z łysieniem, pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród opisanych 15 przypadków, 11 stanowiły kobiety. 12 pacjentów leczono z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, 1 pacjenta z powodu zesztywniającego zapalenia stawów kregostupa, 1 pacjenta z powodu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, 1 pacjenta z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Infliksymab stosowano, podobnie jak adalimumab, u 7 pacjentów, a u 1 pacjenta stosowano terapię kolejno: infliksymab–adalimumab–infliksymab. U 13 pacjentów konieczne było odstawienie leku i wprowadzenie innej terapii (głównie leczenie miejscowe i metotreksat); u 3 z nich ponownie wprowadzono leczenie anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ może prowadzić do pojawienia się łuszczycy, również w rejonie owłosionej skóry głowy, jak i do łysienia. W przypadkach ostrego zajęcia głowy przez zmiany łuszczycowe rekomendowane jest wycofanie terapii anti-TNF- $\alpha$ i zastąpienie jej leczeniem systemowym.
<b>[427] Lee i wsp. 2002</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia zagrażającej życiu histoplazmozy pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, na podstawie informacji zawartych w bazie danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd stanowi 10 opisów przypadków infekcji grzybem <i>Histoplasma capsulatum</i> wywołującym histoplazmozę; 9 przypadków związanych było ze stosowaniem infliksymabu i 1 etanerceptu. U pacjentów leczonych infliksymabem objawy histoplazmozy występowały w ciągu od 1 tygodnia do 6 miesięcy od pierwszej infuzji. W przypadku 9 pacjentów wymagane było leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, jeden z nich zmarł. Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie inne leki immunosupresyjne i wszyscy mieszkali w regionach objętych zwiększonym ryzykiem zakażeń <i>Histoplasma capsulatum</i>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Pacjenci przyjmujący leczenie przeciwko TNF- $\alpha$ (głównie infliksymab) mogą być narażeni na wystąpienie infekcji wywołanej grzybem <i>Histoplasma capsulatum</i> , szczególnie jeżeli zamieszkują obszary objęte zwiększonym ryzykiem zachorowania na histoplazmozę.
<b>[428] Wallis i wsp. 2005</b>	<p>Celem opracowania wtórnego był przegląd systematyczny dotyczący odnowienia utajonych infekcji ziarniniakowych pod wpływem stosowania infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Na 197 000 pacjentów leczonych infliksymabem, całkowita liczba pacjentów u których doszło do odnowienia utajonych infekcji ziarniniakowych wyniosła 255 (dla etanerceptu 68 pacjentów na 113 000</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>leczonych; RR=2,15; p&lt;0,0001).                      Najczęściej pojawiała się gruźlica (106 dla infliksymabu, 32 dla etanerceptu; RR=1,90; p&lt;0,0001), a najrzadziej bartonelloza, legionelloza, trąd, pneumocystoza (po 1 przypadku dla infliksymabu). Inne pojawiające się infekcje ziarniniakowe wywołane stosowaniem infliksymabu, to: histoplazmoza (N=37), niegruźlica mykobakterioza (N=22), kandydoza (N=20), aspergiloza (N=17), listerioza (N=17), kokcydiodomikoza (N=11), kryptokokoza (N=10), nocardioza (N=7), toksoplazmoza (N=4).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Infliksymab może stwarzać większe ryzyko reaktywacji zakażeń ziarniniakowych w porównaniu do etanerceptu, co może być odzwierciedleniem podstawowych różnic w skutkach działania biologicznego tych dwóch leków.</p>
<b>[429] Costa i wsp. 2007</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia toczenia rumieniowatego pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      Przegląd stanowi 33 opisów przypadków. Wśród schorzeń leczonych za pomocą inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, najczęściej przypadków stanowiło reumatoidalne zapalenie stawów (N=25; 76%). Infliksymab stosowano u 21 pacjentów (64%), etanercept u 10 (30%), adalimumab u 2 pacjentów (6%). W 100% przypadków (brak danych dotyczących 1 pacjenta) wyniki badań wykazały obecność przeciwciał przeciwjądrowych, w 91% przypadków (brak danych dotyczących 1 pacjenta) wyniki badań wykazały obecność przeciwciał anti-dsDNA. Hipokomplementemii wykazano u 59% pacjentów (brak danych dotyczących 10 pacjentów). Zdiagnozowano 5 przypadków towarzyszącego toczniowi uszkodzenia nerek; infliksymab stosowano u 1 pacjenta, etanercept u 3 pacjentów, adalimumab u 1 pacjenta.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF-<math>\alpha</math> możliwe jest wystąpienie toczenia rumieniowatego, jako jednego z działań niepożądanych, czemu mogą również towarzyszyć choroby nerek. Wyniki badań potwierdzają, że u pacjentów opisanych w opracowaniu tocznia rumieniowata pojawił się z powodu stosowania leków anti-TNF-<math>\alpha</math> (w tradycyjnym opisie choroby nie występują w surowicy krwi przeciwciała ANA i anti-dsDNA).</p>
<b>[430] Ramos-Casalas i wsp. 2007</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący 233 opisów przypadków wystąpienia chorób autoimmunologicznych (zapalenie naczyń krwionośnych skóry 113, tocznia 92, śródmiąższowe choroby płuc 24, inne 4), po zastosowaniu terapii przeciwko TNF-<math>\alpha</math>. Schorzenia, na które leczono pacjentów to: reumatoidalne zapalenie stawów (N=187; 83%), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=17), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=7), łuszczykowe zapalenie stawów (N=6), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (N=5), inne (N=3). Infliksymab podawano u 105 pacjentów, etanercept u 96 pacjentów, adalimumab u 21 pacjentów.</p> <p>Zapalenie naczyń.                      Infliksymab stosowało 47 pacjentów, etanercept 59 pacjentów, adalimumab 5 pacjentów. W 84% przypadków pacjenci przyjmowali terapię przeciwko TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Najczęściej diagnozowanym typem zapalenia naczyń było leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, a najczęstszym zgłaszanym objawem skórny był płamica. U ¼ pacjentów zdiagnozowano ostre stadium zapalenia naczyń. Zarejestrowano 2 przypadki zgonów.</p> <p>Toczeń.                      Infliksymab stosowało 40 pacjentów, etanercept 37 pacjentów, adalimumab 15 pacjentów. W 84% przypadków pacjenci przyjmowali terapię przeciwko TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Prawie połowa przypadków spełniała 4 lub więcej kryteriów klasyfikacyjnych dla toczenia rumieniowatego układuowego.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Stosowanie środków anti-TNF-<math>\alpha</math> może wiązać się ze wzrostem liczby przypadków wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych, przede wszystkim zapalenia naczyń krwionośnych skóry, zespołu toczniopodobnego, układuowego toczenia rumieniowatego i śródmiąższowego zapalenia płuc.</p>
<b>[431] Garcés i wsp. 2013</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny i metaanalizę badań dotyczących powstawania przeciwciał w trakcie leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> pacjentów z łuszczyką, łuszczykowym zapaleniem stawów, spondyloartropaią i nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      U pacjentów wykryto przeciwciała ADA (przeciwlekowe) przeciwko zastosowanym inhibitorom TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab i adalimumab), które zmniejszały tempo odpowiedzi na leczenie o 68%. Jednoczesne podanie metotreksatu z wymienionymi lekami skutkowało zmniejszeniem negatywnego efektu.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Opis badania wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, ponieważ nadal nie poznano dokładnych mechanizmów zachodzących w organizmie podczas terapii typu TNF- $\alpha$ . Stąd też konieczność stałego monitorowania pacjentów podczas tego typu leczenia i przywiązywania uwagi do potencjalnej immunogenności terapii biologicznych.
<b>[432] Bongartz i wsp. 2006</b>	Celem opracowania było oszacowanie ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz nowotworów w przypadku stosowania terapii inhibitorami TNF u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Do analizy włączono 9 badań, które obejmowały w sumie 5014 pacjentów. Nowotwory złośliwe po leczeniu blokerami TNF wystąpiły w sumie u 35 osób, w tym: 12 wśród osób leczonych infliksymabem i 23 wśród osób leczonych adalimumabem. W grupie kontrolnej (placebo) nowotwory złośliwe wystąpiły tylko u 3 osób. Poważne działania niepożądane wystąpiły w sumie u 126 pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów TNF, w tym: 88 u osób leczonych infliksymabem i 38 wśród osób leczonych adalimumabem. W grupie kontrolnej poważne działania niepożądane wystąpiły u 26 pacjentów. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w przypadku przyjmowania inhibitorów TNF było dwukrotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=2; 95% CI=1,3-31).
<b>WNIOSKI</b>	Przeprowadzona metaanaliza wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz zwiększone ryzyko występowania nowotworów u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych inhibitorami TNF.
<b>[433] Shah i wsp. 2015</b>	Brak abstraktu i pełnego tekstu.
<b>[434] Narula i wsp. 2014 [ABSTRAKT]</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opracowanie wtórne przedstawia występowanie działań niepożądanych w przypadku stosowania leczenia biologicznego u kobiet w ciąży. W wyniku przeglądu nie stwierdzono niekorzystnych wyników ciąży między kobietami z IBD stosującymi leki biologiczne, a grupą kontrolną (OR=1; 95%CI: 0,72–1,41). Nie stwierdzono również istotnej różnicy w częstości aborcji (OR=1,53; 95%CI: 0,97–2,41), porodu przedwczesnego (OR=1,00; 95%CI: 0,62–1,62), niską masą urodzeniową (OR=1,05; 95%CI: 1,05; 95%CI: 0,62–1,78) lub wady wrodzonej (OR=1,10; 95%CI: 0,58–2,09).
<b>WNIOSKI</b>	Terapia biologiczna nie wpływa negatywnie na płód i kobiety w ciąży.
<b>[435] Harnett i wsp. 2014</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku mężczyzny, 2-letnią historią ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Zgłosił się on do szpitala z bólem w klatce piersiowej i dusznościami. Wcześniej leczony był azatiopryną, perdniozmem, kolchicyną i infliksymabem. Terapia infliksymabem została rozpoczęta 19 miesięcy wcześniej (dawka przyjmowana co 8 tygodni), a ostatnia dawka leku przyjęta była dwa miesiące przed zgłoszeniem się do szpitala. Wykryto u niego również przeciwciała anti-infliksymab, które zmniejszyły się 12 miesięcy po przerwaniu stosowania leku.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może przyczynić się do wytworzenia przeciwciał.
<b>[436] Selvaggi i wsp. 2015</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opracowanie wtórne przedstawia częstość występowania powikłań związanych z zespoleniem zbiornika krętniczego z odbytem u pacjentów przyjmujących infliksymab. W wyniku przeglądu stwierdzono, że powikłania związane z zespoleniem zbiornika krętniczego z odbytem występowały częściej u pacjentów przyjmujących infliksymab (OR=4,12; 95%CI: 2,37–7,15). Otrzymanie co najmniej 3 dawek infliksymabu zwiększa ryzyko wczesnych powikłań (OR=9,59; 95%CI: 2,92–31,44).
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań związanych z zespoleniem zbiornika krętniczego z odbytem.
<b>[437] Lorenzetti i wsp. 2014</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie gruźlicy w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego. W wyniku przeglądu stwierdzono wystąpienie gruźlicy wśród 26 (0,26%) przypadków z 10 010 badanych pacjentów poddanych terapii biologicznej. Nie zaobserwowano wystąpienia gruźlicy wśród pacjentów przyjmujących placebo lub placebo z leczeniem immunosupresyjnym. Różnica ta była istotna statystycznie (OD=24,8; 95%CI: 2,4; 133). Wykazano również wyższe ryzyko wystąpienia gruźlicy wśród pacjentów poddanych terapii skojarzonej (leczenie biologiczne i immunosupresyjne) w porównaniu do monoterapii lekami biologicznymi.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie terapii biologicznej może wiązać się z wystąpieniem gruźlicy,
<b>[438] Baert i wsp. 2007 [ABSTRAKT]</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Reakcje infuzyjne są indukowane przez obecność przeciwciał anti-infliksymab w surowicy. Stosowanie jednocześnie sterydów może zmniejszyć immunogenność.
<b>WNIOSKI</b>	-
<b>[439] Nanda i wsp. 2014</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W wyniku metaanalizy stwierdzono, że występowanie przeciwciał anti-infliksymab przyczynia się do utraty odpowiedzi klinicznej na leczenie (RR=3,2; 95%CI: 2,0; 4,9, p<0,0001). Wśród pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, wynik ten jest nieistotny statystycznie (RR=2,2; 95%CI: 0,5-9,0; p=0,3). Wykazano również dużo niższe stężenie infliksymabu w surowicy krwi u pacjentów, u których występują przeciwciała anti-infliksymab.
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie przeciwciał anti-infliksymab może wiązać się z utratą odpowiedzi na leczenie.
<b>[440] Ferrero i wsp. 2004</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opracowanie wtórne przedstawia występowanie działań niepożądanych podczas leczenia infliksymabem kobiet w ciąży. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu stosowania infliksymabu na rozwój zarodka i przebieg ciąży. Wykazano pojedyncze przypadki śmierci noworodków lub porodów przedwczesnych, jednak dowody są zbyt słabe aby potwierdziły wpływ leczenia na te zdarzenia.
<b>WNIOSKI</b>	Nie ma wystarczających dowodów aby określić toksyczny wpływ na płód.
<b>[441] Colina i wsp. 2013</b>	<b>Opis przypadku</b> 52-letnia kobieta z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wprowadzono terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po 4 infuzji leku stwierdzono dysfunkcję wątroby oraz obfite nacieki zapalne. Infliksymab został wycofany z leczenia. <b>Przegląd</b> W wyniku przeglądu wyodrębniono dodatkowo 28 przypadków urazów wątroby w związku z stosowaniem terapii infliksymabem. Dysfunkcja występowała w różnym czasie od rozpoczęcia terapii (od 1 tygodnia do 2 lat). Wykazano również, że w większości przypadków, przed rozpoczęciem terapii infliksymabem stosowano leki przeciwzapalne, immunomodulacyjne i steroidy. Najczęściej występującymi dysfunkcjami wątroby były: zapalenia, zwłóknienia, obecność komórek plazmatycznych, limfocytów, neutrofilii i eozynofili.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie leczenia infliksymabem wiąże się z ryzykiem wystąpienia dysfunkcji wątroby.
<b>[442] Ford i wsp. 2013</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opracowanie wtórne przedstawia występowanie infekcji podczas stosowania terapii biologicznych. Autorzy opracowania wtórnego wskazali na wystąpienie 8 przypadków <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , 8 przypadków zakażenia herpes simplex, 6 przypadków kandydozy ustnej lub przełyku, 6 przypadków zakażenia półpaścem, 2 przypadki ospy wietrznej, 2 przypadki cytomegalowirusa lub zakażenia

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	wirusem Epsteina-Barr oraz jednego przypadku infekcji Nocardia wśród pacjentów przyjmujących leczenie aktywne. Wykazano również dwukrotnie wyższe wystąpienie infekcji wśród pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne w porównaniu do placebo. Wyższe ryzyko infekcji wystąpiło również w przypadku badań, w których leczenie trwało <8 tygodni w porównaniu do badań, w których leczenie trwało >8 tygodni.
<b>WNIOSKI</b>	Terapia lekami biologicznymi wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji.
<b>[443] Veerappan i wsp. 2011</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie stwierdzono negatywnego efektu leczenia biologicznego na strukturę kości i ryzyko ich złamań u pacjentów z IBD.
<b>WNIOSKI</b>	-
<b>[444] Nanau i wsp. 2014</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W wyniku przeglądu wykazano, że ryzyko zakażenia gruźlicą jest większe w grupie stosującej infliksymbab w porównaniu do populacji ogólnej (SIR=18,6; 95%CI: 13,4; 25,8). Wykazano również, że mykobakterioza środowiskowa występuje częściej wśród osób leczonych infliksymbabem (74 przypadki na 100000 osobolat) w porównaniu do populacji ogólnej (4,1 przypadków na 100000 osobolat). Zakażenie <i>L. monocytogenes</i> występują wśród 43 przypadków na 1000000 osób w populacji leczonej infliksymbabem w porównaniu do 3 przypadków na 1000000 osób w populacji ogólnej. W jednym z badań wykazano wyższe ryzyko zakażenia <i>Legionella pneumophila</i> wśród pacjentów leczonych infliksymbabem w porównaniu do populacji ogólnej francuzów.
<b>WNIOSKI</b>	Istnieje ryzyko infekcji związane z terapią infliksymbabem.
<b>[445] Subramanian i wsp. 2006</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opracowanie wtórne przedstawia ryzyko wystąpienia komplikacji pooperacyjnych u pacjentów stosujących infliksymbab. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w długości hospitalizacji pooperacyjnej oraz wystąpieniu komplikacji.
<b>WNIOSKI</b>	Nie wykazano ryzyka wystąpienia komplikacji pooperacyjnych u pacjentów przyjmujących infliksymbab.
<b>[446] Williams i wsp. 2014</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W badaniach wzięło udział w sumie 4135 pacjentów z IBD przyjmujących leczenie biologiczne. Stwierdzono wystąpienie nowotworów wśród 9 pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne. Nie było istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nowotworów pomiędzy grupą przujmującą leki biologiczne w porównaniu do placebo (RR=0,77; 95%CI: 0,37-1,59).
<b>WNIOSKI</b>	Nie stwierdzono powiązania w występowaniu nowotworów z przyjmowaniem leczenia biologicznego.
<b>[447] Marchioni i wsp. 2014</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opracowanie wtórne przedstawia ryzyko wystąpienia powikłań wśród kobiet w ciąży stosujących leczenie biologiczne. W wyniku przeglądu wykazano, że wśród pacjentek stosujących infliksymbab, wstąpiło 10,6% spontanicznych poronień, 1,1% martwych urodzeń, 26,9% przedwczesnych urodzeń, 4,4% dzieci z niską masą urodzeniową. Nie wykazano jednak powiązania z leczeniem.
<b>WNIOSKI</b>	Nie wykazano negatywnych skutków leczenia infliksymbabem kobiet w ciąży.
<b>[448] Nayfe i wsp. 2015</b>	Brak pełnego tekstu i abstraktu.



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[449] Narula i wsp. 2015 [ABSTRAKT]	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Działania niepożądane wystąpiły u 23% pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 6,7% pacjentów, natomiast śmiertelność wynosiła 1%.
WNIOSKI	-
[450] Mozaffari i wsp. 2015	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W sumie 83 kobiety w ciąży z IBD, przyjmujące leczenie biologiczne, zostały uwzględnione w przeglądzie. Terapia infliksymabem nie wiąże się z ryzykiem wad wrodzonych, opóźnieniem wzrostu wewnątrzmacicznego lub niską masą urodzeniową. Wystąpiła jedynie 11 poronień. W kolejnych badaniach również nie stwierdzono negatywnego wpływu infliksymabu na przebieg ciąży. W jednym z badań, w którym wzięło udział 10 ciężarnych kobiet z IBD leczonych infliksymabem stwierdzono 3 porody przedwczesne i 1 niską wagę urodzeniową.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu nie ma wpływu na przebieg ciąży.
[451] Narula i wsp. 2014 [ABSTRAKT]	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu działań niepożądanych, powikłań pooperacyjnych i śmiertelności pomiędzy grupą pacjentów stosujących infliksymab, a grupą pacjentów stosujących cyklosporynę.
WNIOSKI	-
[452] Shah i wsp. 2014 [ABSTRAKT]	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych w wyniku stosowania terapii biologicznej w porównaniu do terapii immunomodulatorami w indukcji leczenia (RR=0,7; 95%CI: 0,3–1,8), w leczeniu podtrzymującym (RR=0,7; 95%CI: 0,3–1,7) oraz w wynikach połączonych dla indukcji i fazy podtrzymującej (RR=0,5; 95%CI: 0,3–1,0).
WNIOSKI	-
[453] Singh i wsp. 2014	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W wyniku metaanalizy stwierdzono, że nie istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia czerniaka u pacjentów stosujących terapię biologiczną (RR=1,08; 95%CI: 0,59–1,96).
WNIOSKI	-
[454] Nielsen i wsp. 2013	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opracowanie wtórne przedstawia ryzyko negatywnego wpływu na płód stosowania terapii biologicznej u kobiet w ciąży. W niektórych opisach przypadku stosowanie infliksymabu można było powiązać z wystąpieniem powikłań ciąży. W jednym z badań, u dwóch kobiet wystąpiła polidaktylia, jednak przyjmowały one również przed zajściem w ciążę metotreksat (dla którego badania wykazały negatywny wpływ na płód i kobiety w ciąży). W innym badaniu, w którym wzięło udział 10 kobiet w ciąży, stwierdzono 3 przypadki przedwczesnego porodu oraz 1 niską masę urodzeniową. W jednym z większych badań, do którego włączono 96 kobiet z bezpośrednim narażeniem na infliksymab, nie stwierdzono większej częstości występowania powikłań niż w populacji ogólnej. Do kolejnego badania włącznie 1232 kobiety z IBD, z których 357 przyjmowało leczenie biologiczne podczas ciąży. Nie stwierdzono u nich większego ryzyka wystąpienia samoistnego poronienia, niskiej wagi

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	urodzeniowej lub wad wrodzonych (RR=0,8; 95%CI: 0,5–1,3).
<b>WNIOSKI</b>	Nie stwierdzono istotnego wpływu stosowania infliksymbabu na przebieg ciąży.
<b>[455] Blonski i wsp. 2010 [ABSTRAKT]</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie odnaleziono wystarczających dowodów aby określić powiązanie pomiędzy leczeniem infliksymbabem a występowaniem WZW typu C.
<b>WNIOSKI</b>	-
<b>[456] Lv i wsp. 2014</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W grupie przyjmującej leczenie biologiczne działania niepożądane wystąpiły u 16,9% pacjentów w porównaniu do 20,0% pacjentów przyjmującej placebo. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było porównywalne w grupie przyjmującej leczenie biologiczne i w grupie przyjmującej placebo (RR=0,83; 95%CI: 0,69–1,00). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą leczenie biologiczne, a grupą przyjmującą cyklosporynę (RR=0,63; 95%CI: 0,30–1,34).
<b>WNIOSKI</b>	Terapia biologiczna jest dobrze tolerowana przez pacjentów.
<b>[457] Yang i wsp. 2012</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu komplikacji pooperacyjnych pomiędzy grupą przyjmującą infliksymbab a grupą kontrolną (OR=1,09; 95%CI: 0,87–1,37). Nie stwierdzono również istotnej statystycznej różnicy pomiędzy występowaniem wczesnych zakażeń pooperacyjnych (OR=1,10; 95%CI: 0,51–2,38) i występowaniem wczesnych powikłań pooperacyjnych nie związanych z zakażeniami (OR=1,10; 95%CI: 0,76–1,59) pomiędzy grupą przyjmującą infliksymbab a grupą kontrolną. W badaniach, w których infliksymbab podawano 12 miesięcy przed operacją wykazano istotnie statystyczną różnicę w występowaniu infekcji pooperacyjnych w skutek stosowania infliksymbabu w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=0,43; 95%CI: 0,22–0,83).
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymbabu przed operacją może skutkować wystąpieniem infekcji pooperacyjnych.
<b>[458] Chang i wsp. 2013</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W wyniku metaanalizy nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania działań niepożądanych podczas stosowania infliksymbabu (21,8%) w porównaniu do cyklosporyny (23,9%) OR=0,76 (95%CI: 0,34-1,70). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w częstości występowania komplikacji pooperacyjnych podczas stosowania infliksymbabu (2,8%) w porównaniu do cyklosporyny (0,7%), OR=1,66 (95%CI: 0,26–10,50).
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymbabem nie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i komplikacji pooperacyjnych w porównaniu do cyklosporyny.
<b>[459] Narula i wsp. 2013</b>	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W wyniku metaanalizy stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia infekcji pooperacyjnych w grupie przyjmującej leczenie biologiczne, w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=1,56; 95%CI: 1,09–2,24; NNH=14). Stwierdzono również wyższe ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych nie związanych z infekcjami w grupie przyjmującej leczenie biologiczne w porównaniu do kontroli (OR=1,57; 95%CI: 1,14-2,17; NNH=11). Ogólnie komplikacje pooperacyjne częściej występowały w grupie przyjmującej terapię biologiczną w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=1,73; 95%CI: 1,23–2,43; NNH=7).
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie terapii biologicznych wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia komplikacji pooperacyjnych.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p><b>[460] Leblanc i wsp. 2011</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Zakażenia stwierdzono u siedmiu pacjentów w pierwszej linii terapii ratunkowej (w tym infekcje bakteryjne, <i>Clostridium difficile</i> oraz wirus cytomegalii). Działania niepożądane wystąpiły w sumie u 19 (22%) pacjentów, w tym jeden zgon. Zgon nastąpił u 40-letniego mężczyzny, u którego wskutek kolektomii nastąpiła zatorowość płucna. Pacjent ten na początku, przez 16 dni, leczony był cyklosporyną, a następnie otrzymał dwie dawki infliksymabu. W drugiej linii terapii infekcje wystąpiły u 9 pacjentów. Wskutek wystąpienia działań niepożądanych, leczenie zostało przerwane u 4 pacjentów (1 z grupy przyjmującej infliksymab, oraz 3 w grupie przyjmującej cyklosporynę).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Stosowanie infliksymabu może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych.</p>
<p><b>[461] Huang i wsp. 2011</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono: bóle brzucha, nudności, bóle stawów i infekcje górnych dróg oddechowych. W grupie przyjmującej leczenie biologiczne działania niepożądane wystąpiły u 77,4% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u 76,5% pacjentów. Do najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych autorzy zaliczyli: zapalenie płuc, posocznica, gruźlica, toczeń polekowy i nowotwory). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 13,3% pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne i u 17% pacjentów z grupy kontrolnej. U 4 pacjentów z grupy przyjmującej leczenie biologiczne stwierdzono nowotwór złośliwy ( w grupie kontrolnej: 3 nowotwory).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Terapia biologiczna może spowodować wystąpienie działań niepożądanych, jednak częstość ich występowania nie różni się istotnie od częstości występowania w grupie kontrolnej.</p>
<p><b>[462] Lichtenstein i wsp. 2012</b></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W wyniku badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń, poważnych infekcji lub nowotworów złośliwych w grupie pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy przyjmującej placebo u pacjentów z IBD. W przypadku wystąpienia infekcji, stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów z WZJG przyjmujących infliksymab w porównaniu do placebo (50,1% vs 36,3%, p&lt;0,001). 3 pacjentów leczonych infliksymabem zmarło wskutek szoku septycznego.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Stosowanie infliksymabu u pacjentów z WZJG może wiązać się z wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji.</p>

## 14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

**Tabela 88. Ocena w skali Jadad dla badania o akronimie ACCENT I [1]–[6] i badania o akronimie ACCENT II [7]–[10].**

[ref]	Badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6]			Badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 38 osób w grupie badanej I, 49 osób w grupie badanej II, 37 osób w grupie badanej III.	Tak	1	Tak, łącznie 24 pacjentów.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano opisu metody randomizacji.	Nie	0	Zastosowano randomizację komputerową ze stratyfikacją.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Lek i placebo charakteryzowały się identycznym wyglądem.	Tak	1	Lek i placebo charakteryzowały się identycznym wyglądem.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>4</b>			<b>4</b>	

**Tabela 89. Ocena w skali Jadad dla badania Requero i wsp. [11]–[13] i [14].**

[ref]	Badanie Requero i wsp. [11]–[13]			Tursi i wsp. 2014 [14]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Nie	0	Nie, badanie jest badaniem otwartym (ang. <i>open label study</i> ).
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Nie	0	Brak informacji o utracie	Nie	0	Brak informacji o

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



			pacjentów.			utracie pacjentów.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Zastosowano randomizację blokową.	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację prostą
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano opisu zaślepienia.	-	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	-	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	-	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>2</b>			<b>2</b>	

**Tabela 90. Ocena w skali Jadad dla badania [17] i [18].**

[ref]	Badanie Yoshida i wsp. 2012 [17]			Badanie Hyams i wsp. 2007 [18]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest badaniem otwartym (ang. <i>open label study</i> ).	Nie	0	Nie, badanie jest badaniem otwartym (ang. <i>open label study</i> ).
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	-	Brak dostępu do pełnego tekstu uniemożliwiła przeprowadzenie oceny jakości badania.		Tak	1	Tak, 10 pacjentów z grupy badanej I i 12 pacjentów z grupy badanej II.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	-			Nie	0	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	-			Nie	0	Badanie nie było zaślepienie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	-			Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	-			Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>-</b>			<b>2</b>	

**Tabela 91. Ocena w skali Jadad dla badania [19] i [20].**

[ref]	Badanie Assche i wsp. 2012 [19]			Badanie Ruemmele i wsp. 2009 [20]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest badaniem otwartym (ang. <i>open label study</i> ).	Nie	0	Nie, badanie jest badaniem otwartym (ang. <i>open label study</i> ).
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, łącznie 11 pacjentów.	Tak	1	Tak, łącznie 3 pacjentów z grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano opisu metody randomizacji.	Nie	0	Zastosowano randomizację komputerową ze stratyfikacją.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Badanie nie było zaślepienie.	Nie	0	Badanie nie było zaślepienie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>2</b>			<b>2</b>	

## 14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

ocenę badań klinicznych (non-RCT) przeprowadzono dla badań o niższej wiarygodności włączonych do zasadniczej części analizy: 2 retrospektywnych badań kohortowych [15], [16].

**Tabela 92. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie		Punkt		
		[15]	[16]	
Referencja		[15]	[16]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywna dla przeciętnej populacji		Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	Ambulatoryjni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
		Nie		
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Ambulatoryjni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji			

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	grupy eksponowanej (kohorty)	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	*	
		Brak informacji		*

\*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

## 14.11. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 93. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
<b>CDAI (ang. Crohn's Disease Activity Index)</b>	Zunifikowany, wiarygodny system oceny aktywności choroby Crohna używany do 1970 roku w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych za pomocą 8 zmiennych, w tym 2 dotyczących subiektywnych odczuć. Liczba luźnych wypróżnień jest podstawowym elementem w ocenie. Ponadto zawiera parametry, takie jak obecność bólów brzucha, ogólne samopoczucie, masa ciała, obecność macalengo guza w brzuchu, konieczność stosowania leków przeciwbiegunkowych, hematokryt, OB., poziom albumin. Są one określane w skali stopniowej sumarycznie od 0 do 600.
<b>IBDQ (ang. Irritable Bowel Disease Questionnaire)</b>	Kwestionariusz powstał pod koniec lat 80-tych i służy do oceny jakości życia chorych z chorobami zapalnymi jelit. Zawiera 32 pytania, które pozwalają ocenić ogólną aktywność choroby w codziennym życiu oraz funkcjonowanie przewodu pokarmowego: nawyki dotyczące wypróżnień, występowanie bólów brzucha (10 pytań); objawy ogólne – zmęczenie, jakość snu (5 pytań); wydajność społeczna – możliwość pracy zawodowej, potrzeba świadczeń socjalnych (5 pytań), stan emocjonalny – złość, depresja, rozdrażnienie (12 pytań). Pacjenci oceniają w 7-punktowej skali Likerta: od 1-złe funkcjonowanie do 7-dobre. Punktacją od 32–224 z dużą dokładnością określa jakość życia. Pacjenci w remisji zwykle osiągają 170–190 punktów.
<b>Kwestionariusz SF-36 (Short Form 36)</b>	Wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu doniesień: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. Physical Component Score) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. Mental Component Score), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia.
<b>Skala Rutgeerts'a</b>	Skala służąca do oceny nasilenia choroby CD podczas przeprowadzanego badania endoskopowego. Przeprowadzający badanie dokonuje oceny za pomocą 5-punktowej skali, gdzie: 0-brak zmian jelita; 1-pięć lub mniej zmian aftowych, 2- pięć lub więcej zmian aftowych z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami lub pominięcie obszarów z większymi zmianami lub zmiany ograniczone do obszaru jelita krętego, 3-aftowe zapalenie jelita krętego z rozproszonym stanem zapalnym błony śluzowej; 4-rozporoszone zapalenie błony śluzowej jelita z dużymi owrzodzeniami i guzami.

### 14.11.1. WSKAŹNIK CDAI

Tabela 94. Metody obliczania wskaźnika CDAI.

Objaw	Mnożnik	Wartość
Liczba luźnych stolców/tydzień	x2	
Bóle brzucha w skali 2–3/ tydzień	x5	
Samopoczucie w skali 0–4/ tydzień	x7	
Objawy dodatkowe i powikłania: 1 za każdy	x20	
Leki antyperystaltyczne: 0–1	x30	
Guz w jamie brzusznej: 0–2–5	x10	
Hematokryt Ht:	Kobiety (42-Ht)	x6
	Mężczyźni (47-Ht)	x6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x1	
<b>SUMA</b>		



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 95. Aktywność choroby na podstawie CDAI.**

Wartość wskaźnika CDAI	Aktywność choroby
<150	Remisja
150–220	Miała aktywność
220–450	Średnia aktywność
>450	Duża aktywność

## 14.12. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

**Tabela 96. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie ACCENT I [1]–[6] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do placebo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Badanie o akronimie ACCENT I [1]–[6]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby, brak danych na temat typu badania <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> , autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem placebo.	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, utrata dużego odsetka pacjentów (>20%) z okresu obserwacji.	

**Tabela 97. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego o akronimie ACCENT II [7]–[10] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do placebo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Badanie o akronimie ACCENT II [7]–[10]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby, brak danych na temat typu badania <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> , autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem placebo.	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu)	

**Tabela 98. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [11]–[13] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do placebo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Badanie [11]–[13]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby, brak danych na temat typu badania <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> , autorzy analizy założyli że badanie było typu <i>superiority</i> względem placebo.	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody zaślepienia próby, brak informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji, niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu)	

**Tabela 99. Ocena jakości danych z badania o niższej wiarygodności [14] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Badanie Tursi i wsp. 2014 [14]	
Rodzaj badania: randomizowane, prospektywne, otwarte badanie pilotażowe z grupą kontrolną; brak danych na temat typu badania <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> .	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu), brak informacji o utracie pacjentów z badania.	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 100. Ocena jakości danych z badania o niższej wiarygodności [15] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Badanie Tursi i wsp. 2014 [15]	
Rodzaj badania: retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z grupą kontrolną	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu), utrata dużego odsetka pacjentów (>20%) z okresu obserwacji.	

**Tabela 101. Ocena jakości danych z badania o niższej wiarygodności [16] dotyczącego zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Badanie Osterman i wsp. 2014 [16]	
Rodzaj badania: retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z grupą kontrolną	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby, brak randomizacji, brak informacji o długości okresu obserwacyjnego, brak informacji o utracie pacjentów z badania.	

### 14.13. TABELLE POMOCNICZE

**Tabela 102. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii\*.**

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny		
Badanie eksperymentalne	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
Badanie opisowe	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
Opinia ekspertów	IV D	Opis przypadku.
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymbab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 103. Opis arkusza skali Jadad.**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i> )?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	<b>5 punktów</b>

**Tabela 104. Opis skali GRADE.**

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:	Zwiększ punktację w przypadku, gdy:			
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

**Tabela 105. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.**

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

**Tabela 106. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.**

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 107. Formularz ekstrakcji danych z badań.**  
**Badacz: M.G.; P.K.**

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

**Ankieta dotycząca zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”.**

#### Dane podstawowe

<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
<b>Autor/ autorzy Analizy klinicznej:</b>	Małgorzata Gawin, Magdalena Dusza, Paweł Kawalec
<b>Data wypełnienia ankiety (dd.mm.rr):</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : 15.09.2015 rok <u>Analiza kliniczna</u> : 15.09.2015 rok

<b>Pytanie</b>	<b>Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)</b>
<b>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: sierpień 2015 rok)  <u>Analiza kliniczna</u> : Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 17.08.2015 rok)
<b>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</b>	
<b>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w <u>Analizie Klinicznej</u> w rozdz. 3, str. 33–34.
<b>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 38–44.
<b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1, str. 185–195.
<b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, str. 24,</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2,4, str. 24–25,</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2,4, str. 25,</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2,4, str. 25.</li> </ul>
<b>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8, str. 126–132 oraz rozdz. 14.8, str. 232–355.
<b>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w</li> </ul>

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
	<p>której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, str. 44–45,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, str. 45–46</li> </ul>
<b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b>	
<b>4.1.</b> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5,1, str. 51–89 oraz rozdz. 5,2, str. 90–100.
<b>4.2.</b> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4,2, str. 49–50 oraz rozdz. 14.4, str. 206–215.
<b>4.3.</b> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14,1, str. 187–189.
<b>4.4.</b> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14,1, str. 189–195.
<b>4.5.</b> charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 14.4, str. 206–215,</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 14.4, str. 206–215,</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 14.4, str. 206–215,</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.4, str. 206–215,</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 14.4, str. 206–215,</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 14.4, str. 206–215</li> <li>• informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 14.4, str. 206–215</li> <li>• wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4, str. 206–215.</li> </ul>
<b>4.6.</b> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5,1, str. 51–89 oraz rozdz. 5,2, str. 90–100.
<b>4.7.</b> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 7,1, str. 103–123. Data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2015 rok
<b>5.</b> Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Ze względu na brak adekwatnych badań do przeprowadzenia porównania infliksymab stosowany w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem infliksymab stosowany w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) przeprowadzono porównanie względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5,1, str. 51–89

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p><b>6.</b> Czy analizy (<i>analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna</i>) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12, str. 152–177.</p>
<p><b>7.</b> Czy analizy (<i>analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna</i>) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12, str. 177–179.</p>