



**Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab,
proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy)
chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których
uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym**

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

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 KWIEŚNIA 2012 ROKU	10
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	11
STRESZCZENIE.....	12
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	22
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	23
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	23
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	25
2.9. SYNTEZA DANYCH	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	28
3.1. PRZEGLĄD WYTYCZNYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH LECZENIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO	28
3.2. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM (DO 12 MIESIĘCY) CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO, U KTÓRYCH UZYSKANO REMISJĘ PO LECZENIU INDUKCYJNYM.....	30
3.3. OMÓWIENIE ANALIZOWANEGO PROBLEMU DECYZYJNEGO W OPARCIU O SCHEMAT PICO.....	33
4. PRZEGLĄD SYSTEMTYCZNY MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	37
4.1. WSTĘP	37
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	37
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM (DO 12 MIESIĘCY) CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO, U KTÓRYCH UZYSKANO REMISJĘ PO LECZENIU INDUKCYJNYM	39
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU Z PLACEBO	39
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM (DO 12 MIESIĘCY) WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU Z PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE].....	42
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM (DO 12 MIESIĘCY) PACJENTÓW CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU Z PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE].....	50
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	63
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	63
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	64
7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	65
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	65
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	65
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	68
8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	68

8.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA	90
8.3.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	91
9.	DYSKUSJA	93
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	97
11.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	99
12.	BIBLIOGRAFIA.....	105
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW	133
14.	ANEKS	135
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	135
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	141
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	142
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	146
14.5.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY	150
14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	152
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	154
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	160
14.9.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z INNYCH DONIESIEŃ DOTYCZĄCYCH DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA	175
14.10.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	263
14.11.	OPIS SKALI/KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	264
14.12.	WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ.....	265
14.13.	OCENA BADAŃ W SKALI GRADE	272
14.14.	TABELE POMOCNICZE.....	272
14.15.	ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY 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”	275

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
6-MOP	6-metoksypsolaren
6-MP	6-merkaptopuryna
8-MOP	8-metoksypsolaren
A1AT	Alfa1- antytrypsyna
AAE	ang. <i>any adverse event</i> ; Jakiegokolwiek zdarzenie nieporządane
ADA	ang. <i>Anti-Drug Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwlekowe
ADR	ang. <i>adverse drug reaction</i> ; Niepożądane działanie leku
AE	ang. <i>adverse effect</i> ; Zdarzenie niepożądane
AFB	ang. <i>Acid Fast Bacilli</i> ; Test na obecność prątków kwasoopornych
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> kanadyjska organizacja wydająca wytyczna praktyki klinicznej
AK	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANA	ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwjądrowe
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>absolute risk reduction</i> ; Bezwzględne zmniejszenie ryzyka
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ASR	ang. <i>application site reactions</i> ; Reakcje alergiczne w miejscu aplikacji leku
AZA	Azatiopryna
BD	ang. <i>Behçet's Disease</i> ; Choroba Behçeta
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Skala do oceny nasilenia depresji
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> ; Wskaźnik powierzchni ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> ; Najlepsza opieka podtrzymująca
BSRBR	ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i> ; Rejestr Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAG	ang. <i>Canadian Association of Gastroenterology</i> Kanadyjskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
CD	ang. <i>Crohn's Disease</i> ; Choroba Leśniewskiego i Crohna
CD26/DPPIV	Dipeptydylopeptydaza IV
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ;

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHF	ang. <i>Congestive Heart Failure</i> ; Zastoinowa niewydolność krążenia
CHF	ang. <i>Chronic Heart Failure</i> ; Przewlekła niewydolność serca
ChLC	Choroba Leśniowskiego i Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> ; Przedział ufności
CMV	Cytomegalowirus
CPI	ang. <i>consumer price index</i> ; Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
CR	ang. <i>complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>credible interval</i> ; Przedział wiarygodności
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne
CRVO	ang. <i>Central Retinal Vein Occlusion</i> ; Okłuzja żyły środkowej siatkówki
dPGA	ang. <i>Dynamic Photographic Physician Global Assessment</i> ; Dynamiczna fotograficzna ogólna ocena lekarza
dsDNA	ang. <i>double stranded DNA</i> ; Dwuniciowe DNA
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> Europejska Organizacja ds. Choroby Leśniowskiego i Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia
ESR	ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów, w polskiej nomenklaturze – OB (odczyn Biernackiego)
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i> ; Skala służąca do funkcjonalnej oceny zmęczenia chorych poddawanych leczeniu przewlekłej choroby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
Ham-D	ang. <i>Hamilton rating scale for Depression</i> ; Skala do oceny nasilenia depresji
HBV	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
HPV	ang. <i>Human Papilloma Virus</i> ; Wirus brodawczaka ludzkiego
HR	ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> ; Jakość życia powiązana z ogólnym zdrowiem
HSCRC	ang. <i>Health Services Cost Review Commission</i> ; Komisja do spraw weryfikacji kosztów usług medycznych
HSTCL	ang. <i>Hepatosplenic T-cell Lymphoma</i> ; Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> ; Nieswoiste zapalenie jelit
IBDG	ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire</i> ; Kwestionariusz dotyczący nieswoistego zapalenia jelit
IFG	ang. <i>impaired fasting glycaemia</i> ; Nieprawidłowa glikemia na czczo
IFN-α	ang. <i>interferon alpha</i> ; Interferon α
IGD	ang. <i>interstitial granulomatous dermatitis</i> ; Śródmiąższowe ziarniniakowe zapalenie skóry
IGT	ang. <i>impaired glucose tolerance</i> ; Nieprawidłowa tolerancja glukozy
IL-17	Interleukina 17
IL-22	Interleukina 22
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
J-elita	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistym Zapaleniem Jelita
IRR	ang. <i>incidence rate ratio</i> ; Współczynnik występowania infekcji
ITT	ang. <i>intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IVIG	ang. <i>intravenous immunoglobulines</i> ; Wlewy dożylnie immunoglobulin
LFT	ang. <i>liver function test</i> ; Badanie czynnościowe wątroby
LOR	ang. <i>loss of response</i> ; Utrata reakcji na leczenie
m.c.	Masa ciała
MACE	ang. <i>major adverse cardiac events</i> ; Główne niekorzystne zdarzenia sercowe
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> ; Ogólna ocena stanu psychicznego
MD	ang. <i>mean difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ;

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MTC	ang. <i>mixed treatment comparison</i> ; Porównywanie różnych sposobów leczenia
MTC	ang. <i>mixed treatment comparison</i> ; Metaanaliza sieciowa
MTX	metotreksat
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NB UVB	ang. <i>Narrow Band UVB</i> ; Terapia wąskim spektrum UVB
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NIHR HTA	ang. <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem Ocena Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> ; Metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> ; Nieczerniakowy rak skóry
NNH	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
NNT	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
NO	ang. <i>nitric oxide</i> ; Tlenek azotu
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceniająca wiarygodność badań obserwacyjnych
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Klasyfikacja zaawansowania niewydolności serca według New York Heart Association
OB	Odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów
OR	ang. <i>odds ratio</i> ; Iloraz szans
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PBMC	ang. <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> ; Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reakcja łańcuchowa polimerazy
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> ; Ogólna ocena stanu fizycznego
PCT	Polichemioterapia
Peto OR	ang. <i>peto odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PG	ang. <i>Pyoderma Gangrenosum</i> ; Piodermia zgorzelinowa
PGA	ang. <i>Physician Global Assessment</i> ; Ogólna ocena lekarza
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna),

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotny, badanie
PML	ang. <i>Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Wielogniskowe leukoencefalopatię
PP/PPA	ang. <i>per protocol analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PR	ang. <i>partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROMIS	ang. <i>PROMIS Emotional Distress/ Depression</i> ; Skala do oceny nasilenia złego samopoczucia/depresji
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> ; Skala do oceny nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wśród dzieci.
r.ż.	Rok(u) życia
RB	ang. <i>relative benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> ; Różnica ryzyka
RPLS	ang. <i>Reversible Progressive Leukoencephalopathy Syndrome</i> ; Odwracalny progresywny zespół leukoencefalopatii
RR	ang. <i>relative risk</i> ; Ryzyko względne
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> ; Poważne zdarzenie niepożądane
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia
SpA	ang. <i>Spondyloarthritis</i> ; Spondyloartropatia
sPGA	ang. <i>Static Photographic Physician Global Assessment</i> ; Statyczna fotograficzna ogólna ocena lekarza
TAILS	ang. <i>Alpha Antagonist-Induced Lupus-Like Syndrome</i> ; Zespół toczniopodobny wywołany antagonistami TNF- α
TNF	ang. <i>Tumour Necrosis Factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>weighted mean difference</i> ; Ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



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 [529]
Porównanie	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
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku
Technologia	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
Technologia opcjonalna	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 przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano trzy badania z randomizacją bezpośrednio porównujące zastosowanie infliksymabu względem wybranego komparatora – placebo w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Uwzględniono również 23 badania o niższej wiarygodności i 42 opracowania (badania) wtórne, 7 badań nieopublikowanych oraz 404 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.
- II. Zastosowanie infliksymabu w ramach terapii podtrzymującej do 12 miesięcy w leczeniu WZJG względem placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia: odpowiedzi na leczenie, remisji choroby, remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9] i 54 tygodnie [1]–[6], a także istotnie statystycznie szybszym gojeniem się błony śluzowej jelita grubego w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9] oraz 54 tygodnie [1]–[6]. Wykazano również że stosowanie infliksymabu wiąże się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem braku hospitalizacji z powodu WZJG w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], wyższą jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ (w domenach: sprawność fizyczna, codzienne funkcjonowanie, odczucie bólu, ogólna percepcja zdrowia, witalność, sprawność socjalna, zdrowie psychiczne), jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 (w domenach: objawy ze strony jelit, objawy ogólnoustrojowe, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny), jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w skumulowanych domenach dotyczących zdrowia psychicznego i fizycznego w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodnie [3].

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu wykazała istotnie statystycznie mniejsze ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9], a także mniejsze ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w tym: pogorszenia choroby, anemii, działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry, a także wyższego ryzyka wystąpienia zakażeń wymagających zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego [1]–[6]. Wykazano większe ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w tym: bólu stawów w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał antydwunowego DNA w osoczu krwi w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].
- III. Badania o niższej wiarygodności uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej wykazały, że infliksymab stosowany w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wpływa na zwiększenie odsetka pacjentów z remisją choroby oraz na istotne ograniczenie konieczności wykonania kolektomii. Dodatkowo badania te potwierdziły, że infliksymab jest dobrze tolerowany przez chorych z analizowanej populacji.
- IV. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa 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- α .
- V. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącego opracowania. Potwierdzają one skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- VI. Produkt leczniczy Remsima® zawierający infliksymab stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

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 braku interwencji (podanie placebo) i najlepszej opieki w leczeniu podtrzymującym (ang. *best supportive care*; BSC) (do 12 miesięcy) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych.

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 i Taryfikacji [527], 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 [528] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [529],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania z randomizacją 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* (badania z randomizacją) 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 badania z randomizacją dotyczące zastosowania infliksymabu w porównaniu z placebo w analizowanym wskazaniu (badanie z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie z randomizacją opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9]),
- 23 badania o niższej wiarygodności (1 badanie w postaci fazy rozszerzonej badania o akronimie ACT-1 i ACT-2 [10], 13 badań retrospektywnych [11]–[23], 3 badania prospektywne [24]–[26], 2 badania otwarte [27], [28], 4 opisy przypadków [29], [30], [31], [32]),
- 7 badań nieopublikowanych [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39],
- 404 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® [82], streszczenie EPAR [83], raporty FDA [84]–[100], raport AHQR [101], raporty *Health Canada* [102]–[106], raporty *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [107]–[113], raporty *Uppsala Monitoring Centre* [114]–[117], badania pierwotne [118]–[379], opracowania wtórne [380]–[485]),
- 42 opracowania (badania) wtórne (21 przeglądów systematycznych [40]–[60], 3 raporty HTA [61], [62], [63], 18 przeglądów systematycznych z metaanalizą [64]–[81]).

Wyniki:

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono trzy badania z randomizacją porównujące zastosowanie infliksymabu względem placebo (badanie z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie z randomizacją opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9]).

Analiza skuteczności klinicznej infliksymabu

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia: odpowiedzi na leczenie, remisji choroby, remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szybszym gojeniem się błony śluzowej jelita grubego** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia: odpowiedzi na leczenie, remisji choroby, remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szybszym gojeniem się błony śluzowej jelita** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem braku hospitalizacji z powodu WZJG** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) lepszą: jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ w domenach: sprawność fizyczna, codzienne funkcjonowanie, odczucie bólu, ogólna percepcja zdrowia, witalność, sprawność socjalna, zdrowie psychiczne, jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w domenach: objawy ze strony jelit, objawy ogólnoustrojowe, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny, jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w skumulowanych domenach dotyczących zdrowia psychicznego i fizycznego** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodnie [3],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie: odsetka pacjentów poddanych zabiegowi kolektomii, hospitalizacji z powodu WZJG** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], **oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 w dziedzinie zdrowie emocjonalne** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodnie [3].

Analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia w osoczu krwi pacjentów przeciwciał przeciwjadrowych oraz przeciwciał antydwunucowego DNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, zakażeń i zakażeń wymagających zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego, ciężkich zakażeń, ostrej reakcji na wlew (≤ 2 godziny od początku wlewu)** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia bólu stawów** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: pogorszenia choroby, anemii, działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry,**
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zakażeń wymagających zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwciał przeciwjadrowych i przeciwciał antydwuniciowego DNA w osoczu krwi pacjentów** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: pogorszenia choroby, bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, osutki, bólu głowy, gorączki, anemii, zmęczenia, działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry [1]–[4] i [7]–[8], zapalenia płuc [1]–[4] i [7]–[8], [9], zakażenia wirusem varicella-zoster oraz półpaśca, poszczególnych zakażeń, w tym: ropnia, zapalenia żołądka i jelit, bólu ucha, gorączki w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9],**
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, osutki, bólu stawów, bólu głowy, gorączki, zmęczenia, działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia płuc, zakażenia wirusem varicella-zoster, półpaśca, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich zakażeń, poszczególnych zakażeń, w tym: zakażenia bakteryjnego, zakażenia górnych dróg oddechowych, ropnia, zapalenia gardła, zapalenia żołądka i jelit, zapalenia wyrostka, zakażenia rany chirurgicznej, zapalenie trzustki, zapalenia zatok, reakcji na wlew (≤ 2 godziny od początku wlewu), możliwości opóźnienia wystąpienia reakcji nadwrażliwości w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].**

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z (przy analizie działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 10\%$):**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia choroby oraz anemii** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym: obecności przeciwciał przeciwjadrowych i przeciwciał antydwuniciowego DNA w osoczu krwi pacjentów** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz zakażeń, poszczególnych działań niepożądanych, w tym: bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, zmęczenia, bólu stawów, gorączki, bólu głowy, działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry, zakażenia wirusem varicella-zoster oraz opryszczki, ciężkich zakażeń ogółem oraz poszczególnych zakażeń, w tym: zakażenia bakteryjnego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, ropnia, zapalenia gardła, zapalenia żołądka i jelit, bólu ucha, gorączki, zapalenia wyrostka, zapalenie trzustki, możliwości opóźnienia wystąpienia reakcji nadwrażliwości w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].**

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [10]–[32] wskazują na skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję infliksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wyniki badania będącego fazą rozszerzoną badań o akronimach ACT-1 i ACT-2 [10] wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu podtrzymującym oraz w fazie rozszerzonej. **Autorzy zwracają uwagę na niższą skuteczność terapii, w przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu (trwającej powyżej 8 tygodni)** [10]. Dodatkowo w badaniach o niższej wiarygodności wykazano wyższą skuteczność w przypadku odpowiedzi na leczenie i długotrwałej remisji stosowania dawki 5 mg/kg m.c. podawanej z większą częstotliwością (co 4 tygodnie) od dawki 10 mg/kg m.c. z mniejszą częstotliwością (co 8 tygodni) [14]. Dodatkowo autorzy opracowań o niższej wiarygodności zwracają uwagę na wysoki odsetek pacjentów, u których uniknięto konieczności przeprowadzenia zabiegu kolektomii wskutek terapii infliksymabem [15], [16], [20], [24]. Infliksymab jest również skuteczny w uzyskaniu trwałej remisji choroby i odpowiedzi na leczenie [19], [21], [26] oraz remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów [13], [20], [22], [24]. Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów leczonych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [10], [12], [13], [14], [15], [17], [18], [19], [20], [21], [23], [24], [26], [27], [28].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [82]–[485] potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie; terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod wpływem infliksymabu jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- α . 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 Leśniowskiego i Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją. Jednak większość Autorów badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazywało, że ciężkie działania 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 (np. metroteksatu). Co więcej Autorzy raportu HTA [63] opracowanego przez AHRQ wykluczyli wyższe ryzyko wystąpienia nowotworu u pacjentów stosujących terapię inhibitorami TNF- α w porównaniu do tradycyjnego leczenia [63].

Opracowania (badania) wtórne:

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [40]–[81], które dotyczyły zastosowania infliksymabu w porównaniu z placebo oraz najlepszej opieki w terapii podtrzymującej pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych potwierdzają wnioski uzyskane w niniejszej analizie, że infliksymab jest skuteczny w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wyniki opracowań wtórnych wskazują także na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów oraz na jego wyższą skuteczność w porównaniu z placebo.

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, infliksymab cechuje duża skuteczność w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, a także okazał się on istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejszy od placebo w zakresie pojedynczych punktów końcowych w analizowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność infliksymabu względem placebo oraz jego korzystny profil bezpieczeństwa można wnioskować, że infliksymab może stanowić skuteczną

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



i bezpieczną alternatywną opcję terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym u pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

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 braku interwencji (podanie placebo) i najlepszej opieki w leczeniu podtrzymującym (ang. *best supportive care*; BSC) (do 12 miesięcy) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych.

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 i Taryfikacji (AOTMiT) w kwietniu 2009 roku [527], 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 [528] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [529].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *population (P), intervention (I), comparison (C), outcomes (O)*), 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), ang. *population (P), intervention (I), comparison (C), outcomes (O), studium (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 [527] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ocena technologii medycznych, ang. *Health technology assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., P.M.). 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, metaanaliz, 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 08.08–27.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2015 rok).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, 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.M.). 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*®,
- *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 08.08.–27.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2015 rok).

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 chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (w wieku powyżej 18 lat),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w terapii podtrzymującej do 12 miesięcy,

- (C) komparatory/refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparisons*): brak leczenia (podanie placebo) i najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*; BSC),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (pacjenci odpowiadający na leczenie – wartość wskaźnika Mayo zmniejszona o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty od wartości początkowej, zmniejszenie subskali krwawienia odbytnicy do ≥ 1 punktu, ocena stopnia gojenia się śluzówki jelita grubego na podstawie skali Mayo (0 lub 1 punkt dla remisji); remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy wcześniej zażywali kortykosteroidy i przynajmniej przez 6 dni przed wizytą przerwali to leczenie; zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów; odsetek pacjentów, którzy uniknęli zabiegu kolektomii, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 (kwestionariusz oceny jakości życia, ang. *Short Form Health Survey*); jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ (kwestionariusz dla osób chorych na zapalną chorobę jelit, ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: rezygnacji z leczenia/ udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych, działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, niepożądanych reakcji polekowych (ogółem, ciężkich, poszczególnych), ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, poszczególnych działań niepożądanych, zgonu),
- ((S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – badania z randomizacją i bez randomizacji 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: dorośli pacjenci chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu względem wybranego komparatora – placebo i najlepszej opieki podtrzymującej w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- badania z randomizacją, których wyniki uzupełniono o wyniki badań bez randomizacji i badań o niższej wiarygodności, dotyczących porównania infliksymabu z wybranym komparatorem (placebo lub najlepsza opieka podtrzymująca w leczeniu chorych w analizowanym stanie klinicznym),
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań z randomizacją wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad* (badania ocenione na mniej niż 2 punkty w skali *Jadad* uwzględniono w rozdziale badań o niższej wiarygodności),

- przede wszystkim badania opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów, ponieważ wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa (często zawierają wstępne wyniki) i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; w ramach analizy klinicznej oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych, a jedynie w przypadku braku określonych danych w publikacjach pełnotekstowych uwzględniano dane z doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące profilu farmakokinetycznego bądź farmakodynamiki infliksymabu oraz komparatorów nie były włączane do przeglądu,
- badania, w których zastosowano niewłaściwy schemat dawkowania infliksymabu nie były włączone do przeglądu,
- badania, które dotyczyły zastosowania infliksymabu tylko w leczeniu indukcyjnym nie zostały włączone do przeglądu.

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 z randomizacją, 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.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). 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 badań 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 AOTMiT [527].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badań z randomizacją, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [541] (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* [541] 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* [541] umożliwia 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 siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE [542]–[544] (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 EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (M.G., P.M.) 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 standardowego (ang. *standard deviation*; SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*; SE) lub medianę

wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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 [540].

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.

Ze względu na fakt, że w analizie ekonomicznej przedstawiono wszystkie parametry RB/RR, OR, Peto OR i RD (różnica ryzyka, ang. *risk difference*) oraz ponieważ część opracowań (badań) wtórnych przedstawiała wyniki dotyczące parametru RD, również w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki za pomocą parametrów RB, Peto OR, OR i RD w odniesieniu do istotnych punktów końcowych

z zakresu skuteczności klinicznej. Postępowanie takie miało na celu wyeliminowanie błędu systematycznego wynikającego wyłącznie z wybranej metody oceny różnicy w skuteczności. Takie same wnioski wynikające z obliczeń z zastosowaniem parametrów RD i OR i podobne wnioski z zastosowaniem parametru Peto OR sugerują, że te metody lepiej odzwierciedlają dostępne dane z badań klinicznych niż te wynikające z obliczeń z zastosowaniem parametru RB. Należy mieć również na uwadze istotną dysproporcję liczby pacjentów w grupach leczonych z zastosowaniem leków i placebo oraz niską liczbę zdarzeń w grupach placebo, co istotnie ogranicza wiarygodność metody Peto OR.

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 ważonej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) lub 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/WMD/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 METAANALIZA)

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 refundowanych technologii opcjonalnych, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. 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* [540].

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej [530]–[539].

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. PRZEGLĄD WYTYCZNYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH LECZENIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

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 leków stosowanych w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące metod leczenia farmakologicznego u pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (sierpień 2015 rok)

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Ref.	Zalecenia
Polska	PTG	2007	[576]	<p>Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego zalecają stosowanie infliksymabu w dawce 4–5 mg/kg masy ciała w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym remisję w średnio ciężkich lub ciężkich przypadkach choroby. Obecnie przyjmuje się, że wskazaniem do użycia infliksymabu jest aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego nieodpowiadające na leczenie glukokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. W leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała wg schematu 0–2–6 tyg. U chorych z dobrą odpowiedzią podawanie infliksymabu powinno być kontynuowane w regularnych odstępach 8-tygodniowych.</p> <p>Czas leczenia podtrzymującego nie został do tej pory określony. Z dotychczasowych badań wynika, że może ono trwać do roku.</p>
	J-elita	-	[577]	Brak zaleceń
Wielka Brytania	NICE	2015	[568]	<p>Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie infliksymabu, adalimumabu i golimumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu standardowej terapii z użyciem kortykosteroidów i merkaptopuryny lub azatiopryny lub u pacjentów, którzy nie tolerują lub wykazują przeciwwskazania do tego leczenia.</p> <p>Infliksymab, adalimumab lub golimumab należy stosować aż do niepowodzenia leczenia (w tym konieczność zabiegu) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.</p>
Kanada	AHS	-	[578]	Brak zaleceń
	CAG	2011	[579]	<p>Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu zalecają stosowanie dożylnie cyklosporyny lub infliksymabu, u pacjentów którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów. Pacjenci, u których obserwuje się odpowiedź na leczenie z zastosowaniem infliksymabu powinni otrzymać dodatkowe dwie dawki w ramach leczenia indukcyjnego, a następnie powinni stosować infliksymab w ramach terapii podtrzymującej. Infliksymab jest skutecznym lekiem w terapii podtrzymującej u pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p>
Międzynarodowe	WHO	-	[580]	Brak zaleceń
Europejskie	ECCO	2012	[581]	<p>Wytyczne zalecają jako leczenie podtrzymujące stosowanie infliksymabu u pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie po zastosowaniu infliksymabu. Z kolei u pacjentów nie leczonych wcześniej azatiopryną, u których obserwowano odpowiedź w wyniku zastosowania infliksymabu, azatiopryna może być stosowana w leczeniu podtrzymującym zamiast infliksymabu. Brak informacji dotyczących zalecanego czasu trwania terapii podtrzymującej z zastosowaniem infliksymabu.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



AHS - Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Alberta Health Service*). CAG - Kanadyjskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (ang. *Canadian Association of Gastroenterology*). ECCO - Europejska Organizacja do spraw Choroby Leśniowskiego i Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*). J-elita - Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita. PTG - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne. WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

3.2. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM (DO 12 MIESIĘCY) CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO, U KTÓRYCH UZYSKANO REMISJĘ PO LECZENIU INDUKCYJNYM

3.2.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISKA 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 oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym.

Tabela 2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory 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	
Infliksymab (produkt leczniczy Remsima®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [527]	Brak opinii [527]	Brak opinii [527]
Infliksymab (produkt leczniczy Inflectra®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [527]	Brak opinii [527]	Brak opinii [527]
Infliksymab (produkt leczniczy Remicade®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [527]	Pozytywna rekomendacja Rady Przejrzystości przy AOTMiT [563] z dnia 29.10.2012 roku (nr 96/2012). Rada rekomenduje finansowanie ze środków publicznych infliksymabu w	Pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT [564] z 29.10.2012 roku (nr 86/2012). Prezes AOTMiT rekomenduje finansowanie ze środków publicznych infliksymabu w ramach

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		ramach programu lekowego - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).	programu lekowego - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

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) stosowanej w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Ocena interwencji wnioskowanej oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory 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)	Interwencja wnioskowana	Negatywna rekomendacja [565] <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób w wieku 6 lat i starszych z powodu nie uwzględnienia w analizie jako komparatora cyklosporyny oraz niepewności wyników modelowania analizy ekonomicznej	2013
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)		Negatywna rekomendacja [566], [567] <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej oraz wyniki pochodzące z badań ACT1 i ACT2, w których to wyniki przedstawiono dla 52 tygodniowego okresu obserwacji. Agencja zaznacza brak zastosowania w tych badaniach ponownej randomizacji w przypadku pacjentów, u których w fazie indukcji zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Wg Agencji brak powyższych danych nie pozwala na określenie długości utrzymywania się efektu zdrowotnego oraz prawidłowego określenia kosztów terapii	2009 2006
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)		Pozytywna rekomendacja [568], [569] <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie	2015 2008

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		w wyniku zastosowania standardowej terapii, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopuryna lub azatiopryna, lub w przypadku nietolerancji lub występowania przeciwwskazań do takiego leczenia	
		<p>Pozytywna rekomendacja [570] <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu zaostrzenia ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego tylko u pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub klinicznie niewłaściwa, na podstawie starannej oceny ryzyka i korzyści z leczenia dla danego pacjenta</p>	2008
Scottish Medicines Consortium (SMC)		<p>Negatywna rekomendacja [571] <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania standardowej terapii, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopuryna lub azatiopryna, lub w przypadku nietolerancji lub występowania przeciwwskazań do takiego leczenia. Agencja wykazała, że zastosowanie infliksymabu jest skuteczne, jednak negatywna rekomendacja związana jest z czynnikami ekonomicznymi (analiza ekonomiczna)</p>	2014
		<p>Pozytywna rekomendacja [572] <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które miały niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe, w tym kortykosteroidami i 6-merkaptopuryny lub azatiopryny, lub w przypadku nietolerancji lub występowania przeciwwskazań do takiego leczenia</p>	2013
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)		<p>Negatywna rekomendacja [573] <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, które miały niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe, w tym kortykosteroidami i 6-merkaptopuryny lub azatiopryny, lub w przypadku nietolerancji lub występowania przeciwwskazań do takiego leczenia. Powyższa rekomendacja związana jest z brakiem dostarczenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®)</p>	2012
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)		Brak rekomendacji [574]	-
Swedish Council on Technology Assessment in		Brak rekomendacji [575]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Health Care (SBU)			

3.3. OMÓWIENIE ANALIZOWANEGO PROBLEMU DECYZYJNEGO W OPARCIU O SCHEMAT PICO

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego powyżej 18 roku życia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) opisywane jest jako rozlany nieswoisty proces zapalny błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, który prowadzi w efekcie do powstania owrzodzeń [558], [559]. Jest to przewlekła choroba, która przebiega najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji [559], [560]. Podczas światowego Kongresu Gastroenterologicznego w Montrealu w 2005 roku zaproponowano klasyfikację choroby opartą na dwóch kryteriach: rozległości zmian w jelicie grubym i ciężkości rzutu choroby. Według pierwszego kryterium wyróżniamy: zapalenie odbytnicy (zmiany ograniczone do odbytnicy), zapalenie lewej połowy okrężnicy (zaangażowanie ograniczone dystalnie od jelita grubego do zgięcia śledziony) oraz pancolitis (rozległe zapalenie okrężnicy, zmiany położone proksymalnie do zgięcia śledzionowego). Z kolei według ciężkości rzutu choroby wyróżniamy: remisję (postać bezobjawowa), postać łagodną (do 4 stolców na dobę z krwią lub bez krwi oraz bez objawów ogólnych), postać umiarkowaną (ponad 4 stolce na dobę z krwią, średnio nasilone objawy ogólne) oraz postać ciężką (6 lub więcej stolców na dobę, silne objawy ogólne) [584]. W zależności od źródła zapadalność na WZJG w Europie wynosi około 10–20 przypadków na 100 tys. mieszkańców/rok. Szczyt zachorowania przypada między 20–40. rokiem życia niezależnie od płci [559], [560]. WZJG występuje na całym świecie, jednak znacznie częściej wśród rasy białej i rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej [559]. Należy podkreślić, że w Polsce obecnie nie ma dokładnych danych epidemiologicznych na temat tej choroby [558], jednak szacuje się, że liczba przypadków choroby wynosi około 30 tys. [559]. Rokowanie wśród pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego co do długości życia jest dobre. Umieralność z powodu WZJG jest nieznacznie większa w porównaniu do populacji ogólnej. Poza pierwszym rokiem trwania choroby około 90% chorych jest w pełni zdolna do pracy. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest poważną chorobą o trudnym przebiegu i niepewnym rokowaniu. U około 10 do 30% pacjentów, u których w wyniku procesu chorobowego doszło do zajęcia całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii, co więcej rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne [559].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi zastosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w dawce 5 mg/kg masy ciała w ramach podtrzymania remisji (do 12 miesięcy) u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania infliksymabu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Remsima® (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [82], a także w opisie programu lekowego B.55 – LECZENIE WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51).

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 [82]. Infliksymab działa przez hamowanie czynności białka zwanego „czynnikiem martwicy nowotworu alfa” (TNF α). Białko to bierze udział w procesach zapalnych organizmu, hamując je można zmniejszyć zapalenie występujące w organizmie i właśnie w ten sposób działa na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [82].

(C) Komparatory (ang. *comparisons*) – technologie opcjonalne stanowi brak interwencji (podanie placebo) i najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*; BSC).

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – infliksymab, (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanej w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [527] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [529], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [527] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Biorąc pod uwagę powyższe jako komparatory dla infliksymabu stosowanego w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną stosowane w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [529]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [529]. Obecnie (sierpień 2015 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku [554] w ramach programu lekowego B.55 – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) [555] finansowany obecnie (sierpień 2015 rok) jest wyłącznie infliksymab (produkt leczniczy Inflectra® [556], Remicade® [557] i Remsima® [82]).

Dokonując wyboru komparatorów należy zaznaczyć, że brytyjskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez NICE 2015 [568] w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu standardowej terapii z użyciem kortykosteroidów i merkaptopuryny lub azatiopryny lub u pacjentów, którzy nie tolerują lub wykazują przeciwwskazania do tego leczenia, zalecane jest stosowanie **infliksymabu, adalimumabu i golimumabu**. Adalimumab obecnie (sierpień 2015 rok) nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu w związku z czym został wykluczony z puli potencjalnych komparatorów [561]. Z kolei **golimumab** [562] mimo posiadanej rejestracji w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie stanowi komparatora dla zastosowania infliksymabu ze względu na brak (sierpień 2015 rok) finansowania w analizowanym wskazaniu jak również ze względu na brak zastosowania w praktyce klinicznej w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe w leczeniu pacjentów w analizowanym wskazaniu obecnie (sierpień 2015 rok) możliwe jest stosowanie wyłącznie infliksymabu. **Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z infliksymabem w analizowanym wskazaniu uznano brak interwencji (podanie placebo) i najlepszą opiekę podtrzymującą (ang. *best supportive***

care; BSC) ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. outcomes) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - pacjenci odpowiadający na leczenie – wartość wskaźnika Mayo zmniejszona o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty od wartości początkowej,
 - zmniejszenie subskali krwawienia odbyticy do ≥ 1 punktu,
 - dla pacjentów pediatrycznych wynik w skali PUCAI < 10 punktów;
 - remisja choroby – wartość wskaźnika Mayo zmniejszona do ≤ 2 punktów,
 - ocena stopnia gojenia się śluzówki na podstawie skali Mayo (0 lub 1 punkt dla remisji),
 - remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy wcześniej zażywali kortykosteroidy i przynajmniej przez 6 dni przed wizytą przerwali to leczenie,
 - zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów,
 - odsetek pacjentów, którzy uniknęli zabiegu kolektomii,
 - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36,
 - Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ,
 - rezygnacja z leczenia/udziału w badaniu,
 - rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności,
 - ryzyko zgonu,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko:
 - rezygnacji z leczenia/ udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - wystąpienia działań niepożądanych (ogółem, prawdopodobnie związanych z leczeniem, ciężkich, poszczególnych),
 - niepożądanych reakcji polekowych (ogółem, ciężkich, poszczególnych),
 - zgonu.

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 SYSTEMTYCZNY 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.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

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 wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Badania z randomizacją			
Chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w leczeniu podtrzymującym remisję choroby	Infliksymab vs placebo	Bezpośrednie	[1]–[6], [1]–[4] i [7]–[8], [9]
Populacja	Rodzaj badania/publikacji	Porównanie	Referencja
Badania o niższej wiarygodności			
Chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Faza rozszerzona badania ACT-1 i ACT-2	Infliksymab	[10]
	Badania retrospektywne		[11]–[23]
	Badania prospektywne		[24]–[26]
	Badania otwarte		[27]–[28]
	Opis przypadku/ opisy przypadków		[29]–[32]
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych)			
Chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	www.clinicaltrials.gov	Infliksymab	[33]–[39]
Opracowania (badania) wtórne			
Chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Przeglądy systematyczne	Infliksymab	[40]–[60]
	Przeglądy systematyczne z metaanalizą		[64]–[81]
	Raporty HTA		[61], [62], [63]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	EMA (ChPL, EPAR)	Infliksymab	[82]–[83]
	Raporty FDA		[84]–[100]
	AHRQ		[101]
	Raporty <i>Health Canada</i>		[102]–[106]
	Raporty <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[107]–[113]
	Raporty <i>Uppsala Monitoring Centre</i>		[114]–[117]
	Inne dowody naukowe (badania pierwotne, opracowania wtórne)		[118]–[485]
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>URPL</i>		Brak

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM (DO 12 MIESIĘCY) CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO, U KTÓRYCH UZYSKANO REMISJĘ PO LECZENIU INDUKCYJNYM

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU Z PLACEBO

W wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych zidentyfikowano trzy wiarygodne badania z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymbabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych pacjentów w porównaniu z placebo – badanie o akronimie ACT-1 opisane w 6. referencjach pierwotnych [1]–[6] (4. publikacje pełnotekstowe [1]–[4]; 1. publikacja stanowiąca dane z rejestru [6]; 1. abstrakt konferencyjny [5]); badanie o akronimie ACT-2 opisane w 6. referencjach pierwotnych [1]–[4] i [7]–[8] (4. publikacje pełnotekstowe [1]–[4]; 1. publikacja stanowiąca dane z rejestru [8]; 1. abstrakt konferencyjny [7]); oraz badanie opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9] (1. publikacja pełnotekstowa). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych.

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

Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania bezpośredniego infliksymbabu z placebo w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Punkt końcowy	Infliksymbab vs placebo		
	ACT-1 [1]–[6]	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]	Jiang i wsp. 2015 [9]
Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie wartości wskaźnika Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty względem wartości początkowej lub zmniejszenie wartości subskali krwawienia odbytnicy do ≥ 1 punktu	+	+	+
	Główny punkt końcowy badania	Główny punkt końcowy badania	Główny punkt końcowy badania
Remisja choroby – zmniejszenie wartości wskaźnika Mayo do ≤ 2 punktów	+	+	+
Ocena stopnia gojenia się błony śluzowej jelita grubego na podstawie skali Mayo (0 lub 1 punkt dla	+	+	+

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Infliksymab vs placebo		
	ACT-1 [1]–[6]	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]	Jiang i wsp. 2015 [9]
remisji choroby)			
Remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy wcześniej zażywali kortykosteroidy i przynajmniej przez 6 dni przed wizytą przerwali to leczenie	+	+	+
Zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów względem wartości początkowych	+	+	+
Odsetek pacjentów, którzy uniknęli zabiegu kolektomii	+	+	-
Liczba hospitalizacji zwianych z chorobą (WZJG)	+	+	-
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	+	+	-
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika IBDQ	+	+	-
Rezygnacja z leczenia/udziału w badaniu	+	+	+
Profil bezpieczeństwa			
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	+	+	+
Działania niepożądane	+	+	+
Ciężkie działania niepożądane	+	+	+
Poszczególne działania niepożądane	+	+	+
Ostra reakcja na wlew (≤2 godziny od początku wlewu)	+	+	+
Możliwe opóźnienie reakcji nadwrażliwości	+	+	+
Przeciwciała przeciwwjądrowe	+	+	+
Przeciwciała antydwuniciowego DNA	+	+	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

Badanie z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6] dotyczące oceny efektywności klinicznej zastosowania infliksymabu w porównaniu z placebo stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) zdefiniowanej, jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji (N=364), przy czym wyniki dla profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla dwóch grup (łącznie grupy I i II otrzymujących infliksymab vs grupa placebo). Okres leczenia w badaniu wyniósł 46 tygodni (okres obserwacji – 54 tygodnie) dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo. Średnia długość leczenia wyniosła w grupie badanej 34,8 tygodnia, natomiast w grupie kontrolnej 24,2 tygodnia, z kolei średnia długość okresu obserwacji wyniosła odpowiednio 44,9 i 36,2 tygodnia. Uczestników badania w sposób losowy przydzielono do jednej z trzech grup. Grupa I (N=121) otrzymywała dożylnie infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała (m.c.), grupa II (N=122) również otrzymywała dożylnie infliksymab w dawce 10 mg/kg m.c., natomiast grupa III (N=121) otrzymywała placebo. Zastosowane w badaniu dawki infliksymabu wyniosły odpowiednio: 5 mg/kg m.c. i 10 mg/kg m.c.. Obie zastosowane w badaniu

dawki są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [82]. 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.. Co więcej prezentacja infliksymabu wynosząca 5 mg/kg m.c. jest również finansowana obecnie (wrzesień 2015 rok) w ramach Programu lekowego B.55 – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) [555].

Badanie z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] dotyczy oceny efektywności klinicznej stosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) zdefiniowanej, jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji (N=364), przy czym wyniki dla profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla dwóch grup (łącznie grupy I i II otrzymujących infliksymab vs grupa placebo). Okres leczenia w badaniu wyniósł 22 tygodnie (okres obserwacji – 30 tygodni) dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo (wyniki podano również dla okresu leczenia wynoszącego 8 tygodni). Średnia długość leczenia wyniosła w grupie badanej 19,3 tygodnia, natomiast w grupie kontrolnej 14,4 tygodnia, z kolei średnia długość okresu obserwacji wyniosła odpowiednio 27,5 i 21,9 tygodnia. Uczestników badania w sposób losowy przydzielono do jednej z trzech grup. Grupa I (N=121) otrzymywała dożylnie infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c., grupa II (N=120) również otrzymywała dożylnie infliksymab w dawce 10 mg/kg m.c., natomiast grupa III (N=123) otrzymywała placebo. Zastosowane w badaniu dawki infliksymabu wyniosły odpowiednio: 5 mg/kg m.c. i 10 mg/kg m.c.. Obie zastosowane w badaniu dawki są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [82]. 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.

Badanie z randomizacją opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9] dotyczy oceny efektywności klinicznej zastosowania infliksymabu w porównaniu z placebo stosowanego u dorosłych pacjentów w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji (N=123), przy czym wyniki dla profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla dwóch grup (łącznie grupy I i II otrzymujących infliksymab vs grupa placebo). Okres leczenia w badaniu wyniósł 22 tygodnie (okres obserwacji – 30 tygodni) dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo (wyniki podano również dla okresu leczenia wynoszącego 8 tygodni). Średnia długość leczenia wyniosła w grupie badanej 22,3 tygodnia, natomiast w grupie kontrolnej 15,1 tygodnia, z kolei średnia długość okresu obserwacji wyniosła odpowiednio 30,0 i 27,6 tygodnia. Uczestników badania w sposób losowy przydzielono do jednej

z trzech grup. Grupa I (N=41) otrzymywała dożylnie infliksymab w dawce 3,5 mg/kg m.c., grupa II (N=41) również otrzymywała dożylnie infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c., natomiast grupa III (N=41) otrzymywała placebo. Zastosowane w badaniu dawki infliksymabu wynosiły 3,5 mg/kg m.c. i 5 mg/kg m.c.. Dawka infliksymabu wynosząca 5 mg/kg m.c. jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [82] i jest również finansowana obecnie (sierpień 2015 rok) w ramach Programu lekowego B.55 – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) [555] jak również jest wnioskowana w ramach leczenia podtrzymującego WZJG. Z kolei ocena efektów podawania dawki 3,5 mg/kg m.c. została pominięta w analizie.

Ponieważ zidentyfikowano trzy badania z randomizacją porównujące zastosowanie terapii infliksymabem względem placebo w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się możliwe w przypadku wszystkich zidentyfikowanych badań (badanie z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie z randomizacją opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9]) dla okresu obserwacji wynoszącego 30 tygodni oraz dawki infliksymabu 5 mg/kg m.c., ze względu na porównywalne punkty końcowe i ich definicje, kryteria włączenia i wykluczenia z badania, czas trwania leczenia i obserwacji oraz zastosowanych schematów leczenia (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5).

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM (DO 12 MIESIĘCY) WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU Z PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych opisujących zidentyfikowane badania z randomizacją (ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8], Jiang i wsp. 2015 rok [9]) dotyczące zastosowania infliksymabu w porównaniu z placebo w analizowanym wskazaniu.

Tabela 6. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*#	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie ¹	ACT-1 [1]–[6]^	63/121 (52,1)	36/121 (29,8)	1,75 [1,28; 2,43]	<0,05	5 [3; 11]
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	57/121 (47,1)	32/123 (26,0)	1,81 [1,28; 2,59]	<0,05	5 [4; 12]
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	27/41 (65,8)	11/41 (26,8)	2,45 [1,46; 4,35]	<0,05	3 [2; 6]
	Metaanaliza Cochran Q=1,13 (df=2) p=0,5686 I²= 0% [95% CI: 0%; 72,9%] Model fixed			1,87 [1,51; 2,33]	<0,05	5 [4; 7]
	ACT-1 [1]–[6]^	55/121 (45,5)	24/121 (19,8)	2,29 [1,54; 3,46]	<0,05	4 [3; 8]

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

¹Odpowiedź na leczenie definiowana, jako zmniejszenie wskaźnika Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punktu względem wartości początkowych oraz zmniejszenie subskali Mayo dotyczącej krwawienia odbytnicy do ≥ 1 punktu. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi na leczenie** (parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie infliksymabu 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta odpowiedź na leczenie) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi na leczenie** (parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie infliksymabu 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta odpowiedź na leczenie) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Tabela 7. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa remisji choroby

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*#	NNT [95% CI]*
Remisja choroby ¹	ACT-1 [1]–[6]^	41/121 (33,9)	19/121 (15,7)	2,16 [1,35; 3,50]	<0,05	6 [4; 14]
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	31/121 (25,6)	13/123 (10,6)	2,42 [1,36; 4,39]	<0,05	7 [5; 19]
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	21/41 (51,2)	10/41 (24,4)	2,10 [1,17; 3,94]	<0,05	4 [3; 18]
	Metaanaliza Cochran Q=0,13 (df=2) p=0,9377 I²= 0% [95% CI: 0%; 72,9%] Model fixed			2,23 [1,61; 3,07]	<0,05	6 [4; 9]
	ACT-1 [1]–[6]^^	42/121 (34,7)	20/121 (16,5)	2,10 [1,33; 3,37]	<0,05	6 [4; 14]

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

¹Remisja choroby oceniona jako wartość wskaźnika Mayo ≤ 2 punkty. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji choroby** (parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie infliksymabu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta remisja choroby) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji choroby** (parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie infliksymabu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta remisja choroby) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 8. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem oceny stopnia gojenia się błony śluzowej jelita grubego

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*#	NNT [95% CI]*
Gojenie się błony śluzowej jelita grubego ¹	ACT-1 [1]–[6]^	61/121 (50,4)	30/121 (24,8)	2,03 [1,44; 2,92]	<0,05	4 [3; 8]
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	56/121 (46,3)	37/123 (30,1)	1,54 [1,11; 2,15]	<0,05	7 [4; 25]
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	22/41 (53,7)	9/41 (21,9)	2,44 [1,33; 4,71]	<0,05	4 [2; 10]
	Metaanaliza Cochran Q=2,17 (df=2) p=0,3371 I²= 0% [95% CI: 8%; 75%] Model fixed			1,84 [1,47; 2,31]	<0,05	7 [5; 10]
	ACT-1 [1]–[6]^	55/121 (45,5)	22/121 (18,2)	2,50 [1,65; 3,85]	<0,05	4 [3; 7]

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

¹Ocena stopnia gojenia się błony śluzowej jelita grubego oceniona jako wartość wskaźnika Mayo 0 lub 1 punkt dla remisji.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) szybszym gojeniem się błony śluzowej jelita grubego** (parametr NNT wyniósł 7 co oznacza, że podanie infliksymabu 7 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięte szybsze gojenie się błony śluzowej jelita grubego) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) szybszym gojeniem się błony śluzowej jelita grubego** (parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie infliksymabu 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięte szybsze gojenie się błony śluzowej jelita grubego) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Tabela 9. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*#	NNT [95% CI]*
Remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów ¹	ACT-1 [1]–[6]^	17/70 (24,3)	8/79 (10,1)	2,40 [1,13; 5,16]	<0,05	8 [4; 47]
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	11/60 (18,3)	2/60 (3,3)	5,50 [1,45; 21,6]	<0,05	7 [4; 23]
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	9/22 (38,1)	1/21 (4,7)	8,59 [1,64; 50,53]	<0,05	3 [2; 9]
	Metaanaliza Cochran Q=2,11 (df=2) p=0,3481 I²= 5,2% [95% CI: 0%; 74,3%] Model fixed			3,59 [1,89; 6,81]	<0,05	6 [4; 11]
	ACT-1 [1]–[6]^^	18/70 (25,7)	7/79 (8,9)	2,90 [1,33; 6,46]	<0,05	6 [4; 21]

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

¹Remisja choroby oceniona jako wartość wskaźnika Mayo ≤ 2 punkty, która jest wolna od stosowania kortykosteroidów.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów** (parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie infliksymabu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów** (parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie infliksymabu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 10. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem ryzyka konieczności przeprowadzenia zabiegów kolektomii

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*#
Odsetek pacjentów, którzy zostali poddani zabiegowi kolektomii	ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	28/242 (12,0)	36/244 (15,0)	0,78 [0,50; 1,24]	>0,05

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^54 tygodnie. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie odsetka pacjentów poddanych zabiegowi kolektomii w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].

Sumowanie kolektomii z badań ACT-1 i ACT-2 w 54 tygodniu jest obarczone niepewnością, gdyż pojawia się różnica w skuteczności leczenia infliksymabem pomiędzy badaniami ($p = 0,09$), gdzie całkowity efekt leczenia był generowany głównie przez różnice obserwowane w badaniu ACT-2 [2].

Tabela 11. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem liczby hospitalizacji związanych z chorobą (WZJG)

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*#	NNT [95% CI]*
Liczba hospitalizacji związanych z WZJG	0	ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	203/242 (84,0)	184/244 (75,0)	1,11 [1,02; 1,22]	<0,05	12 [7; 76]
	1		31/242 (13,0)	46/244 (19,0)	0,68 [0,45; 1,03]	>0,05	-
	2		8/242 (3,0)	9/244 (4,0)	0,90 [0,36; 2,21]	>0,05	-
	>2		0/242 (0,0)	5/244 (2,0)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,78]	<0,05	-
Liczba hospitalizacji związanych z WZJG w przeliczeniu na 100 pacjento-lat			40	21	-	-	-

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^54 tygodnie. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem braku hospitalizacji z powodu WZJG (parametr NNT wyniósł 12 co oznacza, że podanie infliksymabu 12 chorym**

zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi konieczność hospitalizacji) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie hospitalizacji z powodu WZJG w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].**

Tabela 12. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia dawki kortykosteroidów

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana (IQR)	Grupa kontrolna Mediana (IQR)
Zmniejszenie dawki kortykosteroidów względem wartości początkowych ¹	Wartość początkowa ACT-1	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 30,0)
	Wartość początkowa ACT-2	20,0 (10,0; 30,0)	20,0 (15,0; 30,0)
	Wartość początkowa Jiang i wsp. 2015	20,0 (10,0; 30,0)	20,0 (10,0; 30,0)
	ACT-1 [1]–[6] [^]	5,6 (0,0; 20,0) N=121	10,0 (0,8; 30) N=121
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] [^]	7,5 (0,0; 20,0) N=121	20 (5,6; 30,0) N=123
	Jiang i wsp. 2015 [9] [^]	5,0 (0,0; 20,0) N=41	20,0 (5,0; 30,0) N=41
	ACT-1 [1]–[6] ^{^^}	5,0 (0,0; 20,0) N=121	20 (5,0; 30,0) N=121

Gruba badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji [^]30 tygodni, ^{^^}54 tygodnie.

¹Zmniejszenie dawki kortykosteroidów z średniej dawki wyjściowej 20 mg. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami. IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie pacjentów otrzymujących **infiksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo obserwowano większą redukcję dawki kortykosteroidów względem wartości początkowych** w okresie obserwacji 30 i 54 tygodnie [1]–[9].

Tabela 13. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem oceny jakości życia

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Średnia (SD)	Grupa kontrolna Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*#
Jakość życia ¹	Objawy ze strony jelit	ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] [^]	14,5 (11,7) N=242	7,9 (9,7) N=244	6,60 [4,69; 8,51]	<0,05
	Objawy ogólnoustrojowe		12,7 (12,6) N=242	6,2 (10,6) N=244	6,50 [4,43; 8,57]	<0,05
	Funkcjonowanie społeczne		5,7 (5,9) N=242	3,0 (4,8) N=244	2,70 [1,74; 3,66]	<0,05
	Stan emocjonalny		7,4 (8,0) N=242	3,8 (6,0) N=244	3,60 [2,34; 4,86]	<0,05
Jakość życia ²	Sprawność fizyczna		12,8 (19,3) N=242	6,0 (17,3) N=244	6,80 [3,54; 10,06]	<0,05
	Codzienne funkcjonowanie		29,6 (41,0) N=242	22,4 (39,7) N=244	7,20 [0,02; 14,38]	<0,05
	Odczucie bólu		20,2 (22,5)	13,1 (24,7)	7,10 [2,90; 11,30]	<0,05

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Średnia (SD)	Grupa kontrolna Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*#
			N=242	N=244		
	Ogólna percepcja zdrowia		10,0 (16,9) N=242	5,6 (15,8) N=244	4,40 [1,49; 7,31]	<0,05
	Witalność		16,6 (22,0) N=242	11,5 (20,7) N=244	5,10 [1,30; 8,90]	<0,05
	Sprawność socjalna		21,2 (24,8) N=242	15,8 (24,8) N=244	5,40 [0,99; 9,81]	<0,05
	Zdrowie emocjonalne		15,5 (46,1) N=242	12,4 (47,6) N=244	3,10 [-5,23; 11,43]	>0,05
	Zdrowie psychiczne		10,6 (17,5) N=242	5,0 (18,4) N=244	5,60 [2,41; 8,79]	<0,05
Jakość życia ³	Domeny dotyczące zdrowia fizyczne	ACT-1 [1]–[6]	4,5 (6,8)	6,2 (7,8)	-1,70 [-3,00; -0,40]	<0,05
		ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]	2,9 (6,0)	6,5 (7,7)	-3,60 [-4,83; -2,37]	<0,05
		ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	3,7 (6,5)	6,4 (7,7)	-2,70 [-3,97; -1,43]	<0,05
	Domeny dotyczące zdrowia psychicznego	ACT-1 [1]–[6]	3,1 (9,7)	6,1 (11,1)	-3,00 [-4,85; -1,15]	<0,05
		ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]	3,0 (9,6)	6,2 (10,7)	-3,20 [-5,01; -1,39]	<0,05
		ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	3,0 (9,6)	6,1 (10,9)	-3,10 [-4,93; -1,27]	<0,05

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^8 tygodni. ¹Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ. ²Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36. ³Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w skumulowanych domenach dotyczących zdrowia psychicznego i fizycznego. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) lepszą jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ w domenach: sprawność fizyczna, codzienne funkcjonowanie, odczucie bólu, ogólna percepcja zdrowia, witalność, sprawność socjalna, zdrowie psychiczne** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [3],
- **istotnie statystycznie (p<0,05) lepszą jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w domenach: objawy ze strony jelit, objawy ogólnoustrojowe, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [3],

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) lepszą jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w skumulowanych domenach dotyczących zdrowia psychicznego i fizycznego** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [3],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 w dziedzinie zdrowie emocjonalne** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [3].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM (DO 12 MIESIĘCY) PACJENTÓW CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO W PORÓWNANIU Z PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Tabela 14. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p* #	NNT* [95%CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	2/121 (1,7)	12/123 (9,8)	0,17 [0,04; 0,66]	<0,05	13 [7; 39]
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	1/41 (2,4)	2/41 (4,9)	0,50 [0,07; 3,69]	>0,05	-
	Metaanaliza Cochran Q=0,59 (df=1) p=0,4431 Model fixed			0,22 [0,06; 0,74]	<0,05	15 [9; 49]
	ACT-1 [1]–[6]^^	10/121 (8,3)	11/121 (9,1)	0,91 [0,41; 2,02]	>0,05	-

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** (parametr NNT wyniósł 15 co oznacza, że podanie infliksymabu 15 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpi brak rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 15. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*#
Działania niepożądane ogółem	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	99/121 (97,8)	90/123 (73,2)	1,12 [0,98; 1,29]	>0,05
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	17/41 (41,5)	16/41 (39,0)	1,06 [0,63; 1,81]	>0,05
	Metaanaliza Cochran Q=0,04 (df=1) p=0,8454 Model fixed			1,11 [0,96; 1,28]	>0,05
	ACT-1 [1]–[6]^^	106/121 (87,6)	103/121 (85,1)	1,03 [0,93; 1,14]	>0,05

Gruba badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Tabela 16. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 10\%$

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*#	NNH* [95%CI]
Pogorszenie choroby	ACT-1 [1]–[6]^^	23/121 (19,0)	40/121 (33,1)	0,57 [0,37; 0,89]	<0,05	8 [5; 34]
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	11/121 (9,1)	20/123 (16,3)	0,56 [0,28; 1,10]	>0,05	-
Ból brzucha	ACT-1 [1]–[6]^^	11/121 (9,1)	16/121 (13,2)	0,69 [0,34; 1,40]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	10/121 (8,3)	14/123 (11,4)	0,73 [0,34; 1,54]	>0,05	-
Nudności	ACT-1 [1]–[6]^^	14/121 (11,6)	14/121 (11,6)	1,00 [0,50; 1,98]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	6/121 (5,0)	9/123 (7,3)	0,68 [0,26; 1,77]	>0,05	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	ACT-1 [1]–[6]^^	20/121 (16,5)	28/121 (23,1)	0,71 [0,43; 1,19]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	16/121 (13,2)	14/123 (11,4)	1,16 [0,60; 2,25]	>0,05	-
Zapalenie gardła	ACT-1	12/121	10/121	1,20 [0,55; 2,68]	>0,05	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*#	NNH* [95%CI]
	[1]–[6]^^	(9,9)	(8,3)			
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	7/121 (5,8)	3/123 (2,4)	2,37 [0,69; 8,28]	>0,05	-
Zapalenie zatok	ACT-1 [1]–[6]^^	8/121 (6,6)	4/121 (3,3)	2,00 [0,66; 6,12]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	11/121 (9,1)	7/123 (5,7)	1,60 [0,66; 3,88]	>0,05	-
Ból	ACT-1 [1]–[6]^^	14/121 (11,6)	19/121 (15,7)	0,74 [0,39; 1,38]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	9/121 (7,4)	11/123 (8,9)	0,83 [0,37; 1,89]	>0,05	-
Osutka	ACT-1 [1]–[6]^^	14/121 (11,6)	16/121 (13,2)	0,88 [0,45; 1,69]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	2/121 (1,7)	3/123 (2,4)	0,68 [0,14; 3,34]	>0,05	-
Bóle stawów	ACT-1 [1]–[6]^^	21/121 (17,4)	18/121 (14,9)	1,17 [0,66; 2,07]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	16/121 (13,2)	6/123 (4,9)	2,71 [1,14; 6,54]	<0,05	12 [7; 82]
Bóle głowy	ACT-1 [1]–[6]^^	22/121 (18,2)	27/121 (22,3)	0,81 [0,49; 1,34]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	19/121 (15,7)	18/123 (14,6)	1,07 [0,60; 1,93]	>0,05	-
Gorączka	ACT-1 [1]–[6]^^	14/121 (11,6)	10/121 (8,3)	1,40 [0,66; 2,98]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	13/121 (10,7)	12/123 (9,8)	1,10 [0,53; 2,28]	>0,05	-
Anemia	ACT-1 [1]–[6]^^	4/121 (3,3)	12/121 (9,9)	0,33 [0,12; 0,95]	<0,05	16 [8; 268]
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	6/121 (5,0)	13/123 (10,6)	0,47 [0,19; 1,15]	>0,05	-
Zmęczenie	ACT-1 [1]–[6]^^	14/121 (11,6)	11/121 (9,1)	1,27 [0,61; 2,65]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	6/121 (5,0)	6/123 (4,9)	1,02 [0,35; 2,92]	>0,05	-

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia choroby** (parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że podanie infliksymabu 8 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie dojdzie do pogorszenia choroby) **oraz anemii** (parametr NNT wyniósł 16 co oznacza, że podanie infliksymabu 16 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi anemia) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia bólu stawów** (parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie infliksymabu 12 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpi ból stawów) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, osutki, bólu stawów, bólu głowy, gorączki, zmęczenia** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: pogorszenia choroby, bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, osutki, bólu głowy, gorączki, anemii, zmęczenia** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8].

Tabela 17. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*#	NNH* [95%CI]
Zapalenie grzybicze skóry	ACT-1 [1]–[6]^	1/121 (0,8)	8/121 (6,6)	0,12 [0,02; 0,75]	<0,05	18 [9; 79]
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-	-
Zapalenie płuc	ACT-1 [1]–[6]^	2/121 (1,7)	0/121 (0,0)	Peto OR=7,45 [0,46; 119,81]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-	-
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	1/41 (2,4)	0/41 (0,0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zakażenie wirusem varicella-zoster	ACT-1 [1]–[6]^	1/121 (0,8)	1/121 (0,8)	1,00 [0,11; 9,51]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	1/121 (0,8)	0/123 (0,0)	Peto OR=7,51 [0,15; 378,64]	>0,05	-
Półpasiec	ACT-1 [1]–[6]^	1/121 (0,8)	0/121 (0,0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	2/121 (1,7)	1/123 (0,8)	2,03 [0,27; 15,41]	>0,05	-

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry** (parametr NNT wyniósł 18 co oznacza, że podanie infliksymabu 18 chorym zamiast placebo

spowoduje, że u 1 z nich uniknie się wystąpienia zapalenia grzybiczego skóry) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia płuc, zakażenia wirusem varicella-zoster oraz półpaśca** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry [1]–[4] i [7]–[8], zapalenia płuc [1]–[4] i [7]–[8], [9], zakażenia wirusem varicella-zoster oraz półpaśca** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8].

Tabela 18. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

Punkt końcowy	Referencje	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p#*
Ciężkie działania niepożądane	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	13/121 (10,7)	24/123 (19,5)	0,55 [0,30; 1,02]	>0,05
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	3/41 (7,3)	4/41 (9,8)	0,75 [0,20; 2,83]	>0,05
	Metaanaliza Cochran $Q=0,15$ (df=2) $p=0,6985$ Model <i>fixed</i>			0,58 [0,33; 1,03]	>0,05
	ACT-1 [1]–[6]^^	26/121 (21,5)	31/121 (25,6)	0,84 [0,53; 1,32]	>0,05

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Tabela 19. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia zakażeń i zakażeń wymagających leczenia przeciwbakteryjnego

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p#*	NNH [95% CI]*
Zakażenia	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	33/121 (27,3)	29/123 (23,6)	1,16 [0,75; 1,78]	>0,05	-
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	6/41 (14,6)	5/41 (12,2)	1,20 [0,42; 3,47]	>0,05	-
	Metaanaliza Cochran Q=3,69E-03 (df=1) p=0,9516 Model fixed			1,16 [0,78; 1,74]	>0,05	-
	ACT-1 [1]–[6]^^	53/121 (43,8)	47/121 (38,8)	1,13 [0,84; 1,53]	>0,05	-
Zakażenia wymagające leczenia przeciwbakteryjnego	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	18/121 (14,9)	15/123 (12,2)	1,22 [0,65; 2,29]	>0,05	-
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	3/41 (7,3)	2/41 (2,9)	1,50 [0,31; 7,25]	>0,05	-
	Metaanaliza Cochran Q=0,05 (df=1) p=0,8265 Model fixed			1,25 [0,69; 2,28]	>0,05	-
	ACT-1 [1]–[6]^^	39/121 (32,2)	25/121 (20,7)	1,56 [1,02; 2,41]	<0,05	9 [5; 229]

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zakażeń i zakażeń wymagających zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zakażeń wymagających zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego** (parametr NNH wyniósł 9 co oznacza, że podanie infliksymabu 9 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpi zakażenie wymagające zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Tabela 20. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p#*
Ciężkie zakażenia	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	2/121 (1,7)	1/123 (0,8)	2,03 [0,27; 15,41]	>0,05
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	1/41 (2,4)	0/41 (0,0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05
	Metaanaliza Cochran Q=0,04 (df=1) p=0,8475 Model fixed			2,36 [0,35; 15,82]	>0,05
	ACT-1 [1]–[6]^^	3/121 (2,5)	5/121 (4,1)	0,60 [0,16; 2,22]	>0,05

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Tabela 21. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych zakażeń

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	Peto OR [95% CI]*	Wartość p#*
Zakażenia bakteryjne	ACT-1 [1]–[6]^^	0/121 (0,0)	1/121 (0,8)	0,14 [2,69E-03; 6,82]	
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	ACT-1 [1]–[6]^^	0/121 (0,0)	1/121 (0,8)	0,14 [2,73E-03; 6,93]	
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zapalenia płuc	ACT-1 [1]–[6]^^	0/121 (0,0)	0/121 (0,0)	-	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Gruźlica	ACT-1 [1]–[6]^^	0/121 (0,0)	0/121 (0,0)	-	-
	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Ropień	ACT-1 [1]–[6]^^	0/121 (0,0)	1/121 (0,8)	0,14 [2,69E-03; 6,82]	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	Peto OR [95% CI]*	Wartość p#*
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	1/123 (0,8)	0,14 [2,73E-03; 6,93]	
Zapalenie gardła	ACT-1 [1]-[6]^^	0/121 (0,0)	1/121 (0,8)	0,14 [2,69E-03; 6,82]	
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	ACT-1 [1]-[6]^^	1/121 (0,8)	0/121 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	1/121 (0,8)	0/123 (0,0)	7,51 [0,15; 378,64]	
Ból ucha	ACT-1 [1]-[6]^^	0/121 (0,0)	0/121 (0,0)	-	-
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	1/121 (0,8)	0/123 (0,0)	7,51 [0,15; 378,64]	
Gorączka	ACT-1 [1]-[6]^^	0/121 (0,0)	0/121 (0,0)	-	-
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	1/121 (0,8)	0/123 (0,0)	7,51 [0,15; 378,64]	
Zapalenie pochwy	ACT-1 [1]-[6]^^	0/121 (0,0)	0/121 (0,0)	-	-
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zapalenie wyrostka	ACT-1 [1]-[6]^^	1/121 (0,8)	0/121 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zapalenie jelita grubego	ACT-1 [1]-[6]^^	0/121 (0,0)	0/121 (0,0)	-	-
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zakażenie rany chirurgicznej	ACT-1 [1]-[6]^^	0/121 (0,0)	1/121 (0,8)	0,14 [2,69E-03; 6,82]	
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zapalenie trzustki	ACT-1 [1]-[6]^^	1/121 (0,8)	0/121 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zapalenie płucnej	ACT-1 [1]-[6]^^	0/121 (0,0)	0/121 (0,0)	-	-
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-
Zapalenie zatok	ACT-1 [1]-[6]^^	0/121 (0,0)	1/121(0,8)	0,14 [2,69E-03; 6,82]	
	ACT-2 [1]-[4] i [7]-[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-

Gruba badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zakażeń, w tym: ropnia, zapalenia żołądka i jelit, bólu ucha, gorączki w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].**

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zakażeń, w tym: zakażenia bakteryjnego, zakażenia górnych dróg oddechowych, ropnia, zapalenia gardła, zapalenia żołądka i jelit, zapalenia wyrostka, zakażenia rany chirurgicznej, zapalenia trzustki, zapalenia zatok w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].**

Tabela 22. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ostrej reakcji na wlew, możliwego opóźnienia reakcji nadwrażliwości, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał antydwuniciowego DNA

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p#*	NNH [95% CI]*
Ostra reakcja na wlew (≤ 2 godziny od początku wlewu)	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	14/121 (11,6)	10/123 (8,1)	1,42 [0,67; 30,3]	>0,05	-
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	3/41 (7,3)	2/41 (4,9)	1,50 [0,31; 7,25]	>0,05	-
	Metaanaliza Cochran $Q = 2,95E-03$ (df=1) $p = 0,9567$ Model <i>fixed</i>			1,44 [0,71; 2,91]	>0,05	-
	ACT-1 [1]–[6]^^	12/121 (9,9)	13/121 (10,7)	0,92 [0,45; 1,91]	>0,05	-
Możliwe opóźnienie reakcji nadwrażliwości	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	0/121 (0,0)	0/123 (0,0)	-	-	-
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	0/41 (0,0)	0/41 (0,0)	-	-	-
	ACT-1 [1]–[6]^^	2/121 (1,7)	2/121 (1,7)	1,00 [0,18; 5,60]	>0,05	-
Przeciwciała przeciwjądrowe	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	23/88 (26,1)	6/82 (7,3)	3,57 [1,59; 8,22]	<0,05	6 [4; 13]
	Jiang i wsp. 2015 [9]^	5/30 (16,7)	2/30 (6,6)	2,50 [0,61; 10,65]	>0,05	-
	Metaanaliza Cochran $Q = 0,16$ (df=1) $p = 0,6933$ Model <i>fixed</i>			3,31 [1,58; 6,96]	<0,05	7 [4; 14]
	ACT-1 [1]–[6]^^	32/101 (31,7)	7/95 (7,4)	4,30 [2,06; 9,20]	<0,05	5 [3; 8]
Przeciwciała antydwuniciowego	ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]^	5/102 (4,9)	0/93 (0,0)	Peto OR=2,38 [7,04; 1,20]	<0,05	-\$

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p#*	NNH [95% CI]*
DNA	Jiang i wsp. 2015 [9]^	2/36 (5,6)	0/34 (0,0)	Peto OR=0,97 [7,19; 0,44]	>0,05	-
	Metaanaliza Cochran Q=1,55E-04 (df=1) p=0,9901			Peto OR=7,09 [1,59; 31,66]	<0,05	-\$
	ACT-1 [1]–[6]^^	12/112 (10,7)	0/104 (0,0)	Peto OR=5,78 [7,63; 2,39]	<0,05	-\$

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji ^30 tygodni, ^^54 tygodnie.

*Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

-\$Brak możliwości obliczenia parametru NNT/NNH.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia przeciwciał przeciwwądrowych** w osoczu krwi (parametr NNH wyniósł 7 co oznacza, że podanie infliksymabu 7 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpią przeciwciała przeciwwądrowe) oraz **przeciwciał antydwuniciowego DNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ostrej reakcji na wlew (≤ 2 godziny od początku wlewu)** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia przeciwciał przeciwwądrowych w osoczu krwi** (parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie infliksymabu 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpią przeciwciała przeciwwądrowe) i **przeciwciał antydwuniciowego DNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji na wlew (≤ 2 godziny od początku wlewu), możliwości opóźnienia wystąpienia reakcji nadwrażliwości** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].

Dodatkowo w ramach analizy profilu bezpieczeństwa infliksymabu przedstawiono wyniki pochodzące z badań o akronimach ACT-1 i ACT-2 opisanych w publikacji Sandborn i wsp. 2009 [2]. W opracowaniu tym oceniano głównie koniczność zastosowania zabiegu kolektomii. Przeprowadzono również analizę profilu bezpieczeństwa w grupie 728 osób będących sumą uczestników badania ACT-1 (N=364) i ACT-2 (N=364). Pacjenci otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. (N=242) oraz 242

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



pacjentów otrzymywało infliksymab w dawce 10 mg/kg m.c. oraz 244 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie [2].

Tabela 23. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia: rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%) N=242	Grupa kontrolna n (%) N=244	RR [95% CI]*	Wartość p#*
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego	[2]	14 (6,0)	23 (9,0)	0,61 [0,33; 1,15]	>0,05
Działania niepożądane ogółem		208 (86,0)	196 (80,0)	1,07 [0,99; 1,16]	>0,05
Ciężkie działania niepożądane		43 (18,0)	57 (23,0)	0,76 [0,53; 1,08]	>0,05
Zakażenia		94 (39,0)	80 (33,0)	1,18 [0,93; 1,51]	>0,05

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 54 tygodnie. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz zakażeń w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].**

Tabela 24. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 10\%$

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%) N=242	Grupa kontrolna n (%) N=244	RR [95% CI]*	Wartość p*#	NNT/NNH * [95%CI]
Pogorszenie choroby	[2]	36 (15,0)	61 (25,0)	0,60 [0,41; 0,86]	<0,05	10 [6; 33]
Ból brzucha		22 (9,0)	31 (13,0)	0,72 [0,43; 1,19]	>0,05	-
Nudności		21 (9,0)	23 (9,0)	0,92 [0,53; 1,61]	>0,05	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych		39 (16,0)	43 (18,0)	0,91 [0,62; 1,35]	>0,05	-
Zapalenie gardła		23 (10,0)	16 (7,0)	1,45 [0,79; 2,65]	>0,05	-
Zapalenie zatok		20 (8,0)	12 (5,0)	1,68 [0,85; 3,32]	>0,05	-
Ból		25 (10,0)	30 (12,0)	0,84 [0,51; 1,38]	>0,05	-
Zmęczenie		21 (9,0)	19 (8,0)	1,11 [0,62; 2,00]	>0,05	-
Bóle stawów		40 (17,0)	26 (11,0)	1,55 [0,98; 2,45]	>0,05	-
Gorączka		27 (11,0)	22 (9,0)	1,24 [0,73; 2,10]	>0,05	-
Bóle głowy		44 (18,0)	45 (18,0)	0,99 [0,68; 1,43]	>0,05	-
Anemia		11 (5,0)	25 (10,0)	0,44 [0,23; 0,87]	<0,05	18 [10; 92]

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 54 tygodnie. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia choroby** (parametr NNT wyniósł 10 co oznacza, że podanie infliksymabu 10 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich uniknie się pogorszenie choroby) **oraz anemii** (parametr NNT wyniósł 18 co oznacza, że podanie infliksymabu 18 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi anemia) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, w tym: bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, zmęczenia, bólu stawów, gorączki, bólu głowy** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].

Tabela 25. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%) N=242	Grupa kontrolna n (%) N=244	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*#	NNH* [95%CI]
Zapalenie grzybicze skóry	[2]	2 (0,8)	8 (3,0)	0,25 [0,06; 1,04]	>0,05	-
Zapalenie płuc		4 (2,0)	0 (0,0)	Peto OR=7,54 [1,06; 53,88]	<0,05	-\$
Zakażenie wirusem varicella-zoster		2 (0,8)	1 (0,4)	2,02 [0,27; 15,34]	>0,05	-
Opryszczka		3 (1,0)	1 (0,4)	3,02 [0,44; 21,04]	>0,05	-

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 54 tygodnie. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami. \$Brak możliwości obliczenia parametru NNT/NNH.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia płuc** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry, zakażenia wirusem varicella-zoster oraz opryszczki** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 26. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń ogółem i poszczególnych ciężkich zakażeń

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n (%) N=242	Grupa kontrolna n (%) N=244	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p#*
Ciężkie zakażenia ogółem		7 (3,0)	6 (2,0)	1,18 [0,42; 3,30]	>0,05
Zakażenia bakteryjne		0 (0,0)	1 (0,4)	Peto OR=0,14 [2,71E-03; 6,88]	>0,05
Zakażenia górnych dróg oddechowych		0 (0,0)	1 (0,4)	Peto OR=0,14 [2,71E-03; 6,88]	>0,05
Zapalenia płuc		2 (1,0)	0 (0,0)	Peto OR=7,48 [0,47; 119,95]	>0,05
Gruźlica		0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Ropień		0 (0,0)	2 (1,0)	Peto OR=0,14 [8,48E-03; 2,18]	>0,05
Zapalenie gardła		0 (0,0)	1 (0,4)	Peto OR=0,14 [2,71E-03; 6,88]	>0,05
Zapalenie żołądka i jelit		2 (1,0)	0 (0,0)	Peto OR=7,48 [0,47; 119,95]	>0,05
Ból ucha	[2]	1 (0,4)	0 (0,0)	Peto OR=7,45 [0,15; 375,49]	>0,05
Gorączka		1 (0,4)	0 (0,0)	Peto OR=7,45 [0,15; 375,49]	>0,05
Zapalenie pochwy		0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Zapalenie wyrostka		1 (0,4)	0 (0,0)	Peto OR=7,45 [0,15; 375,49]	>0,05
Zapalenie jelita grubego		0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Zapalenie trzustki		1 (0,4)	0 (0,0)	Peto OR=7,45 [0,15; 375,49]	>0,05
Zapalenie osierdzia		0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Zapalenie opłucnej		0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek		0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Zapalenie zatok		0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 54 tygodnie. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: ciężkich zakażeń ogółem oraz poszczególnych zakażeń, w tym: zakażenia bakteryjnego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, ropnia, zapalenia gardła, zapalenia żołądka i jelit, bólu ucha, gorączki, zapalenia wyrostka, zapalenie trzustki w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].**

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 27. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ostrej reakcji na wlew, możliwego opóźnienia reakcji nadwrażliwości, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał antydwuniciowego DNA

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p#*	NNH [95% CI]*
Możliwe opóźnienie reakcji nadwrażliwości	[2]	2/242 (1,0)	2/244 (1,0)	1,01 [0,18; 5,68]	>0,05	-
Przeciwciała przeciwjądrowe		30/212 (14,0)	7/195 (4,0)	3,94 [1,82; 8,64]	<0,05	10 [7; 19]
Przeciwciała antydwuniciowego DNA		23/241 (11,0)	0/197 (0,0)	Peto OR=6,78 [2,92; 15,75]	<0,05	-\$

Grupa badana: infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 54 tygodnie. *Wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami. \$Brak możliwości obliczenia parametru NNT/NNH.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia przeciwciał przeciwjądrowych w osoczu krwi** (parametr NNH wyniósł 10 co oznacza, że podanie infliksymabu 10 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpią przeciwciała przeciwjądrowe) i **przeciwciał antydwuniciowego DNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia możliwości opóźnienia wystąpienia reakcji nadwrażliwości** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 23 badania kliniczne o niższej wiarygodności:

- 1 badanie dotyczące fazy rozszerzonej badań ACT-1 i ACT-2 [10],
- 13 badań retrospektywnych [11]–[23],
- 3 badania prospektywne [24]–[26],
- 2 badania otwarte [27], [28],
- 4 opisy przypadków [29], [30], [31], [32],

dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

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 potwierdzają skuteczność infliksymabu stosowanego w terapii podtrzymującej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30]. Szczególną uwagę należy zwrócić na badanie Renisch i wsp. 2012 [10], które jest fazą rozszerzoną badań ACT-1 [1]–[6] i ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]. **Włączono do niego 229 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w trakcie trwania badań ACT-1 i ACT-2. Badanie rozszerzono o 3 lata leczenia. Pacjenci nadal przyjmowali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c. co 8 tygodni. Odsetek pacjentów będących w remisji po 128 tygodniach dodatkowego leczenia zwiększył się o 17,9%.** W ciągu fazy rozszerzonej dwóch pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w dawce 10 mg/kg m.c. przeszło kolektomię. Wyniki fazy rozszerzonej wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu podtrzymującym oraz w fazie przedłużonej. **Autorzy zwracają uwagę na niższą skuteczność terapii w przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu (powyżej 8 tygodni).** Co więcej 10,5% pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, natomiast 4,8% pacjentów utraciło odpowiedź na leczenie. U 14,1% pacjentów stwierdzono w surowicy obecność przeciwciał anti-infliksymab [10]. Dodatkowo, w badaniach o niższej wiarygodności wykazano wyższą skuteczność w przypadku odpowiedzi na leczenie i długotrwałej remisji stosowania dawki 5 mg/kg m.c. z większą częstotliwością (co 4 tygodnie) od dawki 10 mg/kg m.c. z mniejszą częstotliwością (co 8 tygodni) [14]. Autorzy opracowań o niższej wiarygodności zwracają uwagę na wysoki odsetek pacjentów, u których uniknięto kolektomii wskutek terapii infliksymabem [15], [16], [20], [24]. Infliksymab jest również skuteczny w uzyskaniu trwałej remisji choroby i odpowiedzi na leczenie [19], [21], [26] oraz remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów [13], [20], [22], [24]. W jednym z opracowań o niższej wiarygodności zwrócono również uwagę na lepszą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariuszy IBDQ oraz SF-36 wśród pacjentów przyjmujących infliksymab [26].

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów leczonych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [10], [12], [13], [14], [15], [17], [18], [19], [20], [21], [23], [24], [26], [27], [28].

Jednym z często występujących działań niepożądanych wśród pacjentów stosujących infliksymab jest zakażenie, które było częstą przyczyną przerwania terapii [10], [13], [17], [20], [23], [24], [26], a w pojedynczych przypadkach było przyczyną zgonu [10], [20].

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie infliksymabu wiąże się z korzystnymi efektami leczenia podtrzymującego wśród dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, co więcej terapia charakteryzuje się dobrą tolerancją.

7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 42 opracowania (badania) wtórne dotyczących m.in. zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Odnaleziono:

- 21 przeglądów systematycznych [40]–[60],
- 3 raporty HTA [61], [62], [63],
- 18 przeglądów systematycznych z metaanalizą [64]–[81].

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.

7.2. 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 [40]–[81] które dotyczyły zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym w grupie dorosłych (powyżej 18. roku życia) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Autorzy opracowań wskazują na wysoką skuteczność stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz na jego niską toksyczność [40]–[81]. Co więcej wyniki badań, w których podawano pacjentom różne dawki infliksymabu (5 mg/kg m.c. i 10 mg/kg m.c.) [46], [47], [50] wykazały zbliżoną skuteczność obu dawek. Wykazano również większe

prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi na leczenie i remisji choroby u pacjentów stosujących infliksymab w porównaniu z placebo [70], [71], [74], [75].

Przeprowadzona analiza wyników przez autorów opracowań wtórnych wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania: działań niepożądanych [40]–[79] oraz powikłań pooperacyjnych [44]. Nie wykazano również toksyczności leczenia infliksymabem na płód i kobiety w ciąży [47].

Wnioski autorów zidentyfikowanych opracowań wtórnych wskazują również na wysoki odsetek osób, którym udało się uniknąć zabiegu kolektomii wskutek stosowania terapii infliksymabem [72].

Do analizy opracowań wtórnych włączono również dwie metaanalizy sieciowe (ang. *network meta-analysis*; NMA lub *mixed treatment comparison*; MTC) [64], [65].

Stidham i wsp. 2014 [65]

W publikacji [65] opisano wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową, przeprowadzoną dla badań klinicznych dotyczących zastosowania leków biologicznych (anty-TNF) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Celem przeglądu było porównanie efektywności klinicznej dostępnych na rynku leków opartych na cząsteczkach anty-TNF stosowanych w analizowanym wskazaniu [65].

Do ostatecznej analizy włączono siedem badań z randomizacją, spośród których trzy dotyczyły zastosowania infliksymabu i zostały opisane w 2 referencjach: badania ACT-1 oraz ACT-2 oraz badanie kliniczne opisane w referencji [132]. Należy jednak zaznaczyć, że tylko opracowanie Rutgeers i wsp. 2005 [1] spełniła kryteria włączenia do niniejszej Analizy [65]. Badanie opracowane przez Probert i wsp. 2003 [132] nie zostało włączone do niniejszej analizy klinicznej ponieważ dotyczyło fazy indukcji.

Autorzy zidentyfikowanego opracowania [65] w ramach analizy przeprowadzili metaanalizę wyników (ang. *traditional meta-analysis*; TMA) w celu porównania wspólnego efektu dla leków biologicznych w porównaniu z placebo oraz metaanalizę sieciową (ang. *network meta-analysis*; NMA) w celu porównania każdego z analizowanych leków biologicznych (infliksymabu, adalimumabu oraz golimumabu) względem siebie [65].

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy (TMA) względem placebo wykazały, że czynniki biologiczne charakteryzują się **istotnie statystycznie większym** prawdopodobieństwem **indukowania remisji** (RR=2,45 [95% CI: 1,72; 3,47]) i **odpowiedzi na leczenie** (RR=1,65 [95% CI: 1,37; 1,99]), jak

również **istotnie statystycznie większym** prawdopodobieństwem **utrzymania remisji** (RR=2,00 [95% CI: 1,52; 2,62]) i **odpowiedzi na leczenie** (RR=1,76 [95% CI: 1,46; 2,14]) niż placebo. Infliksymab, adalimumab oraz golimumab, rozpatrywane pojedynczo względem placebo, również wykazały istotną przewagę w indukowaniu i podtrzymywaniu odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby u pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Natomiast przeprowadzona metaanaliza sieciowa **nie wykazała istotnych statystycznie różnic**, przemawiających na korzyść jednego z analizowanych leków biologicznych [65].

Podsumowując, wyniki metaanalizy wskazują na istotną przewagę leków biologicznych nad placebo w zakresie: indukcji i podtrzymania odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby u pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jednakże wynik metaanalizy sieciowej nie wskazuje jednoznacznie najskuteczniejszego czynnika biologicznego spośród analizowanych leków, dlatego przy wyborze odpowiedniej terapii, pod uwagę należy brać również takie elementy jak koszt leku, bezpieczeństwo stosowania, sposób podania oraz preferencje pacjenta [65].

Danese i wsp. 2014 [64]

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie efektywności leków biologicznych stosowanych po raz pierwszy u dorosłych pacjentów w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [64].

W przeglądzie uwzględniono jedynie badania z randomizacją z grupą kontrolną placebo, w których celem terapii było indukowanie lub podtrzymanie odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Do analizy włączono osiem badań, w których leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab, golimumab oraz wedolizumab) wykazywały istotną statystycznie przewagę pod względem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, remisji choroby oraz gojenia śluzówki jelita grubego względem placebo. Tylko dwa z włączonych badań klinicznych (o łącznej liczbie pacjentów N=486) dotyczyły zastosowania infliksymabu (badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6] oraz ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Infliksymab charakteryzował się **istotnie statystycznie większą** efektywnością niż placebo pod względem: **klinicznej odpowiedzi na leczenie** (OR=4,13 [95% CI: 2,39; 7,16]), **podtrzymywania klinicznej remisji choroby** (OR=5,33 [95% CI: 2,28; 13,63]) oraz **gojenia śluzówki jelita** (OR=3,31 [95% CI: 2,07; 5,32]). Ponadto, częstość występowania działań niepożądanych w czasie stosowania terapii nie różniła się istotnie statystycznie między grupami pacjentów stosujących aktywny lek biologiczny i grupami pacjentów przyjmujących placebo [64].

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazały, że infliksymab jest **istotnie statystycznie skuteczniejszy** w porównaniu do adalimumabu w zakresie: **indukowania klinicznej odpowiedzi**

na leczenie (OR=2,36 [95% CI: 1,22; 4,63]), **gojenia śluzówki jelita** (OR=2,02 [95% CI: 1,13; 3,59]). Pozostałe porównania nie wykazały istotnej statystycznie przewagi żadnego z porównywanych leków anty-TNF pod względem ocenianych punktów końcowych [64].

Podsumowując, analizowane w ramach opisywanego przeglądu systematycznego leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, golimumab oraz wedolizumab) wykazywały podobną skuteczność kliniczną pod względem ocenianych punktów końcowych, za wyjątkiem infliksymabu, który okazał się istotnie skuteczniejszy niż adalimumab w osiągnięciu odpowiedzi na leczenie oraz w leczeniu śluzówki jelita grubego. Wszystkie leki charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa stosowania i nie różniły się częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu z placebo [64].

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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 do spraw Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® [82]

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one 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 (wirus zapalenia wątroby typu B, ang. *hepatitis B virus*), CHF (zastoinowa niewydolność serca, ang. *congestive heart failure*), 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 (Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy), ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Leśniowskiego i 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 28. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [82]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	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, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza) oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
	Niezbyt często	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza
	Rzadko	Agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza,

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		objawy przypominające chorobę posurowiczą
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, bezsenność
	Niezbyt często	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość
	Rzadko	Apatia
Zaburzenia układu nerwowego	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)
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki, obrzęk okołocodołowy, jęczmień
	Rzadko	Wewnętrzne zapalenie oka
	Częstość nieznaną	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatanie 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
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki
	Rzadko	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	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)
Zaburzenia żołądka i jelit	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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	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, żółtaczka
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	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, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry
	Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zakażenie układu moczowego
	Niezbyt często	Odmiedniczkowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Dodatnie autoprzeciwciała
	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 infliksymabem w porównaniu z 5% pacjentów otrzymującymi placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Reakcja poinfuzyjna wystąpiła u większej liczby pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w monoterapii niż u pacjentów przyjmujących infliksymab jednocześnie z lekami immunomodulującymi. Zaprzesano 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 infliksymabem, 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 (badanie o akronimie 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 infliksymbem, 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 o akronimie SONIC z udziałem pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna reakcje związane z infuzją wystąpiły u 16,6% (27/163) pacjentów przyjmujących infliksymb w monoterapii, u 5% (9/179) pacjentów przyjmujących infliksymb w skojarzeniu z AZA (azatropina) oraz u 5,6% (9/161) pacjentów przyjmujących AZA w monoterapii. Jedna ciężka reakcja związana z infuzją (<1%) wystąpiła u pacjenta przyjmującego infliksymb w monoterapii. Z doświadczenia po wprowadzeniu infliksymbu na rynek 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 infliksymbu.

Reakcje na wlew po ponownym podaniu infliksymbu

Przeprowadzono badanie kliniczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymbu 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 infliksymbem 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 infliksymbu 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 infliksymbu 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 powtarzаныmi infuzjami u pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna (badanie o akronimie 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 łuszcycowym zapaleniem stawów, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. 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 Leśniowskiego i 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 łuszcycą, 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 Leśniowskiego i 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 Leśniowskiego i 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 obserwowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem większą śmiertelność z powodu pogarszającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg m.c. (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 m.c., 10 mg/kg m.c. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze

101 pacjentów leczonych infliksymabem (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg m.c. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg m.c.) 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 precipitujące. 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 ≥ 5 razy niż górna granica normy. 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 grzyźliczych 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. Czynniki martwicy nowotworu alfa (ang. *tumour necrosis factor alpha*; TNF α) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF α 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 α 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 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. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima®, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać 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 przeciwgrzybiczne 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 przebycia 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, kokcydiodomykoza 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, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remsima® przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Choroba Leśniowskiego i Crohna z przetokami

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego i 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 żółtaczka i (lub) aktywność AIAT jest ≥ 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 α - 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 α . 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 (leki modyfikujące przebieg choroby, ang. *Disease-modifying antirheumatic Drugs*) 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 α 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 liczbę 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 ≤ 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 Leśniowskiego i 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, ang. *New York Heart Association*). 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 dyskrację (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, błądź). 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 Leśniowskiego i 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[®]

[83]

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 [84]–[100]

Na stronach FDA zidentyfikowano ostrzeżenia [84]–[87] 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 Leśniowskiego i Crohna, ryzyko rozwoju nowotworu może być nawet kilka krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [85], [92]. 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® [92] 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 Leśniowskiego i 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 [96], [97].

Odnaleziono także ostrzeżenia [88], [94], [99], 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 [99].

Zidentyfikowano także ostrzeżenie [89] 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 [89]. 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 [90].

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 [93].

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. 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 m.c.. Siedmiu ze 101 pacjentów podczas terapii infliksymabem zmarło, natomiast w grupie 49 osób otrzymujących placebo nie odnotowano żadnego zgonu [92].

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, żółtaczką, zapalenie wątroby czy cholestaza. Dodatkowo w niektórych przypadkach zdiagnozowano także występowanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby [95], [98].

W raporcie FDA z marca 2009 roku [100] 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 wywołane 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 Leśniewskiego i 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, żółtaczką, 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 produktu leczniczego Remicad[®] wiązało się u niektórych pacjentów z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, czasami wymagających hospitalizacji. Większość reakcji nadwrażliwości takich jak duszności, 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 toczeniopodobnego [100].

Raport Agency for Healthcare Research and Quality [101]

W opublikowanym przez AHRQ raporcie zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia nowotworów wśród pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów TNF- α . W niektórych z opublikowanych badań wskazywano na powiązanie pomiędzy tym leczeniem a wyższym ryzykiem wystąpienia nowotworów. W raporcie przytoczono wyniki najnowszych badań, w którym nie stwierdzono wyższego ryzyka wystąpienia nowotworów u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF- α w porównaniu do pacjentów przyjmujących inne, typowe terapie [101].

Raporty Health Canada [102]–[106]

W opublikowanym na stronach *Health Canada* podsumowaniu decyzji dotyczącej dopuszczenia do stosowania preparatu Remsima[®] [102], 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 [104], 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* [105], 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 [107]–[113]

Na stronach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono raport [109] zawierający opis przypadku kobiety z chorobą Leśniowskiego i 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 [110], [111] dotyczące występowania podczas stosowania infliksymabu przypadków gruźlicy. Pomimo zalecenia przez EMA, 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* [112] 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 [113], spontanicznych poronień, przerywania ciąży, wcześniejszych porodów oraz zmniejszonej wagi urodzeniowej po pierwszym tryestrze ciąży podczas stosowania blokerów 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 infliksymabem. Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane w trakcie stosowania infliksymabu podawanego dożylnie [107].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 29. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [107]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, anemia, niedokrwistość hemolityczna, skaza krwotoczna, leukocytoza, zaburzenia układu chłonnego, mikroangiopatiyczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie węzłów chłonnych, pancytopenia, małopłytkowość, plamica, trombocytowa, powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia, agranulocytoza, granulocytopenia
Zaburzenia w pracy serca	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
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha, nagła utrata słuchu
Zaburzenia oka	Zakrzepica żył siatkówki, ślepota, 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, błądność siatkówki oka, okluzja naczyń siatkówki, zmniejszona ostrość widzenia, zaćma, oftalmoplegia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	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 Leśniowskiego i Crohna, choroba Whipple'a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból twarzy, wynacynienie 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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, kamica żółciowa, toksyczne uszkodzenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zespół Gilberta
Zaburzenia układu immunologicznego	Choroba posurowicza, reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny, immunosupresja, nadwrażliwość, sarkoidoza, choroby układu immunologicznego, zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	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, bakteriemia, 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 wsierdzia, 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

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
	krocza, gruźlica otrzewnej, pneumokokowi zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, bakteriemia 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
Zranienia i zatrucia	Nieprawidłowości w trakcie podawania leku, przedawkowanie, ekspozycja przed oraz w czasie ciąży, krwotok po wykonaniu zabieg
Badania laboratoryjne	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 tromboblastyny 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.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipowolemia, hiperkalciuria, hipoglikemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiponatremia, kwasica metaboliczna, odwodnienie, hiperkalcemia, zmniejszenie apetytu, otyłość.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, kraniosynostoza, przetoka, artropatia, ból stawów, obrzęk stawów, dolegliwości mięśniowo-szkieletowe, zespół toczniopodobny, zapalenie błony maziowej, układowy toczeń 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
Nowotwory	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
Zaburzenia układu nerwowego	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 niedokrwienny mózgu, szczykościsk, migrena, mononeuropatia, stwardnienie rozsiane, uszkodzenie nerwów obwodowych, neuropatia obwodowa, porażenie nerwu strzałkowego, polineuropatie, zespół bezdechu sennego, mioklonie, zaburzenia mowy, dyzartria, afazja, chryпка, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, parestezje, drżenie, omamy węchowe, porażenie siódmego nerwu, zapalenie nerwów, nerwobóle, neuropatia czuciowa
Zaburzenia ciąży i okołoporodowe	Aborcja spontaniczna, przedwczesny poród, wcześniaki, nadciśnienie ciążowe, skrajne wcześniactwo

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymb, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Agresja, lęk, apatia, zaburzenia dwubiegunowe, depersonalizacja, depresja, obniżenie nastroju, dezorientacja, chwiejność emocjonalna, delirium, koszmary, celowe samookaleczenia, niepokój, bezsenność, stan splątania, myśli samobójcze, próby samobójcze
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, nefropatia toczniowa, zespół nerczycowy, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, marskość nerki, bezmocz, zmiana zabarwienia moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie po menopauzie, ból piersi, krwotok miesięczkowy, nieregularne miesiączki, ból sutków, tkliwość piersi, przetoka pochwy, krwotok maciczny
Zaburzenia oddechowe i śródpiersia	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność oddechowa, krwawienie z nosa, skurcz oskrzeli, zaburzenia przepony, porażenie przepony, rozedma płuc, kaszel, świst krtańowy, 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
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	Martwica skóry, obrzęk naczyńoruchowy, 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, obrzęki, 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
Zaburzenia społeczne	Karmienie piersią
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	Operacje zastawki, operacje stawu biodrowego, resekcje jelit, cięcia cesarskie, mesektomia, okluzje bocznikowe
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty, miażdżyca, przetoka aortalno-dwunastnicza, zakrzepica tętnic, błądź, krwotok, krwiak, okluzje naczyń, zapaść, udar mózgu, wstrząs hipowolemiczny, przemijający napad niedokrwienności, hipotensja, hipotonia ortostatyczna, zatorowość płucna, uderzenia gorąca, pęknięcie tętniaka aorty, zakrzepica, zakrzepica żył głębokich, zapalenie naczyń, nadciśnienie tętnicze

Raporty Uppsala Monitorin Centre [114]–[117]

Na stronach *Uppsala Monitorin Centre* odnaleziono raport dotyczący zdobywania wiedzy na temat bezpieczeństwa leku z dostępnych baz danych, po jego wprowadzeniu do obrotu [116]. W raporcie tym odnotowano, że jednym z pierwszych, opisanych na podstawie informacji z baz danych WHO, działań niepożądanych było wystąpienie zapalenia naczyń podczas leczenia infliksymbem. Zidentyfikowano także raport nadzoru farmaceutycznego dotyczący występowania białaczki podczas leczenia inhibitorami TNF [117]. Po przeszukaniu baz danych *VigiBase* (w okresie do listopada 2006 roku) odnaleziono 74 opisy przypadków wystąpienia białaczki, która mogła być związana ze stosowaniem infliksymbu.

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 infliksymbu.

8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Badania kliniczne oceniające jedynie profil bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 262 badania pierwotne [118]–[379], które dotyczyły profilu bezpieczeństwa podczas stosowania infliksymabu. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych zidentyfikowanych badań pierwotnych znajdują się w aneksie 14.9 niniejszej analizy. Wśród najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu znalazły się:

- infekcje [123], [152], [163], [181], [186], [200], [205], [209], [215], [216], [240], [253], [267], [299], [302], [303], [323], [328], [341], [143], [159], [172], [345], [349], [354], [355], [357], [359], [363], [365], [366], [367], [370], [377] w tym dość często wskazywano na wpływ infliksymabu na zakażenie prątkami gruźlicy, bądź reaktywację utajonego zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* [125], [188], [195], [201], [228], [234], [310], [311], [325],
- wzrost masy ciała [118], [119], [122], [136], [137], [164],
- powstawanie przeciwciał: anty-infliksymab [138], [193], anty-jądrowych, anty-dsDNA [146], [180], [276], [130],
- występowanie zmian skórnych [150], [151], [154], [161], [166], [176], [178], [179], [182], [183], [187], [191], [193], [222], [223], [239], [254], [256], [257], [258], [262], [265], [270], [277], [281], [288], [293], [294], [301], [307], [308], [317], [318], [324], [330], [335] w tym także wystąpienie łuszczycy [167], [168], [184], [197], [199], [210], [204], [206], [207], [208], [214], [220], [221], [232], [236], [242], [244], [246], [248], [251], [259], [260], [266], [268], [269], [271], [272], [273], [274], [280], [283], [284], [292], [297], [300], [305], [306], [312], [314], [315], [316], [319], [320], [321], [331], [333], [334], [338], [340], [342], zazwyczaj wtedy gdy infliksymab był stosowany w innym wskazaniu niż terapia łuszczycy,
- zaburzenia pracy i uszkodzenia wątroby [174], [225], [243], [245], [247],[290], [298], [344], [364], [376],
- sarkoidoza [227], [229],
- nowotwory [139], [144], [369], [373],
- reakcje na wlew: [170], [173], [131].

Opracowania wtórne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 106 opracowań wtórne [380]–[485] dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych zidentyfikowanych opracowań wtórnych znajdują się w aneksie 14.9 niniejszej analizy. Wśród najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu znalazły się:

- infekcje: [383], [387], [392], [394], [395], [397], [402], [406], [408], [409], [421], [422], [430], [434], [448], [449], [458], [463], [465], [483], [485],
- powstawanie przeciwciał: anty-infliksymab [381], [390], [391], [398], [424], [452], [456], [459], [460] anty-jądrowe [381], [429], [432], [433], [450] anty-dsDNA [381], [450],
- zmiany łuszczycowe [384], [386], [388], [389], [394], [400], [411], [415], [418], [422], [436], [437], [438], [439], [440], [446], [447],
- zmiany skórne [403], [404], [420], [422], [429], [435], [437], [450],
- sarkoidoza [441], [442], [443], [445],
- powikłania pooperacyjne [457], [466], [480], [482].

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 działania niepożądane w postaci występowania zmian skórnych podczas terapii infliksymabem w większości przypadków pojawiało się w trakcie leczenia innych jednostek chorobowych niż łuszczyca.

8.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [82]–[485] 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 niepożądanym 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 Leśniowskiego i Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją [82].

Z kolei w streszczeniu EPAR [83] 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 [84]–[87], [89], [92], [96], [97] 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 [88], [94], [99], poważne infekcje [89], [90], przypadki gruźlicy i poważnych zakażeń oportunistycznych [93], zaostrzenie niewydolności serca u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca [92] oraz zaburzenia czynności wątroby [95], [98].

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 [102], [104], [105].

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 [107]–[113].

Odnalezione na stronach *Uppsala Monitoring Centre* raporty wskazywały na możliwość wystąpienia podczas terapii infliksymabem białaczki oraz zapalenia naczyń [114]–[117].

Natomiast na podstawie wyników uzyskanych przez Autorów badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych [118]–[451], które dotyczyły profilu bezpieczeństwa infliksymabu stwierdzono, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: infekcje, wzrost masy ciała, powstawanie przeciwciał (anty-infliksymab, anty-dsDNA i przeciwciał przeciwjądrowych, zmiany skórne (w tym zmiany łuszczykowe), zaburzenia pracy i uszkodzenia wątroby, reakcje na wlew, powikłania pooperacyjne, nowotwory 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- α .

9. DYSKUSJA

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest nawracającym, rozlanym i nieswoistym procesem zapalnym jelit, które jest ograniczone do okrężnicy i odbytnicy. W większości przypadków prowadzi do owrzodzenia [558], [582]. WZJG częściej występuje u rasy białej [577], [583]. Zapadalność w Europie wynosi 10 przypadków na 100 tysięcy. Szczyt zachorowań na wrzodziejące zapalenie jelita grubego przypada na wiek 20–40 lat [558]. Nie istnieją konkretne dane na temat epidemiologii tej choroby w Polsce, jednak zakładając, że zapadalność na WZJG w Polsce nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznawane 700 przypadków choroby [577]. Choroby zapalne jelit często występują również u pierwszej linii krewnych. Ryzyko zachorowania wynosi 8,9% u potomstwa, 8,8% u rodzeństwa oraz 3,5% u rodziców [586].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zalecają zastosowanie terapii biologicznej w przypadku braku odpowiedzi przy zastosowaniu standardowej terapii w ciężkich lub średniociężkich przypadkach choroby z uwzględnieniem przeciwciał monoklonalnych: infliksymab, adalimumab lub golimumab [568], [579], [581]. **Polskie wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (PTD) również rekomendują stosowanie terapii biologicznej z zastosowaniem infliksymabu w dawce 4–5 mg/kg m.c..** Zgodnie z wytycznymi z 2007 roku [576], wskazaniem do użycia infliksymabu jest aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego nieodpowiadające na leczenie glukokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. **Czas leczenia podtrzymującego nie został do tej pory określony. Z dotychczasowych badań wynika, że może ono trwać do roku.** Obecnie w Polsce jedynym dostępnym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest infliksymab w ramach programu lekowego B.55 – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) [555].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z: 3 badań z randomizacją (badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9]), 21 badań o niższej wiarygodności [10]–[30], 7 badań nieopublikowanych [33]–[39], 404 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [82]–[485] oraz 42 opracowania (badania) wtórne [40]–[81].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania z randomizacją badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9] są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych. Wyżej wymienionych badaniach **nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*).** **W związku z powyższym Autorzy analizy założyli, że badania te były badaniami typu *superiority* względem placebo. W skali GRADE metodyka wszystkich badań z randomizacją ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8], Jiang i wsp. 2015 [9] została oceniona wysoko (badania z randomizacją podwójnie zamaskowane). Dodatkowo jakość wyników wszystkich analizowanych badań oceniano jako wysoką. W skali Jadad badania ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8], Jiang i wsp. 2015 [9] oceniono na 4 punkty.**

W uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach z randomizacją uczestniczyły dorosłe osoby (≥ 18 lat) z rozpoznaniem wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. **Można zatem uznać, że populacja oceniana w badaniach ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8], Jiang i wsp. 2015 [9] odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.** Biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach z randomizacją 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 uczestników z badania były jasno zdefiniowane.

Infliksymab w zidentyfikowanych badaniach z randomizacją (badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9]) podawano pacjentom we wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg masy ciała, w schemacie 0., 2., 6. tygodni (faza indukcji), a następnie co 8 tygodni (faza podtrzymania) [82]. Co więcej w badaniach ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] stosowano infliksymab w dawce 10 mg/kg masy ciała, a w badaniu Jiang i wsp. 2015 [9] w dawce 3,5 mg/kg m.c. w identycznym schemacie podania. Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki odnoszące się do zarejestrowanej dawki infliksymabu zgodnej z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (tj. dawka 5 mg/kg masy ciała). Co więcej prezentacja infliksymabu wynosząca 5 mg/kg m.c. jest również finansowana obecnie (wrzesień 2015 rok) w ramach Programu lekowego B.55 – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) [555]. **Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie**

efektywności klinicznej zalecanej dawki leku. Wyniki porównania infliksymabu z placebo w uwzględnionych badaniach klinicznych podano dla okresu obserwacji wynoszącego 30–54 tygodni. Zatem, okres leczenia jedynie częściowo odpowiadał zaleceniom zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® [82].

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

W badaniach z randomizacją, 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.: wartość wskaźnika Mayo zmniejszona o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty od wartości początkowej, zmniejszenie subskali krwawienia odbytnicy do ≥ 1 punktu, ocena stopnia gojenia się śluzówki jelita grubego na podstawie skali Mayo (0 lub 1 punkt dla remisji), remisję choroby wolną od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy wcześniej zażywali kortykosteroidy i przynajmniej przez 6 dni przed wizytą przerwali to leczenie, zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów, odsetek pacjentów, którzy uniknęli zabiegu kolektomii, ocenę jakości życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*) czy kwestionariusza IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Do oceny nasilenia choroby najczęściej wykorzystywana jest skala Mayo, której wartość stanowi wypadkową następujących parametrów/objawów: częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe oraz ocena przez lekarza prowadzącego. W obrębie każdej domeny zakres możliwej oceny wynosi od 0 do 3 punktów. Większym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Łączna ocena jest sumą ocen cząstkowych uzyskanych w poszczególnych domenach – 12 punktów. 0 pkt. oznacza remisję, 1–4 pkt. łagodny przebieg choroby, 5–8 pkt. umiarkowany przebieg choroby, 9–12 pkt. ciężki rzut WZJG [1].

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy badania kliniczne to odpowiednio liczebne poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe badania z randomizacją przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem. Niewielka heterogeniczność metod oraz sposobów przedstawieni wyników w referencyjnych badaniach klinicznych pozwoliła na przeprowadzenie metaanalizy wyników. Metaanaliza wyników została przeprowadzona dla dawki infliksymabu wynoszącej 5 mg/kg m.c. oraz dla okresu obserwacji wynoszącym 30 tygodni.

Przeprowadzona metaanaliza na podstawie wyników z badań (badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9]) wykazała, że infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego jest skuteczny w leczeniu podtrzymującym pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wykazano istotną statystycznie większą skuteczność leczenia podtrzymującego infliksymabem w porównaniu z placebo w zakresie większości analizowanych punktów końcowych u dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wyniki ww. badań wskazują również na stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu.

Z kolei przeprowadzona analiza wyników w oparciu o badania o niższej wiarygodności [10]–[32] wskazuje, że stosowanie infliksymabu wiąże się z korzystnymi efektami leczenia podtrzymującego wśród dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, co więcej terapia charakteryzuje się dobrą tolerancją. Szczególną uwagę należy zwrócić na badanie Renisch i wsp. 2012 [10], które jest fazą rozszerzoną badań ACT-1 [1]–[6] i ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]. Wyniki tego badania wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu podtrzymującym oraz w fazie rozszerzonej. Ponieważ głównym celem leczenia podtrzymującego pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest utrzymanie remisji choroby, **zatem w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty.** Należy jednak podkreślić, że uwzględnione i opisane w niniejszej analizie badania o niższej wiarygodności stanowią podstawę pewnego ograniczenia przeprowadzonego wnioskowania, ze względu na stosunkowo niską jakość metodologiczną tego typu badań. W związku z powyższym uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Również wyniki i wnioski przedstawione w ramach odnalezionych opracowań wtórnych, w których przeprowadzono metaanalizy sieciowe potwierdzają większą skuteczność leczenia podtrzymującego infliksymabem w porównaniu z placebo [64], [65]. Dodatkowo, wyniki i wnioski pozostałych zidentyfikowanych opracowań wtórnych potwierdzają wysoką skuteczność leczenia podtrzymującego infliksymabem w porównaniu z placebo. 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 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.

W chwili obecnej w Polsce wśród pacjentów z analizowanej populacji możliwe jest: stosowanie IFX w indukcji, przeprowadzenie kolektomii czy kolejne próby z wykorzystaniem standardowej terapii (niebiologicznej).

Jeżeli chodzi o samo leczenie podtrzymujące to pozostają wyłącznie dwie ostatnie opcje, przy czym należy zwrócić uwagę, że kolektomi nie przeprowadza się u pacjentów w leczeniu podtrzymującym. Należy ją traktować jako ostateczną terapię ratunkową, która może być przeprowadzana zarówno w trakcie leczenia biologicznego jak i podczas standardowej terapii. Sama procedura nie powinna stanowić komparatora dla leczenia podtrzymującego. Efektem terapii biologicznej, na co również wskazują RCT (choć może nie bezpośrednio dla dawki IFX 5 mg/kg m.c.), jest odroczenie konieczności przeprowadzenia tej procedury.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa infliksymabu w porównaniu z placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w oparciu o wyniki badań z randomizacją włączonych do niniejszej analizy. Obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia między innymi pogorszenia choroby, anemii czy działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu (zapalenia grzybiczego skóry oraz zakażeń wymagających zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego) [1]–[9].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach niniejszej analizy potwierdza dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa infliksymabu. Wykazano, że terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, przy czym ryzyko to jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- α . Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu infliksymabu to: 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 Leśniowskiego i Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją. Należy jednak zaznaczyć, że Autorzy zidentyfikowanych opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa zwracali uwagę na trudności w określeniu czy dane zdarzenie niepożądane rzeczywiście występowało na skutek terapii infliksymabem, ze względu na równoczesne przyjmowanie przez pacjentów innych leków (np. metroteksatu).

Podsumowując, infliksymab w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawce 5 mg/kg masy ciała stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, a korzyści kliniczne, wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, terapia z zastosowaniem infliksymabu istotnie statystycznie poprawiła jakość życia chorych w porównaniu z placebo.

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. Należy zaznaczyć, że w analizie uwzględniono przede wszystkim publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania RCT:

- I. Brak opisu metody zamaskowania próby w zidentyfikowanych badaniach z randomizacją ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8], Jiang i wsp. 2015 [9].
- II. Badania różniły się w zakresie liczby ośrodków biorących udział:
 - a. badanie jednośrodkowe Jiang i wsp. 2015 [9].
 - b. badanie wielośrodkowe ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8].
- III. Badania różniły się w zakresie liczby uczestników w poszczególnych grupach:
 - a. powyżej 100 osób w ramieniu ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8],
 - b. poniżej 100 osób w ramieniu Jiang i wsp. 2015 [9].
- IV. W publikacjach do badań: ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz Jiang i wsp. 2015 [9] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*), autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu *superiority* względem placebo.
- V. Utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8], Jiang i wsp. 2015 [9] (w grupie kontrolnej).
- VI. Badania różniły się w zakresie oceny jakości dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C):
 - a. ocena A (dane wielośrodkowych badań z randomizacją lub metaanaliz) ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8],
 - b. ocena B (dane jednośrodkowych badań z randomizacją lub badań bez randomizacji) Jiang i wsp. 2015 [9].

Badania o niższej wiarygodności:

- I. Brak grupy kontrolnej w badaniach: [11]–[32].
- II. Niewielkie grupy uczestników (poniżej 100 osób w ramieniu): [12], [13], [14], [15], [16], [19], [21], [23], [27], [28], [29], [30], [31], [32].
- III. Brak opisu dawkowania leków: [13], [17], [18], [19], [22], [25], [28], [29].

- IV. Brak danych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa w publikacjach dotyczących badań: [11], [16], [22], [25], [29], [30].
- V. Brak informacji w badaniach [13], [17], [18], [19], [22], [25], [28], [29] dotyczących w jakiej postaci stosowano infliksymab lub jego komparatory.
- VI. Badania dostępne były tylko w postaci abstraktu, z tego względu brak części danych: [11], [22].
- VII. Badania [29], [30], [31], [32] to publikacje o charakterze opisów przypadku, czyli dotyczą obserwacji pojedynczych pacjentów, stąd są dowodami naukowymi o ograniczonej wiarygodności.

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników w zakresie poszczególnych porównań bezpośrednich oceniono jako umiarkowanie wysoką, ze względu na właściwą metodykę badań (randomizację i zamaskowanie), wysoką ocenę w skali Jadad i w skali GRADE. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych działań niepożądanych, w tym ciężkich lub/i poważnych zdarzeń, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. 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

Badania o najwyższej wiarygodności (badania z randomizacją):

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano trzy badania z randomizacją porównujące zastosowanie infliksymabu względem placebo w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym (badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9]).

Analiza skuteczności klinicznej infliksymabu

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi na leczenie** (parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie infliksymabu 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta odpowiedź na leczenie) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9], **remisji choroby** (parametr NNT wyniósł 6

co oznacza, że podanie infliksymabu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta remisja choroby) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9], **remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów** (parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie infliksymabu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9],

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szybszym gojeniem się błony śluzowej jelita grubego** (parametr NNT wyniósł 7 co oznacza, że podanie infliksymabu 7 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięte szybsze gojenie się błony śluzowej jelita grubego) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia: odpowiedzi na leczenie** (parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie infliksymabu 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta odpowiedź na leczenie) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6], **remisji choroby** (parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie infliksymabu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta remisja choroby) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6], **remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów** (parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie infliksymabu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięta remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szybszym gojeniem się błony śluzowej jelita grubego** (parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie infliksymabu 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich zostanie osiągnięte szybsze gojenie się błony śluzowej jelita grubego) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem braku hospitalizacji z powodu WZJG** (parametr NNT wyniósł 12 co oznacza, że podanie infliksymabu 12 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi konieczność hospitalizacji) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2]
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) lepszą: jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ w domenach: sprawność fizyczna, codzienne funkcjonowanie, odczucie bólu, ogólna percepcja zdrowia, witalność, sprawność socjalna, zdrowie psychiczne** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodnie [3], **jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w domenach: objawy ze strony jelit, objawy ogólnoustrojowe, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny** w okresie obserwacji

wynoszącym 8 tygodnie [3], **jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w skumulowanych domenach dotyczących zdrowia psychicznego i fizycznego** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodnie [3],

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie: odsetka pacjentów poddanych zabiegowi kolektomii** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], **hospitalizacji z powodu WZJG** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], **oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 w dziedzinie zdrowie emocjonalne** w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodnie [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie pacjentów otrzymujących **infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo obserwowano większe zmniejszenie dawki względem wartości początkowych** w okresie obserwacji 30 i 54 tygodnie [1]–[9].

Analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** (parametr NNT wyniósł 15 co oznacza, że podanie infliksymabu 15 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia przeciwciał przeciwwądrowych** (parametr NNH wyniósł 7 co oznacza, że podanie infliksymabu 7 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpią przeciwciała przeciwwądrowe) oraz **przeciwciał antydwuniczowego DNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, zakażeń i zakażeń wymagających zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego, ciężkich zakażeń, ostrej reakcji na wlew (≤ 2 godziny od początku wlewu)** w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia bólu stawów** (parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie infliksymabu 12 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpi ból stawów) w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8],

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: pogorszenia choroby** (parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że podanie infliksymabu 8 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi pogorszenie choroby), **anemii** (parametr NNT wyniósł 16 co oznacza, że podanie infliksymabu 16 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi anemia), **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry** (parametr NNT wyniósł 18 co oznacza, że podanie infliksymabu 18 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi zapalenie grzybicze skóry),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zakażeń wymagających zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego** (parametr NNH wyniósł 9 co oznacza, że podanie infliksymabu 9 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpi zakażenie wymagające zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego), **przeciwciał przeciwwądrowych** (parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie infliksymabu 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpią przeciwciała przeciwwądrowe) i **przeciwciał antydwuniciowego DNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: pogorszenia choroby, bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, osutki, bólu głowy, gorączki, anemii, zmęczenia, działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry [1]–[4] i [7]–[8], zapalenia płuc [1]–[4] i [7]–[8], [9], zakażenia wirusem varicella-zoster oraz półpaśca, poszczególnych zakażeń, w tym: ropnia, zapalenia żołądka i jelit, bólu ucha, gorączki w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni [1]–[4] i [7]–[8], [9],**
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, osutki, bólu stawów, bólu głowy, gorączki, zmęczenia, działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia płuc, zakażenia wirusem varicella-zoster, półpaśca, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich zakażeń, poszczególnych zakażeń, w tym: zakażenia bakteryjnego, zakażenia górnych dróg oddechowych, ropnia, zapalenia gardła, zapalenia żołądka i jelit, zapalenia wyrostka, zakażenia rany chirurgicznej, zapalenie trzustki, zapalenia zatok, reakcji na wlew (≤ 2 godziny od początku wlewu), możliwości opóźnienia wystąpienia reakcji nadwrażliwości w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [1]–[6].**

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymbabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia choroby** (parametr NNT wyniósł 10 co oznacza, że podanie infliksymbabu 10 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi pogorszenie choroby) **oraz anemii** (parametr NNT wyniósł 18 co oznacza, że podanie infliksymbabu 18 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi anemia) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia płuc** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], **przeciwciał przeciwjądrowych** (parametr NNH wyniósł 10 co oznacza, że podanie infliksymbabu 10 chorym zamiast placebo spowoduje, że u 1 z nich wystąpią przeciwciała przeciwjądrowe) i **przeciwciał antydwuniciowego DNA** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz zakażeń** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], **poszczególnych działań niepożądanych, w tym: bólu brzucha, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła, zapalenia zatok, bólu, zmęczenia, bólu stawów, gorączki, bólu głowy** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], **działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym: zapalenia grzybiczego skóry, zakażenia wirusem varicella-zoster oraz opryszczki** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], **ciężkich zakażeń ogółem oraz poszczególnych zakażeń, w tym: zakażenia bakteryjnego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, ropnia, zapalenia gardła, zapalenia żołądka i jelit, bólu ucha, gorączki, zapalenia wyrostka, zapalenie trzustki** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2], **możliwości opóźnienia wystąpienia reakcji nadwrażliwości** w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie [2].

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [10]–[32] potwierdzają skuteczność infliksymbabu stosowanego w terapii podtrzymującej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dodatkowo, w analizie zostało również uwzględnione badanie [10] będące fazą rozszerzoną (o 3 lata leczenia) badań o najwyższej wiarygodności (ACT-1 i ACT-2) włączonych do niniejszej analizy. Wyniki tego badania wskazują na wysoką skuteczność infliksymbabu w leczeniu podtrzymującym oraz w fazie rozszerzonej. Autorzy zwracają uwagę na niższą skuteczność terapii, w przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu (powyżej 8 tygodni) [10]. Dodatkowo autorzy opracowań o niższej wiarygodności zwracają uwagę na wysoki

odsetek pacjentów, u których uniknięto kolektomii wskutek terapii infliksymabem. Infliksymab jest również skuteczny w uzyskaniu trwałej remisji choroby i odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych [40]–[81] potwierdzają wnioski uzyskane w niniejszej analizie, że infliksymab jest skuteczny w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Dodatkowo wyniki opracowań wtórnych wskazują na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów, a także na jego wyższą skuteczność w porównaniu do placebo.

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa:

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o referencje [82]–[485] 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- α . Często także, określenie czy dane zdarzenie niepożądane zostało spowodowane działaniem infliksymabu, było utrudnione z powodu równoczesnego przyjmowania przez pacjentów innych leków.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Badania z randomizacją

Infliksymab vs placebo

- [1] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG. i wsp. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005; 353(23): 2462–76
- [2] Sandborn WJ, Rutheert P, Feagan BG. i wsp. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009; 137(4): 1250–60
- [3] Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P. i wsp. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(4): 794–802
- [4] Colombel JF, Rutheerts P, Reinisch W. i wsp. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141(4): 1194–201
- [5] Rutgeerts P, Feagan B, Olson A. i wsp. A randomized placebo controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: Act I trial (abstr). *Gastroenterology* 2005; 128: A68
- [6] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00036439> (sierpień 2015 rok)
- [7] Sandborn W, Rachmilewitz D, Hanauer S. i wsp. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: the Act 2 trial (abstr). *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl 2): A688
- [8] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00096655> (sierpień 2015 rok)
- [9] Jiang,X.-L, Cui,H.-F, Gao,J. i wsp.. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients with Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2015; 49(7): 582–588

B. Badania o niższej wiarygodności

Faza rozszerzona badania badania o akroniami ACT-1 i ACT-2

- [10] Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P. i wsp. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18(2): 201–11

Badania retrospektywne

- [11] Cappello M, Mazza M, Costantino G. i wsp. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: Lack of predictive factors for response in a large multicenter series. *Digestive and Liver Disease.* 2014; 46: S78
- [12] Bouguen G, Roblin X, Bourreille A. i wsp. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2010; 31(11): 1178–1185
- [13] Bressler B, Law JK, Al Nahdi,Sheraisher N. i wsp. The use of infliximab for treatment of hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. *Can.J.Gastroenterol.* 2008; 22(11): 937–940
- [14] Cesarini M, Katsanos K, Papamichael K. i wsp. Dose optimization is effective in ulcerative colitis patients losing response to infliximab: a collaborative multicentre retrospective study. *Dig.Liver Dis.* 2014; 46(2): 135–139
- [15] Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SPL. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: Outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2007; 25(9): 1055–1060
- [16] Laharie D, Filippi J, Roblin X. i wsp. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2013; 37(10): 998–1004
- [17] Lee KM, Jeon YT, Cho JY. i wsp. Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: a Korean multicenter retrospective study. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2013; 28(12): 1829–1833
- [18] Oussalah A, Evesque L, Laharie D. i wsp. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am.J.Gastroenterol.* 2010; 105(12): 2617–2625
- [19] Russo EA, Harris AW, Campbell S. i wsp. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2009; 29(3): 308–3014

- [20] Sjoberg M, Magnuson A, Bjork J. i wsp. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2013; 38(4): 377–387
- [21] Teisner AS, Ainsworth MA, Brynskov J. Long-term effects and colectomy rates in ulcerative colitis patients treated with infliximab: a Danish single center experience. *Scand.J.Gastroenterol.* 2010; 45(12): 1457–1463
- [22] Murthy SK, Greenberg GR, Croitoru K. i wsp. Extent of Early Clinical Response to Infliximab Predicts Long-term Treatment Success in Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015: 19
- [23] Tursi A, Elisei W, Picchio M. i wsp. Managing ambulatory ulcerative colitis patients with infliximab: a long term follow-up study in primary gastroenterology centers. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(8): 757–61

Badania prospektywne

- [24] Armuzzi A, Pugliese D, Danese S. i wsp. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm.Bowel Dis.* 2013; 19(5): 1065–1072
- [25] Dai C, Liu WX, Jiang M. i wsp. Mucosal healing did not predict sustained clinical remission in patients with IBD after discontinuation of one-year infliximab therapy. *PLoS ONE.* 2014; 9(10): e110797
- [26] 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.* *Eur.Rev Med Pharmacol.Sci.* 2010; 14(1): 47–55

Badania otwarte

- [27] Actis GC, Bruno M, Pinna-Pintor M. i wsp. Infliximab for treatment of steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease.* 2002; 34(9): 631–634
- [28] Gonzalez-Lama Y, Fernandez-Blanco I, Lopez-Sanroman A. i wsp. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55(86–87): 1609–1614

Opisy przypadków

- [29] Cury DB, Cury Mde S, Elias GV. i wsp. Infliximab to treat severe ulcerative colitis. *World J.Gastroenterol.* 2009; 15(14): 1771–1773
- [30] Godart B, Beau P, Benchellal Z. i wsp. [Ulcerative colitis associated with rectocolitis hemorrhagic: successful treatment with infliximab]. *Gastroenterol.Clin.Biol.* 2007; 30(1): 88–90
- [31] 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
- [32] 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

C. Badania nieopublikowane

- [33] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00207688> (sierpień 2015 rok)
- [34] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01551290> (sierpień 2015 rok)
- [35] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01408810> (sierpień 2015 rok)
- [36] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136069> (sierpień 2015 rok)
- [37] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705484> (sierpień 2015 rok)
- [38] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057016> (sierpień 2015 rok)
- [39] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452151> (sierpień 2015 rok)

D. Opracowania (badania) wtórne

Przeglądy systematyczne

- [40] Zhou Z, Dai C, Liu WX. Anti-TNF-A therapy about infliximab and adalimumab for the effectiveness in ulcerative colitis compared with conventional therapy: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62(138): 309–18

- [41] Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(4): 338–53
- [42] Hudesman D, Lichtiger S, Sands B. Risk of extraintestinal solid cancer with anti-TNF therapy in adults with inflammatory bowel disease: review of the literature. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(3): 644–9
- [43] Ali t, Yun L, Rubin DT. Risk of post-operative complications associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(3): 197–204
- [44] Filippi J, Allen PB, Hebyterne X. i wsp. Does anti-TNF therapy reduce the requirement for surgery in ulcerative colitis? A systematic review. *Curr Drug Targets.* 2011; 12(10): 1440–7
- [45] Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(1): 440–9
- [46] Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G. i wsp. Review and clinical perspectives for the use of infliximab in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22(3): 261–72
- [47] Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN. i wsp. A review of infliximab use in ulcerative colitis. *Clin Ther.* 2008; 30(2): 223–30
- [48] Juillerat P, Christen-zach S, Troillet FX. i wsp. Infliximab for the treatment of disseminated pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. Case report and literature review. *Dermatology.* 2007; 215(3): 245–51
- [49] Aberra FN, Lichtenstein GR. Infliximab in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006; 35(4): 821–36
- [50] Thukral C, Cheifetz A, Peppercorn MA. Anti-tumour necrosis factor therapy for ulcerative colitis: evidence to date. *Drugs.* 2006; 66(16): 2059–65
- [51] Naija N, Karoui S, Serghini, M. i wsp. Management of failure of infliximab in inflammatory bowel disease. *Tunis Med.* 2011; 89(6): 517–522
- [52] Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R. i wsp. American gastroenterological association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006; 130(3): 940–987
- [53] Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP. i wsp. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology.* 2011. 106(1): 2–25
- [54] Cohen LB, Nanau RM, Delzor F. i wsp. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl. Res.* 2013; 163(3): 533–556
- [55] 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
- [56] Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Curr. Drug Targets.* 2010; 11(2): 156–175
- [57] Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis (Structured abstract). 2008. Health Technology Assessment Database. ID:10194
- [58] Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Gut.* 2012; 61(11): 1619–1635
- [59] Ng SC, Kamm MA. Review article: new drug formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28(7): 815–829
- [60] 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

Raporty HTA

- [61] Bryan S, Andronis L, Hyde C. i wsp. Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *Health Technol Assess* 2010; 14(Suppl 1): 9–15

- [62] Hyde C, Bryan S, Juarez-Garcia A, Andronis L, Fry-Smith A. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis. *Health Technol Assess* 2009; 13(Suppl 3): 7–11
- [63] Assasi N, Blackhouse G, Xie F. i wsp. Anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2009

Przeglądy systematyczne z metaanaliza

- [64] Danese S, Fiorino G, Peyrin Biroulet L. i wsp. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160(10): 704–11
- [65] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD. i wsp. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor- α agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(7): 660–71
- [66] Thorlund K, Druyts E, Mills EJ. i wsp. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(7): 571–81
- [67] Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(5): 447–58
- [68] Costa J, Magro F, Caldeira D. i wsp. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(10): 2098–110
- [69] 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. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(1): 40–7
- [70] Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67(8): 759–66
- [71] Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(1): 19–37
- [72] Nikfar S, Ehteshami-Afshar S, Abdollahi M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and adverse events of infliximab in comparison to corticosteroids and placebo in active ulcerative colitis. *International Journal of Pharmacology*. 2011; 7(3): 325–332
- [73] Thorlund K, Druyts E, Eapen S. i wsp. Comparative efficacy and safety of golimumab, infliximab and adalimumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis: A bayesian indirect treatment comparison meta-analysis. *Value in Health*. 2014; 17(3): A35
- [74] Singh S, Garg SK, Wang Z. i wsp. Comparative efficacy of biologic therapy in the management of biologic-naïve patients with ulcerative colitis: An indirect treatment comparison meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014; 146(5): 384
- [75] Song YN, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2015; 23(1): 1–10
- [76] Lopez A, Ford AC, Colombel JF. i wsp. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Digestive and Liver Disease*. 2015; 47(5): 356–364
- [77] Mei WQ, Hu HZ, Liu Y. i wsp. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(19): 6044–6051
- [78] Costa J, Alarcón 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): A326
- [79] Vickers AD, Mody R, Bergman A. i wsp. Comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (UC): A systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015; 148(4): 272
- [80] Gisbert JP, Marín 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): 613–23

- [81] Rizzo G, Pugliese D, Armuzzi A. i wsp. Anti-TNF alpha in the treatment of ulcerative colitis: a valid approach for organ-sparing or an expensive option to delay surgery? World J Gastroenterol. 2014; 20(17): 4839–45

E. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [82] Charakterystyk Produktu Leczniczego Remsima®
[83] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa

FDA

- [84] <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm250913.htm> (sierpień 2015 rok)
[85] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194136.htm> (sierpień 2015 rok)
[86] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=1139> (sierpień 2015 rok)
[87] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm> (sierpień 2015 rok)
[88] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=878> (sierpień 2015 rok)
[89] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247032.htm> (sierpień 2015 rok)
[90] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377133.htm> (sierpień 2015 rok)
[91] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166515.pdf> (sierpień 2015 rok)
[92] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174245.pdf> (sierpień 2015 rok)
[93] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174242.pdf> (sierpień 2015 rok)
[94] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm162809.pdf> (sierpień 2015 rok)
[95] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166923.pdf> (sierpień 2015 rok)
[96] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm155493.htm> (sierpień 2015 rok)
[97] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166900.htm> (sierpień 2015 rok)
[98] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166901.htm> (sierpień 2015 rok)
[99] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm163195.htm> (sierpień 2015 rok)
[100] Remicade® (infliximab) for IV injection. Warnings. 2009

AHRQ

- [101] AHQR, AHRQ study finds a decline in adverse events for heart attack, heart failure patients. U.S. Department of Health and Human Services; February 2014; No. 401

Health Canada

- [102] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php (sierpień 2015 rok)
[103] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_inflectra_159493-eng.php (sierpień 2015 rok)

- [104] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2002; 12(1): 8
- [105] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2004; 14(4): 2–3
- [106] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2006; 16(4): 4

The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

- [107] <http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?formGroup=Infuus&atc=L04AB02&lang=en&drug=INFLIXIMAB> (sierpień 2015 rok)
- [108] http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2003_1_infli (sierpień 2015 rok)
- [109] Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and listeria monocytogenes meningitis. 2003
- [110] Labadie J, Diemont WL. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. 2005
- [111] Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. 2004
- [112] ten Tusscher MPM, Jacobs PCJ, Busch MJWM i wsp. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. BMJ. 2003; 326: 579
- [113] Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E i wsp. Increased risk of birth defects after tumor necrosis factor- α inhibitor therapy during pregnancy? A prospective multicenter cohort study. Birth Defects Research (Part A). 2014; 100: 523

The Uppsala Monitoring Centre

- [114] <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98138&mn1=7349&mn2=7351&mn3=7534&mn4=7361> (sierpień 2015 rok)
- [115] <http://www.who-umc.org/graphics/24889.pdf> (sierpień 2015 rok)
- [116] 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
- [117] Meyboom RHB, Star K, Bate J, Edwards R. TNF- α inhibitors and leukaemia: International Pharmacovigilance Reports. Drug Safety. 2008; 31(5): 445–7

Inne doniesienia naukowe

Badania pierwotne

Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną:

- [118] 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; 168(5): 1124–7
- [119] 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; 27(1): e30–41
- [120] 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; 34(2): 181–7
- [121] 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; 13(5): 625–9.
- [122] Renzo LD, Saraceno R, Schipani C. i wsp. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF- α treatment. Dermatol Ther. 2011; 24(4): 446–51
- [123] Listing J, Strangfeld A, Kary S. i wsp. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum 2005; 52: 3403–12

- [124] 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
- [125] 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
- [126] 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
- [127] Strangfeld A, Listing J, Herzer P. i wsp. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. *JAMA* 2009; 301: 737–744
- [128] Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J. i wsp. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm.Bowel Dis.* 2005; 11(4): 395–399
- [129] Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H. i wsp. 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
- [130] Ungar B, Chowers Y, Yavzori M. i wsp. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014; 63(8): 1258–1264
- [131] Uyanikoglu A, Ermis F, Akyuz F. i wsp. Infliximab in inflammatory bowel disease: attention to adverse events. *Eur.Rev Med Pharmacol.Sci.* 2014; 18(16): 2337–2342
- [132] 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
- [133] 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
- [134] 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

Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną

- [135] 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; 165(5): 1066–73
- [136] 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; 22(3): 341–4
- [137] Tan E, Baker C, Foley P. Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2013; 54(4): 259–63
- [138] Cozzani E, Burlando M, Parodi A. Detection of antibodies to anti-TNF agents in psoriatic patients: a preliminary study. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013; 148(2): 171–4
- [139] Ljung, T, Karlen P, Schmidt D. i wsp. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut.* 2004; 53(6): 849–853
- [140] Arguelles-Arias F, Castro-Laria L, Barreiro-De Acosta M. i wsp. Is safety infliximab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease? *Rev Esp.Enferm.Dig.* 2012; 104(2): 59–64
- [141] 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
- [142] 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

- [143] 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
- [144] 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 (Australia)* 2014; 29(SUPPL. 2): 111
- [145] Krane MK, Allaix ME, Zoccali M. i wsp. Preoperative infliximab therapy does not increase morbidity and mortality after laparoscopic resection for inflammatory bowel disease. *Dis.Colon Rectum.* 2013; 56(4): 449-457

Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej

- [146] 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
- [147] 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
- [148] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00760669> (wyniki) (sierpień 2015 rok)
- [149] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00727298> (wyniki) (sierpień 2015 rok)
- [150] 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; 70(6): 1146-9
- [151] 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
- [152] 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; 70(4): 616-23
- [153] 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
- [154] Dubosc AE, Perroud AM, Bagot M. i wsp. Cutaneous granulomas during infliximab therapy for spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2008; 35(6): 1222-3
- [155] Lee HH, Song IH, Friedrich M. i wsp. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor- α antagonists. *Br J Dermatol* 2007; 156: 486-91
- [156] 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
- [157] 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
- [158] 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
- [159] 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

Retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej

- [160] 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

- [161] Ducharme J, Pelletier C, Zacharias R. The safety of infliximab infusions in the community setting. *Can J Gastroenterol*. 2010; 24(5): 307–11
- [162] Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S. i wsp. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(5): 731–2
- [163] Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D. 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; 43(10): e95–100
- [164] 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; 25(9): 2311–6
- [165] 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; 12(8): 899–903
- [166] Nguyen K, Vleugels RA, Velez NF. i wsp. Psoriasiform reactions to anti-tumor necrosis factor α therapy. *J Clin Rheumatol*. 2013; 19(7): 377–81
- [167] 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; 6(5): 518–23
- [168] Kip KE, Swoger JM, Grandinetti LM. i wsp. Tumor necrosis factor α antagonist-associated psoriasis in inflammatory diseases: an analysis of the FDA adverse event reporting system. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(6): 1164–72
- [169] 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
- [170] 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
- [171] Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL. i wsp. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *J Crohns Colitis*. 2011; 5(1): 28–33
- [172] 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
- [173] 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

Opisy przypadków

- [174] 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
- [175] 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
- [176] Bardazzi F, Magnano M, Antonucci VA i wsp. Lentiginous in previous psoriatic plaques in a patient treated with infliximab. *Eur J Dermatol*. 2012; 22(5): 698–9
- [177] Bardazzi F, Antonucci VA, Alessandrini AM. i wsp. B-cell lymphoma in a psoriatic patient treated with infliximab. *Eur J Dermatol*. 2013; 23(2): 264–5
- [178] Kayama T, Otsuka A, Miyachi Y. i wsp. Improvement of anti-TNF α antibody-induced pustular psoriasis by azathioprine. *Eur J Dermatol*. 2012; 22(4): 565–6
- [179] Kuhara T, Watanabe D, Iwahori Y. i wsp. Psoriasiform and pustular eruption induced by etanercept and infliximab. *Eur J Dermatol*. 2009; 19(4): 388–9
- [180] Nosbaum A, Goujon C, Fleury B. i wsp. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. *Eur J Dermatol*. 2007; 17(6): 546–7
- [181] De Simone C, Murri R, Maiorino A i wsp. Management of recurrent cutaneous abscesses during therapy with infliximab. *Clin Ther*. 2011; 33(12): 1993–6

- [182] 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; 90(3): 311–2
- [183] Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA. i wsp. Skin manifestations induced by TNF-alpha inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012; 42(2): 131–4
- [184] Richetta A, Mattozzi C, Carlomagno V. i wsp. A case of infliximab-induced psoriasis. *Dermatol Online J.* 2008; 14(11): 9. <http://escholarship.org/uc/item/1zh0d26q> (sierpień 2015 rok)
- [185] Offiah M, Brodell RT, Campbell LR. i wsp. Collodion-like membrane in a newborn exposed to infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(1): e22–3
- [186] Antônio JR, Soubhia RM, Paschoal Vdel A. i wsp. Biological agents: investigation into leprosy and other infectious diseases before indication. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(6 Suppl 1): 23–5
- [187] 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; 94(2): 233–4
- [188] Mongey AB, Doran JP, Kleinerova J. i wsp. Late onset tuberculosis infection in patients receiving anti-TNF α therapy. *QJM.* 2014; 107(1): 69–71
- [189] Kakavas S, Balis E, Lazarou V. i wsp. Respiratory failure due to infliximab induced interstitial lung disease. *Heart Lung.* 2013; 42(6): 480–2
- [190] Naruse H, Nagashima Y, Maekawa R. i wsp. Successful treatment of infliximab-associated immune-mediated sensory polyradiculopathy with intravenous immunoglobulin. *J Clin Neurosci.* 2013; 20(11): 1618–9
- [191] Cemil BC, Atas H, Canpolat F. i wsp. Infliximab-induced discoid lupus erythematosus. *Lupus.* 2013; 22(5): 515–8
- [192] 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; 19(5): E75–7
- [193] 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; 40(5): 389–92
- [194] Minami-Hori M, Tsuji H, Takahashi H. i wsp. Optic neuritis in a psoriatic arthritis patient treated by infliximab. *J Dermatol.* 2013; 40(4): 298–9
- [195] André V, Liddell C, Guimard T. i wsp. Macrophage activation syndrome revealing disseminated tuberculosis in a patient on infliximab. *Joint Bone Spine.* 2013; 80(1): 109–10
- [196] Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Frías-Iniesta J. i wsp. Cutaneous leishmaniasis in a patient receiving infliximab. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45(7): 567–9
- [197] 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; 103(10): 936–7
- [198] Forien M, Mahé E, Sin C. i wsp. Body-weight changes in psoriatic patients on systemic treatment. *Ann Dermatol Venereol.* 2012; 139(10): 649–51
- [199] Faillace C, Duarte GV, Cunha RS. i wsp. Severe infliximab-induced psoriasis treated with adalimumab switching. *Int J Dermatol.* 2013; 52(2): 234–8
- [200] Aslam A, Green RL, Motta L. i wsp. Cutaneous Mycobacterium haemophilum infection in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013; 168(2): 446–7
- [201] Psychogiou M, Sfrikakis PP, Kontos F. i wsp. Tuberculosis after anti-TNF therapy: a continuous learning process. *Scand J Rheumatol.* 2012; 41(5): 401–3
- [202] Bale J, Chee P. Acute alveolitis following infliximab therapy for psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2013; 54(1): 61–3
- [203] 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; 18(4): 9
- [204] 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; 19(3): E33–4. http://journals.lww.com/ibdjournal/Citation/2013/03000/Development_of_Diffuse_Alopecia_with.30.aspx (sierpień 2015 rok)

- [205] 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; 39(11): 970–1
- [206] Steinwurz F, Denadai R, Saad-Hossne R. i wsp. Infliximab-induced psoriasis during therapy for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012; 6(5): 610–6
- [207] Alghamdi KM, Khurram H, Rikabi A. Worsening of vitiligo and onset of new psoriasiform dermatitis following treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg.* 2011; 15(5): 280–4
- [208] Capkin E, Karkucak M, Yayli S. i wsp. Infliximab-induced palmoplantar psoriasis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17(5): 293–4
- [209] 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; 17(5): 269–71
- [210] Satriano RA, Abbate G, Esposito S. i wsp. "Paradoxical" adverse effects caused by anti-tumor necrosis factor- α biological drugs: appearance of psoriasis in a patient treated with infliximab for rheumatoid arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011; 77(4): 536 <http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2011;volume=77;issue=4;spage=536;epage=536;aulast=Satriano> (sierpień 2015 rok)
- [211] Leger S, Etienne M, Duval-Modeste AB. i wsp. Interstitial pneumonia after infliximab therapy for psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138(6–7): 499–503
- [212] 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; 24(2): 509–15
- [213] Lahita RG, Vernace MA. Vasculitis, vitiligo, thyroiditis, and altered hormone levels after anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol.* 2011; 38(3): 579–80
- [214] 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; 23(3): 208–11
- [215] Fabroni C, Gori A, Prignano F. i wsp. A severe complication of anti-TNF alfa treatment. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010; 145(6): 775–7
- [216] Alkhwaja S, Tammam N, Khalifa N. Mycobacterium marinum infection after infliximab therapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010; 9(4): 255–7
- [217] 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; 23(3): 961–3
- [218] Vergou T, Moustou AE, Maniateas A. i wsp. Central retinal vein occlusion following infliximab treatment for plaque-type psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010; 49(10): 1215–7
- [219] 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; 11(10): 779–82
- [220] Alabed IB, Qushmaq KA, Khan MA. Psoriasis induced by infliximab in a Saudi patient with ankylosing spondylitis. *Saudi Med J.* 2010; 31(9): 1054–6
- [221] Pourciau C, Shwayder T. Occurrence of pustular psoriasis after treatment of Crohn disease with infliximab. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27(5): 539–40
- [222] 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; 163(6): 1347–51
- [223] Fernández-Torres R, Paradela S, Valbuena L. i wsp. Infliximab-induced lichen planopilaris. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(9): 1501–3
- [224] Di Lernia V, Ricci C. Cutaneous malignancies during treatment with efalizumab and infliximab: When temporal relationship does not mean causality. *J Dermatolog Treat.* 2011; 22(4): 229–32
- [225] Goujon C, Dahel K, Bérard F. i wsp. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(2): e43–4

- [226] 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; 146(6): 651–4
- [227] Takahashi H, Kaneta K, Honma M. i wsp. Sarcoidosis during infliximab therapy for Crohn's disease. *J Dermatol.* 2010; 37(5): 471–4
- [228] Racunica T, Cassidy D, Cicuttini F. i wsp. Trouble with tumor necrosis factor alpha inhibitors, not just tuberculosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(6): 770–4
- [229] Izzi S, Francesconi F, Visca P. i wsp.. Pulmonary sarcoidosis in a patient with psoriatic arthritis during infliximab therapy. *Dermatol Online J.* 2010; 16(5): 16 <http://escholarship.org/uc/item/9jd8831c> (sierpień 2015 rok)
- [230] Ursini F, Naty S, Mazzei V. i wsp. Kaposi's sarcoma in a psoriatic arthritis patient treated with infliximab. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10(7): 827–8
- [231] 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; 99(7): 1102–4
- [232] Pyrpasopoulou A, Chatzimichailidou S, Simoulidou E. i wsp. Anti-TNF-associated palmoplantar pustulosis. *J Clin Rheumatol.* 2010; 16(3): 138–9
- [233] Molin S, Ruzicka T, Prinz JC. Borreliosis mimicking lupus-like syndrome during infliximab treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(6): 631–3
- [234] 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; 23 Suppl 1: S1–3
- [235] 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; 137(2): 140–2
- [236] 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; 34(2): 140–1
- [237] Kamili Qu, Menter A. Atypical presentation of histoplasmosis in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis on infliximab therapy. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9(1): 57–60
- [238] 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; 35(1): 104–8
- [239] Kelley BP, Doherty SD, Calame A. i wsp. Acquired dermal melanocytosis of the hand at the site of treated psoriasis. *Dermatol Online J.* 2009; 15(12): 2 <http://escholarship.org/uc/item/9754k03x> (sierpień 2015 rok)
- [240] 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; 15(8): 396–8
- [241] 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; 38(5): e3–5
- [242] Manni E, Barachini P. Psoriasis induced by infliximab in a patient suffering from Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22(3): 841–4
- [243] 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
- [244] Nakagomi D, Harada K, Yagasaki A. i wsp. Psoriasiform eruption associated with alopecia areata during infliximab therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34(8): 923–4
- [245] 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; 27(1): 124–7
- [246] Bruzzese V, Pepe J. Efficacy of cyclosporine in the treatment of a case of infliximab-induced erythrodermic psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22(1): 235–8
- [247] Fairhurst DA, Sheehan-Dare R. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with palmoplantar pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34(3): 421–2

- [248] English PL, Vender R. Occurrence of plantar pustular psoriasis during treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg.* 2009; 13(1): 40–2
- [249] Balato N, Gaudiello F, Balato A. i wsp. Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(4): 709–10
- [250] 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; 23(8): 968–9
- [251] 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; 14(9): 12 <http://escholarship.org/uc/item/3d29c129> (sierpień 2015 rok)
- [252] Vesel T, Luzar B, Calonje E. i wsp. Syngotropic hypersensitivity reaction associated with infliximab and leflunomide combination therapy in a child with psoriatic arthritis. *J Cutan Pathol.* 2009; 36(9): 991–4
- [253] Smith AP, Musacchio MJ, O'Toole JE. Spinal epidural abscess associated with infliximab treatment for psoriatic arthritis. Case report. *J Neurosurg Spine.* 2008; 9(3): 261–4
- [254] Newell EL, Jain S, Stephens C. i wsp. Infliximab-induced pityriasis lichenoides chronica in a patient with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(2): 230–1
- [255] Girard C, Guillot B, Bessis D. Gastric MALT lymphoma in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008; 159(2): 497–8
- [256] Rosmarin D, Bush M, Scheinman PL. Patch testing a patient with allergic contact hand dermatitis who is taking infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(1): 145–7
- [257] Goulão J, Cunha H, Anes I. i wsp. Urticarial vasculitis due do infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(7): 882–3
- [258] Bosch RI, Amo Ndel V, Manteca CF. i wsp. Psoriasis induced by anti-TNF probably not so uncommon. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14(2): 128
- [259] Bal A, Gurcay E, Aydog E. i wsp. Onset of psoriasis induced by infliximab. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14(2): 128–9
- [260] 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; 14(10): 1462–3
- [261] El-Hag K, Dercken HG, Prenzel R. i wsp. Drug-induced alveolitis associated with infliximab/azathioprine therapy. *Pneumologie.* 2008; 62(4): 204–8
- [262] 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; 300(3): 101–5
- [263] May J, Hogan D. Severe psoriasis in an African American woman treated with infliximab therapy for 6 years. *Int J Dermatol.* 2007; 46(12): 1312
- [264] de Oliveira JP, Levy A, Morel P. i wsp. Severe neutrophilia induced by infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008; 158(1): 200–1
- [265] Sladden MJ, Clarke PJ, Wettenhall J. Infliximab-induced palmoplantar pustulosis in a patient with crohn disease. *Arch Dermatol.* 2007; 143(11): 1449 <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=654430> (sierpień 2015 rok)
- [266] 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; 36(5): 403–4
- [267] Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol.* 2008; 27(4): 541–2
- [268] Martínez-Morán C, Sanz-Muñoz C, Morales-Callaghan AM. i wsp. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(10): 1424–6
- [269] Severs GA, Lawlor TH, Purcell SM. i wsp. Cutaneous adverse reaction to infliximab: report of psoriasis developing in 3 patients. *Cutis.* 2007; 80(3): 231–7

- [270] 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; 21(9): 1272–4
- [271] 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; 25(4): 659
- [272] Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A. i wsp. Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab. *J Dermatol.* 2007; 34(7): 468–72
- [273] 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; 134(4 Pt 1): 363–7
- [274] Umeno J, Matsumoto T, Jo Y. i wsp. Psoriasis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(9): 1188–9
- [275] 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; 156(5): 1090–1
- [276] 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; 134(3 Pt 1): 268–71
- [277] 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; 13(8): 1059–61
- [278] Sri JC, Tsai CL, Deng A. i wsp. Osteomyelitis occurring during infliximab treatment of severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6(2): 207–10
- [279] Berthelot C, Nash J, Duvic M. Coexistent psoriasis and lupus erythematosus treated with alefacept. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8(1): 47–50
- [280] Roux CH, Brocq O, Leccia N. i wsp. New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J Rheumatol.* 2007; 34(2): 434–7 <http://jrheum.com/subscribers/07/02/434.html> (sierpień 2015 rok)
- [281] Tosti A, Pazzaglia M, Starace M. i wsp. Alopecia areata during treatment with biologic agents. *Arch Dermatol.* 2006; 142(12): 1653–4 <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=409819> (sierpień 2015 rok)
- [282] 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; 5(9): 890–3
- [283] Goncalves DP, Laurindo I, Scheinberg MA. The appearance of pustular psoriasis during antitumor necrosis factor therapy. *J Clin Rheumatol.* 2006; 12(5): 262
- [284] Thielen AM, Barde C, Saurat JH. Infliximab- and methotrexate-resistant rebound of psoriasis after discontinuation of efalizumab (Raptiva). *Br J Dermatol.* 2006; 155(4): 846–7
- [285] Sakellariou GT, Vounotrypidis P, Berberidis C. Infliximab treatment in two patients with psoriatic arthritis and secondary IgA nephropathy. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(7): 1132–3
- [286] 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; 33(7): 1457–8
- [287] 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; 29(7): 1712–3
- [288] Volpe A, Caramaschi P, Carletto A. i wsp. Psoriasis onset during infliximab treatment: description of two cases. *Rheumatol Int.* 2006; 26(12): 1158–60
- [289] Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(2): 258–60
- [290] Wahie S, Alexandroff A, Reynolds NJ. Hepatitis: a rare, but important, complication of infliximab therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31(3): 460–1
- [291] Berthelot C, Cather J, Jones D. i wsp. Atypical CD8+ cutaneous T-cell lymphoma after immunomodulatory therapy. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2005; 6(4): 329–32
- [292] Adams DR, Buckel T, Sceppe JA. Infliximab associated new-onset psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5(2): 178–9

- [293] Wegscheider BJ, El-Shabrawi L, Weger M. i wsp. Adverse skin reactions to infliximab in the treatment of intraocular inflammation. *Eye (Lond)*. 2007; 21(4): 547–9
- [294] Pallotta P, Cianchini G, Ruffelli M. i wsp. Infliximab-induced lupus-like reaction in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(1): 116–7
- [295] Chávez-López MA, Delgado-Villafañá J, Gallaga A. i wsp. Severe anaphylactic reaction during the second infusion of infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005; 33(5): 291–2
- [296] Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(12): 2824–6
- [297] Peramiqel L, Puig L, Dalmau J. i wsp. Onset of flexural psoriasis during infliximab treatment for Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30(6): 713–4
- [298] Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G. i wsp. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(10): 1519–20
- [299] 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; 152(3): 585–6
- [300] Starmans-Kool MJ, Peeters HR, Houben HH. Pustular skin lesions in patients treated with infliximab: report of two cases. *Rheumatol Int*. 2005; 25(7): 550–2
- [301] Dumont-Berset M, Laffitte E, Gerber C. i wsp. Eczematous drug eruption after infliximab. *Br J Dermatol*. 2004; 151(6): 1272–3
- [302] 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; 39(9): e88–94
- [303] Fu A, Bertouch JV, McNeil HP. Disseminated Salmonella typhimurium infection secondary to infliximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(9): 3049
- [304] Adams AE, Zwicker J, Curiel C. i wsp. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNFalpha blockade. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51(4): 660–2
- [305] Dereure O, Guillot B, Jorgensen C. i wsp. Psoriatic lesions induced by antitumor necrosis factor-alpha treatment: two cases. *Br J Dermatol*. 2004; 151(2): 506–7
- [306] Thurber M, Feasel A, Stroehlein J. i wsp. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(4): 439–40
- [307] Chan JL, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(3): 315–8
- [308] Vereá MM, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT. i wsp. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(1): 54–7 <http://www.docstoc.com/docs/117448553/Psoriasiform-Eruption-Induced-by-Infliximab> (sierpień 2015 rok)
- [309] 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; 149(1): 170–3
- [310] Liberopoulos EN, Drosos AA, Elisaf MS. Exacerbation of tuberculosis enteritis after treatment with infliximab. *Am J Med*. 2002; 113(7): 615
- [311] Taylor JC, Orkin R, Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42(7): 901–2
- [312] 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; 17(7): 385–6
- [313] Imafuku S, Tatsukawa R, Ito K. i wsp. Cutaneous pseudolymphoma caused by tumor necrosis factor- α inhibitors was not induced by ustekinumab. *J Dermatol*. 2012; 39(12): 1070
- [314] 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; 17(20): 2831–6
- [315] Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A. i wsp. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(8): 2513–8

- [316] Kary S, Worm M, Audring H. 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; 65(3): 405–7
- [317] Deng A, Harvey V, Sina B. i wsp. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol.* 2006; 142(2): 198–202
- [318] Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H. i wsp. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol.* 2006; 154(5): 880–4
- [319] Sari I, Akar S, Birlik M. i wsp. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol.* 2006; 33(7): 1411–4
- [320] Cohen JD, Bournerias I, Buffard V. i wsp. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol.* 2007; 34(2): 380–5 <http://jrheum.com/subscribers/07/02/380.html> (sierpień 2015 rok)
- [321] de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J i wsp. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007; 143(2): 223–31
- [322] Ubriani R, Van Voorhees AS. Onset of psoriasis during treatment with TNF- α antagonists: a report of 3 cases. *Arch Dermatol.* 2007; 143(2): 270–2
- [323] Carter JD, Gerard HC, Hudson AP. Psoriasiform lesions induced by tumour necrosis factor antagonists: a skin-deep medical conundrum. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(8): 1181–3
- [324] Roé E, Puig L, Corella F. i wsp. Cutaneous adverse effects of biological therapies for psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2008; 18(6): 693–9
- [325] 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; 160(1): 8–15
- [326] Kowalick L, Eickenscheidt L, Komar M. i wsp. Long term treatment of psoriasis with TNF-alpha antagonists. Occurrence of malignant melanoma. *Hautarzt.* 2009; 60(8): 655–7
- [327] 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; 66(4): 490–7
- [328] 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; 14(2): e153–7
- [329] 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; 51(10): 1234–6
- [330] Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM. i wsp. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF-alpha antagonists. *J Cutan Pathol.* 2012; 39(5): 481–92
- [331] Matthews C, Rogers S, FitzGerald O. Development of new-onset psoriasis while on anti-TNF α treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(11): 1529–30
- [332] Sun G, Wasko CA, Hsu S. Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: a report of three cases. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7(1): 69–71
- [333] 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; 22(3): 380–2
- [334] 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; 14(6): 353–6
- [335] 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; 61(1): 104–11
- [336] 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; 7(3): 174–7
- [337] Doyle LA, Sperling LC, Baksh S. i wsp. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- α therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol.* 2011; 33(2): 161–6

- [338] 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; 5(2): 157–61
- [339] 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; 166(3): 675–8
- [340] 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; 29(4): 454–9
- [341] 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
- [342] Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to target biological treatments: A way to treat and trigger. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90(2): 183–5
- [343] 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
- [344] García Aparicio AM, Rey JR. i wsp. Successful treatment with etanercept in a patient with hepatotoxicity closely related to infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 811–813
- [345] Abreu C., Magro F, Vilas-Boas F. i wsp. 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
- [346] Criscuoli V, Mocchiari F, Orlando A. i wsp. 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
- [347] Duca I, Ramirez de la Piscina P, Estrada S. i wsp. Steroid-refractory ulcerative colitis and associated primary sclerosing cholangitis treated with infliximab. *World J.Gastroenterol*. 2013; 19(4): 590–593
- [348] Eshuis EJ, Magnin KM, Stokkers PC. i wsp. Suicide attempt in ulcerative colitis patient after 4 months of infliximab therapy--a case report. *J.Crohns.Colitis*. 2010; 4(5): 591–593
- [349] Estrada S, Garcia-Campos F, Calderon R. i wsp. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia following a second infusion of infliximab in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm.Bowel Dis*. 2009; 15(2): 315–316
- [350] Gamarra RM, McGraw SD, Drelichman VS. i wsp. Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab. *J.Emerg.Med*. 2006; 30(1): 41–44
- [351] Grosen A, Julsgaard M, Christensen LA. Serum sickness-like reaction due to Infliximab reintroduction during pregnancy. *J.Crohns.Colitis*. 2013; 7(5): 191
- [352] Guiddir T, Fremond ML, Triki TB. i wsp. Anti-TNF-alpha therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics*. 2014; 134(4): 1189–1193
- [353] Hejazi R, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. [Retrolbulbar optic neuritis during infliximab treatment for ulcerative colitis]. *Gastroenterol.Clin.Biol*. 2008; 32(2): 162–163
- [354] Heraganahally SS, Au V, Kondru S. i wsp. Pulmonary toxicity associated with infliximab therapy for ulcerative colitis. *Intern.Med J*. 2009; 39(9): 629–630
- [355] Horai Y, Satoru O, Lapalme-Remis S. i wsp. Takayasu arteritis developing during treatment of ulcerative colitis with infliximab. *Mod.Rheumatol*. 2013; 23(3): 572–576
- [356] Ismail WA, Al-Enzy SA, Alsurayei SA. i wsp. Vitiligo in a patient receiving infliximab for refractory ulcerative colitis. 2011; *Arab.J.Gastroenterol*. 12(2): 109–111
- [357] Kedrin D, Masia R, Nazarian RM. i wsp. Mycobacterium chelonae bacteremia after first dose of infliximab for ulcerative colitis. *Am.J.Gastroenterol*. 2014; 109(9): 1501–1502
- [358] 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
- [359] Kosmidou M, Gaitanis G, Nomikos K. i wsp.. Severe rosacea in a patient on infliximab for ulcerative colitis: pathophysiological considerations. *Acta Derm.Venereol*. 2009; 89(5): 522–523.
- [360] Law JK, Salh B, Yoshida EM. All that bleeds is not infliximab-refractory ulcerative colitis. *Can.J.Gastroenterol*. 2009; 23(2): 91–92

- [361] Maclennan A, Long MD, Herfarth HH. Development of communicating hydrocephalus after infliximab infusion. *Inflamm.Bowel Dis.* 2011; 17(2): 2–3
- [362] Mattox AR, Chappell JA, Hurley MY. New-onset vitiligo during long-term, stable infliximab treatment of pityriasis rubra pilaris. *J.Drugs Dermatol.* 2013; 12(2): 217–219
- [363] McCann DA, Smith HL. Infliximab-associated Blastomycosis dermatitidis in treatment of ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2013; 15(2): 102–103
- [364] Rowe BW, Gala-Lopez B, Tomlinson C. i wsp. Fulminant hepatic failure necessitating transplantation following the initiation of infliximab therapy: a cautionary tale times two. *Transpl.Int.* 2013; 26(12): 110–112
- [365] Sciaudone G, Pellino G, Guadagni I. i wsp. Education and imaging: gastrointestinal: herpes simplex virus-associated erythema multiforme (HAEM) during infliximab treatment for ulcerative colitis. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2011; 26(3): 610
- [366] Sen S, Peltz C, Jordan K. i wsp. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am.J.Med Sci.* 2012; 344(1): 75–78
- [367] 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
- [368] Tissot B, Visee S, Pilette C. i wsp. Lymphocytic meningitis with infliximab for ulcerative colitis. *Gastroenterol.Clin.Biol.* 2006; 30(12): 1420–1422
- [369] Van Hauwaert V, Meers S, Verhoef G. i wsp. 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
- [370] Veerappan SG, Kennedy M, O'Morain CA. i wsp. Retinal vein thrombosis following infliximab treatment for severe left-sided ulcerative colitis. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2008; 20(6): 588–589
- [371] Veerappan SG, O'Morain CA. Infliximab-associated alveolitis after treatment for severe left-sided ulcerative colitis. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2009; 21(7): 830–832
- [372] Wong JC, Bressler B, Salh B. i wsp. Development of testicular germ cell cancer following successful infliximab induction therapy for ulcerative colitis. *J.Crohns.Colitis.* 2011; 5(2): 162–164
- [373] Yadav S, Kumar R, Jaiyesimi IA. i wsp. Aggressive plasmablastic multiple myeloma in a 42-year-old: is inflammatory bowel disease or infliximab treatment to be blamed? *BMJ Case Rep.* 2013
- [374] Yeung DF, Parsa A, Wong JC. i wsp. A case of Rothia dentocariosa bacteremia in a patient receiving infliximab for ulcerative colitis. *Am.J.Gastroenterol.* 2014; 109(2): 297–298
- [375] 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
- [376] 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
- [377] 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

Badania otwarte dotyczące profilu bezpieczeństwa:

- [378] 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
- [379] 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

Opracowania wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa:

- [380] 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
- [381] Weber RW. Adverse reactions to biological modifiers. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004; 4(4): 277–283
- [382] Mariette X. Anticytokines (anti-TNF) and infection risk. *Revue du Praticien* 2007; 57(15): 1681–1682
- [383] 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
- [384] Grinblat B, Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37(4): 251–5
- [385] Roux CH, Brocq O, Breuil V. i wsp. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(4): 695–8
- [386] 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; 59(7): 996–1001
- [387] 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; 50(9): 1700–11
- [388] 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; 49(2): 172–6
- [389] Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F. i wsp. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(7): 517–24
- [390] 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; 72(12): 1947–55
- [391] 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
- [392] 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
- [393] 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
- [394] 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
- [395] 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
- [396] 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
- [397] 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; Article Number: 926836
- [398] 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; 38(2-3): 82–9
- [399] Patel RV, Clark LN, Lebwohl M. i wsp. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(6): 1001–17

- [400] 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; 29(9): 921–7
- [401] 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; 7(3): 191–4
- [402] 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; 159(6): 1217–28
- [403] Pfoehler C, Ugurel S. Cutaneous reactions to molecular targeted therapies. *Hautarzt.* 2008; 59(10): 814–20
- [404] Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology.* 2005; 211(3): 209–17
- [405] Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed.* 2005; 4(6): 363–8
- [406] Bratcher JM, Korelitz BI. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(1): 9–16
- [407] Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg.* 2007; 26(1): 6–14
- [408] Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2007; 12(1): 16–21
- [409] Bissonnette R, Ho V, Langley RG. Safety of conventional systemic agents and biologic agents in the treatment of psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2009; 13(Suppl 2): S67–76
- [410] Dommasch E, Gelfand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther.* 2009; 22(5): 418–30
- [411] Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C. i wsp. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J.* 2009; 102(11): 1133–40
- [412] Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Safety of anti-tumour necrosis factor- α 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; 25(4): 471–4
- [413] 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; 146(4): 273–81
- [414] Nozaki K, Silver RM, Stickler DE. i wsp. Neurological deficits during treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Am J Med Sci.* 2011; 342(5): 352–5
- [415] 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; 34(11–12): 1318–27
- [416] Fok KC, Ng WW, Henderson CJ. i wsp. Cutaneous sarcoidosis in a patient with ulcerative colitis on infliximab. *J Crohns Colitis.* 2012; 6(6): 708–12
- [417] Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9(9): 496–503
- [418] 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; 30(5): 700–6
- [419] Ladizinski B, Heller MM, Bhutani T. i wsp. Progressive multifocal leukoencephalopathy and reversible progressive leukoencephalopathy syndrome in dermatologic therapy. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12(2): e20–4
- [420] Mocchi G, Marzo M, Papa A. i wsp. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013; 7(10): 769–79
- [421] Tan X, Balkrishnan R, Feldman SR. Infections associated with the use of tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12(3): e41–5
- [422] Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- α antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013; 79(Suppl 1): S35–46

- [423] De Simone C, Amerio P, Amoruso G. i wsp. Immunogenicity of anti-TNF α therapy in psoriasis: a clinical issue? *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13(12): 1673–82
- [424] 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; 9(10): 949–58
- [425] 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; 70(1): 168–77
- [426] Pompili M, Biolato M, Miele L. i wsp. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(44): 7867–73
- [427] Da Silva LG, Sasso LS, Nelli CJ. i wsp. Optic neuritis due to immunobiologics: first Brazilian case report. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(6 Suppl 1): 162–5
- [428] 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; 29(12): 1455–9
- [429] Poulin Y, Thérien G. Drug-induced hepatitis and lupus during infliximab treatment for psoriasis: case report and literature review. *J Cutan Med Surg.* 2010; 14(2): 100–4
- [430] 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; 60(5): 386–96
- [431] Mancini S, Amorotti E, Vecchio S. i wsp. Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med.* 2010; 5(3): 193–200
- [432] 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
- [433] 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
- [434] De Leonardi F, Govoni M, Lo Monaco A. i wsp. Visceral leishmaniasis and anti-TNF- α therapy: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(3): 503–6
- [435] 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
- [436] Goiriz R, Daudén E, Pérez-Gala S. i wsp. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumor necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(2): 176–9
- [437] Wollina U, Hansel G, Koch A. i wsp. Tumor necrosis factor- α 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
- [438] Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40(3): 233–40
- [439] 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; 59(7): 996–1001
- [440] 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
- [441] 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; 39(4): 313–9
- [442] Dhaille F, Viseux V, Caudron A. i wsp. Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF- α treatment: report of two cases. *Dermatology.* 2010; 220(3): 234–7

- [443] Javot L, Tala S, Scala-Bertola J. i wsp. Le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Sarcoïdosis and anti-TNF: a paradoxical class effect? Analysis of the French Pharmacovigilance system database and literature review. *Therapie*. 2011; 66(2): 149–54
- [444] 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; 24(1): 38–49
- [445] Cathcart S, Sami N, Elewski B. Sarcoidosis as an adverse effect of tumor necrosis factor inhibitors. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11(5): 609–12
- [446] 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; 12(8): 939–43
- [447] 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
- [448] Lee JH, Slifman NR, Gershon SK. i wsp. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565–2570
- [449] Wallis RS, Broder M, Wong J. i wsp. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 3): S194–S198
- [450] Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 381–7
- [451] 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
- [452] 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; 72(12): 1947–55
- [453] 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
- [454] Shah ED, Siegel CA, Chong K. i wsp. Anti-TNF agents may pose a higher risk of infection than anti-integrin agents in treating inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015; 148(4): S233
- [455] Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A. i wsp. 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
- [456] Harnett DT, Chandra-Sekhar HB, Hamilton SF. Drug-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade: a case report and literature review. *Can.J.Cardiol*. 2014; 30(2): 247–252
- [457] Selvaggi F, Pellino G, Canonico S. i wsp. 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
- [458] Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L. i wsp. 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
- [459] Baert F, De Vos M, Louis E. i wsp. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? *Acta Gastroenterol.Belg*. 2007; 70(20): 163–170
- [460] 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. *Am.J.Gastroenterol*. 2013; 108(1): 1–40
- [461] Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch.Gynecol.Obstet*. 2004; 270(2): 79–85
- [462] Colina F, Molero A, CasisB. i wsp. Infliximab-related hepatitis: a case study and literature review. *Dig.Dis.Sci*. 2013; 58(11): 3362–3367
- [463] Ford AC, 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

- [464] Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS. i wsp. Review article: the effects of antitumour necrosis factor-alpha on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.*2011; 33(12): 1261–1272
- [465] Nanau RM, Cohen LB, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2014; 17(4): 485–582
- [466] Subramanian V, Pollok RCG, Kang JY. i wsp. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *British Journal of Surgery.* 2006; 93(7): 793–799
- [467] Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(5): 447–58
- [468] Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: A systematic literature review. *World Journal of Gastroenterology.* 2013; 19(17): 2591–2602
- [469] Colina F, Molero A, Casis B. i wsp. Infliximab-related hepatitis: a case study and literature review. *Dig.Dis.Sci.*2013; 58(11): 3362–3367
- [470] Harnett DT, Chandra-Sekhar HB, Hamilton SF. Drug-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade: a case report and literature review. *Can.J.Cardiol.* 2014; 30(2): 247–252
- [471] 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
- [472] Narula N, Fine M, Colombel JF. i wsp. Systematic review: Sequential rescue therapy in severe ulcerative colitis: Do the benefits outweigh the risks? *Inflammatory Bowel Diseases* 2015; 21(7): 1683–1694
- [473] Mozaffari S, Abdolghaffari AH, 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
- [474] Narula N, Marshall J, Colombel JF. i wsp. 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
- [475] Shah ED, Siegel CA, Chong K. i wsp. The comparative effectiveness of biologics and immunomodulators for the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 146(5 SUPPL. 1): S2
- [476] Singh S, Nagpal SJS, Murad MH. i wsp. 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
- [477] Nielsen OH, Loftus EV., Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: A systematic review. *BMC Medicine* 2013; 11(1): Article Number 174
- [478] Blonski W, Valerie Lin M, Buchner A. i wsp. 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
- [479] Lv R, Qiao W, Wu Z. i wsp. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(1): e86692
- [480] Yang Z, Wu Q, Wang F. i wsp. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(10): 922–8
- [481] 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; 28(3): 287–93
- [482] Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-TNF α treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(11): 1057–64
- [483] Leblanc S, Allez M, Seksik P. i wsp. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(4): 771–7
- [484] Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(8): 759–66

- [485] Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ. i wsp. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(7): 1051–63

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [486] Flamant M, Bourreille A. Biologic therapies in inflammatory bowel disease: anti-TNF and new therapeutic targets. *Rev. Med Interne.* 2007; 28(12): 852–861
- [487] Heidemann J, Kucharzik TF. Infliximab in active ulcerative colitis -- proven efficacy as induction and maintenance treatment. *Z. Gastroenterol.* 2006; 44(6): 540–542
- [488] McKeage K. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. *BioDrugs.* 2014; 28(3): 313–321
- [489] Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C. i wsp. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2013; 19(7): 1528–1533
- [490] D'Haens G, Daperno M. Advances in biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2006; 8(6): 506–512
- [491] Kristian T, Eric D, Kabirraaj T. Applying probabilistic rank ordering methodology to existing network meta-analysis of adalimumab, golimumab and infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2014; 20: 32–34
- [492] Thorlund K, Druyts E, Toor K. i wsp. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: A network meta-analysis accounting for differences in trial design. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.* 2015; 9(5): 693
- [493] 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
- [494] Girardin M, Manz M, Manser C. i wsp. First-line therapies in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012; 86(1): 6–10.
- [495] Van Assche G, Vermeire S, Rutheerst P. Infliximab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. *Eur J Pharmacol.* 2009; 623(Suppl 1): S17–25
- [496] Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH. i wsp. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12(10): 979–994
- [497] Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG. i wsp. Meta-analysis on the efficacy of a second-line anti-TNF in inflammatory bowel disease patients with failure to a previous anti-TNF treatment. *Gastroenterology.* 2014; 146(5): S247
- [498] Chen M, Black CM, Gurunath S. i wsp. Network meta-analysis of approved biologic interventions for the maintenance of response in ulcerative colitis. *Value in Health.* 2013; 16(7): A493
- [499] 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
- [500] Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG. i wsp. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; 147(6): 1296–1307
- [501] Chey WY. Infliximab for patients with refractory ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; 7(1): 30–33
- [502] Kohn A, Daperno M, Armuzzi A. i wsp. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26(5): 747–756
- [503] Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M. i wsp. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 19(3): 11135–11140
- [504] Nikolaus S, Schreiber S. Anti-TNF biologics in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. *Internist (Berl.).* 2008; 49(8): 947–953
- [505] Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13(11): 1424–1429

- [506] O'Connor A, Moss AC. Current and emerging maintenance therapies for ulcerative colitis. *Expert Rev.Gastroenterol.Hepatol.* 2014; 8(4): 359–368
- [507] Cottone M, Mocciaro F, Modesto I. Infliximab and ulcerative colitis. *Expert Opin.Biol.Ther.* 2006; 6(4): 401–408
- [508] Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ. i wsp. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83–88
- [509] Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E. i wsp. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 984–989
- [510] Lees CW, Heys D, Ho GT. i wsp. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(3): 411–9
- [511] Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I. i wsp. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005; 128(7): 1805–11
- [512] Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A. i wsp. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004; 8(5): 231–3
- [513] Gornet JM, Couve S, Hassani Z. i wsp. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(2): 175–81
- [514] Bossa F, Caserta L, Selvaggi F. i wsp. Infliximab in refractory severe ulcerative colitis: a case report. *Minerva Gastroenterol.Dietol.* 2005; 51(3): 261–262
- [515] Sager K, Alam S, Bond A. i wsp. Review article: Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2015; 41(8): 725–733
- [516] Bewtra M, Johnson FR. Assessing patient preferences for treatment options and process of care in inflammatory bowel disease: A critical review of quantitative data. *Patient* 2013; 6(4): 241–255
- [517] Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y. i wsp. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(7): 603–12
- [518] Khan N, Asim H, Lichtenstein GR. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(12): 1699–708
- [519] Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB. i wsp. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(9): 1443–51
- [520] Yang LS, Alex G, Catto-Smith AG. The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(5): 609–14
- [521] Peyrin-Biroulet L. Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a huge review. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010; 56(2): 233–43
- [522] El Mourabet M, El-Hachem S, Harrison JR. i wsp. Anti-TNF antibody therapy for inflammatory bowel disease during pregnancy: a clinical review. *Curr Drug Targets.* 2010; 11(2): 234–41
- [523] Martinez-Montiel MP, Munoz-Yague MT. Biologic therapies for chronic inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006; 98(4): 265–91
- [524] Blonski W, Lichtenstein GR. Complications of biological therapy for inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22(1): 30–43
- [525] Shen EH, Das KM. Current therapeutic recommendations: infliximab for ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38(9): 741–5
- [526] Feagan BG. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(12 Suppl): S6–S17

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [527] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), <http://www.aotm.gov.pl> (sierpień 2015 rok)
- [528] Wytyczne Cochrane Collaboration - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku <http://handbook.cochrane.org/> (sierpień 2015 rok)

- [529] Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- [530] Sheskin DJ. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton; 2007
- [531] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med.* 1998; 17: 2815–2834
- [532] Case LD, Kimmick G, Paskett ED i wsp. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *Oncologist.* 2002; 7: 181–187
- [533] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005; 5: 13
- [534] Newman SC. Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001
- [535] Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making.* 1994; 14: 52–58
- [536] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ.* 1998; 316: 129
- [537] Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc. Med.* 2000; 1: 19–21
- [538] D'Agostino RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med.* 2003; 22: 169–186
- [539] Chow SC, Liu JP. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies (Wiley Series in Probability and Statistics). John Wiley & Sons, 2004
- [540] Gajewski P, Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008
- [541] Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12
- [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 i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008; 336: 995–998
- [544] Atkins D, Best D, Briss PA i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328(7454): 1490
- [545] Wells GA, Shea B, O'Connell D i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses., (sierpień 2015 rok)
- [546] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1997; 50(6): 683–91
- [547] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009
- [548] Song F, Altman DG, Glenny AM i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal.* 2003 Mar 1; 326(7387): 472
- [549] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care.* 2007 Oct; 45(10 Supl 2):166–72
- [550] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice.* 2009 Jun; 63(6):841-54.
- [551] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine.* 2004 Oct 30; 23(20): 3105–24

- [552] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clinical Trials*, 2000 Oct; 21(5): 488–97
- [553] Hawkins N, Wu O. Meta-analysis & systematic literature review. ISPOR 14th Annual European Congress. 2011
- [554] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku.
- [555] B.55 – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)
- [556] Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra®
- [557] Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®
- [558] Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2(5): 215–229
- [559] Bartnik W. Choroby jelita grubego. W *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych*. Gajewski P. [red]. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013; F: 942–971
- [560] Muszyński J. Nieswoiste zapalenia jelit. *Przewodnik Lekarza* 2001; 4(6): 22–30
- [561] Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®
- [562] Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®
- [563] Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT z dnia 29.10.2012 roku (nr 96/2012)
- [564] Rekomendacja Prezesa AOTMiT z dnia 29.10.2012 roku (nr 86/2012)
- [565] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) March 2013 PBAC Outcomes - First Time Decisions Not to Recommend
- [566] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Infliximab 2009
- [567] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Infliximab 2006
- [568] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262). NICE technology appraisal guidance 329. Issued: February 2015
- [569] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis. NICE technology appraisal guidance [TA140]. Published date: April 2008
- [570] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis NICE technology appraisal guidance 163. Issued: December 2008
- [571] Scottish Medicines Consortium (SMC) – Infliximab 100mg powder for concentrate solution for infusion (Remicade®) SMC No. (374/07)
- [572] Scottish Medicines Consortium (SMC) – infliximab 100mg powder for concentrate for solution for infusion (Remicade®) SMC No. (854/13)
- [573] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Infliximab (Remicade®) Reference No. 931/2012
- [574] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/en/home.2724.html> (sierpień 2015 rok)
- [575] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) <http://www.sbu.se/sv/> (sierpień 2015 rok)
- [576] PTG, Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne. Wytyczne postępowania nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5): 2015–229
- [577] J-elita <http://j-elita.org.pl/> (sierpień 2015 rok)
- [578] AHS, Alberta Health Service <http://www.albertahealthservices.ca/default.asp> (sierpień 2015 rok)
- [579] CAG, Canadian Association of Gastroenterology. Bitton S, Buie D, Enns R. i wsp. Treatment of Hospitalized Adult Patients With Severe Ulcerative Colitis: Toronto Consensus Statements. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 179–194
- [580] WHO, World Health Organization <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html> (sierpień 2015 rok)
- [581] ECCO, European Crohn's and Colitis Organisation. Lindsay JO, Sturm A, Windsor A. i wsp. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management Axel Dignass. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; 6: 991–1030

- [582] Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369 (9573): 1641–57
- [583] Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: causa and immunobiology. *Lancet* 2007; 369 (9573): 1627–40
- [584] Satsangi J, Silverberg M.S, Vermeire S. i wsp. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–53
- [585] Bączyk G, Karoń J, Krokowicz P. Obiektywny i subiektywny wymiar jakości życia osób z nieswoistym zapaleniem jelit leczonych na oddziale chirurgicznym. *Przeгляд Gastroenterologiczny* 2011; 6 (3): 170–175
- [586] MP, *Medycyna Praktyczna* <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244,wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa> (sierpień 2015 rok)
- [587] Travis S, Schnell D, Krzeski P. i wsp. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2011; <http://gut.bmj.com/content/early/2011/10/13/gutjnl-2011-300486.full> (sierpień 2015 rok)

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące metod leczenia farmakologicznego u pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (sierpień 2015 rok)	29
Tabela 2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących analizowanego wskazania (sierpień 2015 rok)	30
Tabela 3. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących analizowanego wskazania (sierpień 2015 rok)	31
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	38
Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania bezpośredniego infliksymabu z placebo w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	39
Tabela 6. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie	43
Tabela 7. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa remisji choroby	44
Tabela 8. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem oceny stopnia gojenia się błony śluzowej jelita grubego	45
Tabela 9. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów	46
Tabela 10. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem ryzyka konieczności przeprowadzenia zabiegów kolektomii	47
Tabela 11. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem liczby hospitalizacji związanych z chorobą (WZJG)	47
Tabela 12. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia dawki kortykosteroidów	48
Tabela 13. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem oceny jakości życia	48
Tabela 14. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	50
Tabela 15. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem	51
Tabela 16. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 10\%$	51
Tabela 17. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu	53
Tabela 18. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych	54
Tabela 19. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia zakażeń i zakażeń wymagających leczenia przeciwbakteryjnego	55
Tabela 20. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń	56
Tabela 21. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych zakażeń	56
Tabela 22. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ostrej reakcji na wlew, możliwego opóźnienia reakcji nadwrażliwości, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał antydwunnicowego DNA	58
Tabela 23. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia: rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego, działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych	60
Tabela 24. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 10\%$	60
Tabela 25. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu	61
Tabela 26. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń ogółem i poszczególnych ciężkich zakażeń	62
Tabela 27. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ostrej reakcji na wlew, możliwego opóźnienia reakcji nadwrażliwości, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał antydwunnicowego DNA	63
Tabela 28. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [82]	69
Tabela 29. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [107]	87
Tabela 30. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	136
Tabela 31. 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 infliksymabu w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2015 rok)	137
Tabela 32. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2015 rok)	138
Tabela 33. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu zapobiegawczym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	142
Tabela 34. Charakterystyka badań z randomizacją	146
Tabela 35. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6]	149

Tabela 36. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8].....	149
Tabela 37. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Jiang i wsp. 2015 [9]	150
Tabela 38. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39]	152
Tabela 39. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	155
Tabela 40. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.....	161
Tabela 41. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa	175
Tabela 42. Charakterystyka badań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	240
Tabela 43. Ocena w skali <i>Jadad</i> badania z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6]	263
Tabela 44. Ocena w skali <i>Jadad</i> badania z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8].....	263
Tabela 45. Ocena w skali <i>Jadad</i> badania z randomizacją Jiang i wsp. 2015 [9]	264
Tabela 46. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej	264
Tabela 47. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6].....	272
Tabela 48. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]	272
Tabela 49. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Jiang i wsp. 2015 [9].....	272
Tabela 50. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	272
Tabela 51. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	273
Tabela 52. Opis skali GRADE	273
Tabela 53. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	273
Tabela 54. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*	273
Tabela 55. Formularz ekstrakcji danych z badań	274
Tabela 56. Ankiety zgodności analizy klinicznej z wymaganiami [529]	275

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymanu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	139
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w leczeniu podtrzymującym na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	140

Spis wykresów

Wykres 1. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie ...	265
Wykres 2. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa remisji choroby	266
Wykres 3. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem oceny stopnia gojenia się błony śluzowej jelita grubego	266
Wykres 4. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów.....	267
Wykres 5. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	267
Wykres 6. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem	268
Wykres 7. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.....	268
Wykres 8. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia zakażeń.....	269
Wykres 9. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia zakażeń wymagających leczenia przeciwbakteryjnego..	269
Wykres 10. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń	270
Wykres 11. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ostrej reakcji na wlew	270
Wykres 12. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ostrej przeciwiał przeciwwjądrowych	271
Wykres 13. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia przeciwiał antydwunicyowego DNA	271

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, roztwór do infuzji) w porównaniu z placebo lub najlepszej opieki podtrzymującej w leczeniu podtrzymującym chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [527] i *Cochrane Collaboration* [390] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [529]. 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.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 08.08.–27.08.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2015 rok). 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, metaanaliz 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.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



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 (przeглядów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 30. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>ulcerative colitis OR colitis ulcerosa OR colitis ulcerativa OR ulcerous colitis OR ulcerative coloproctitis OR colitis ulcerosa chronica OR chronic ulcerative colitis OR chronic ulceration OR idiopathic proctocolitis OR ulcerative procto colitis OR ulcerative proctocolitis OR histiocytic ulcerative colitis OR mucosal colitis OR colitis gravis</i>
AND	
Interwencja wnioskowana - infliksymab	<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>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) - opracowania (badania) wtórne	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych</i>
AND	
Punkty końcowe	<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>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Tylko Embase Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<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; Tylko Embase; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
AND	
Język	<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 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 31. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2015 rok)

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>ulcerative colitis OR colitis ulcerosa OR colitis ulcerativa OR ulcerous colitis OR ulcerative coloproctitis^{1,3} ulcerative AND ('colitis'/exp OR colitis) OR ('colitis'/exp OR colitis AND ulcerosa) OR ('colitis'/exp OR colitis AND ulcerativa) OR (ulcerous AND ('colitis'/exp OR colitis)) OR (ulcerative AND ('coloproctitis'/exp OR coloproctitis))²</i>	37 812	59 108	1 934
#2	<i>colitis ulcerosa chronica OR chronic ulcerative colitis OR chronic ulceration^{1,3} colitis AND ulcerosa AND chronica OR (chronic AND ulcerative AND colitis) OR (chronic AND ulceration)²</i>	24 138	15 190	810
#3	<i>idiopathic proctocolitis OR ulcerative procto colitis OR ulcerative proctocolitis^{1,3} idiopathic AND proctocolitis OR (ulcerative AND procto AND colitis) OR (ulcerative AND proctocolitis)²</i>	38 154	361	55
#4	<i>histiocytic ulcerative colitis OR mucosal colitis OR colitis gravis^{1,3} histiocytic AND ulcerative AND colitis OR (mucosal AND colitis) OR (colitis AND gravis)²</i>	41 901	11 122	340
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4^{1,2,3}	60 381	68 465	2 500
Interwencja wnioskowana (infliksymab)				
#6	<i>Infliximab^{1,3} 'infliximab'/exp OR infliximab²</i>	10 234	33 471	1 193
#7	<i>monoclonal antibody cA2 OR MAb cA2^{1,3} monoclonal AND antibody AND ca2 OR mab AND ca2²</i>	10 246	363	24
#8	<i>Remsima OR Remicade OR avakine OR inflectra OR revallex^{1,3} 'remsima'/exp OR remsima OR 'remicade'/exp OR remicade OR 'avakine'/exp OR avakine OR 'inflectra'/exp OR inflectra OR 'revallex'/exp OR revallex²</i>	10 259	32 925	62
#9	#6 OR #7 OR #8^{1,2,3}	10 271	33 826	1 208
Razem (opracowania wtórne)				
#10	#5 AND #9^{1,2,3}	1 399	5 758	156
#11	#10*	406	251	70
#12	#11^	357	247	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie				
#13	#5 AND #19^{1,2,3}	1 399	5 758	156
#14	#13**	398	189	76
#15	#14^	369	186	-

* 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.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne ([40]–[81]) dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Zidentyfikowano również pierwotne badania kliniczne 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 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 32. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2015 rok)

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Infliximab AND ulcerative colitis</i>	22
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	5
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Infliximab AND ulcerative colitis</i>	335
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Infliximab AND ulcerative colitis</i>	81
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>Infliximab AND ulcerative colitis</i>	15
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	#1	<i>Infliximab AND ulcerative colitis</i>	15
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	2
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	16
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Infliximab AND ulcerative colitis</i>	23
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	25
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Infliximab</i>	10
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Infliximab</i>	3
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>Infliximab</i>	0
<i>Trip Database</i>	#1	<i>Infliximab AND ulcerative colitis</i>	735
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Infiksymab</i>	0
<i>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>Infliximab AND ulcerative colitis</i>	52

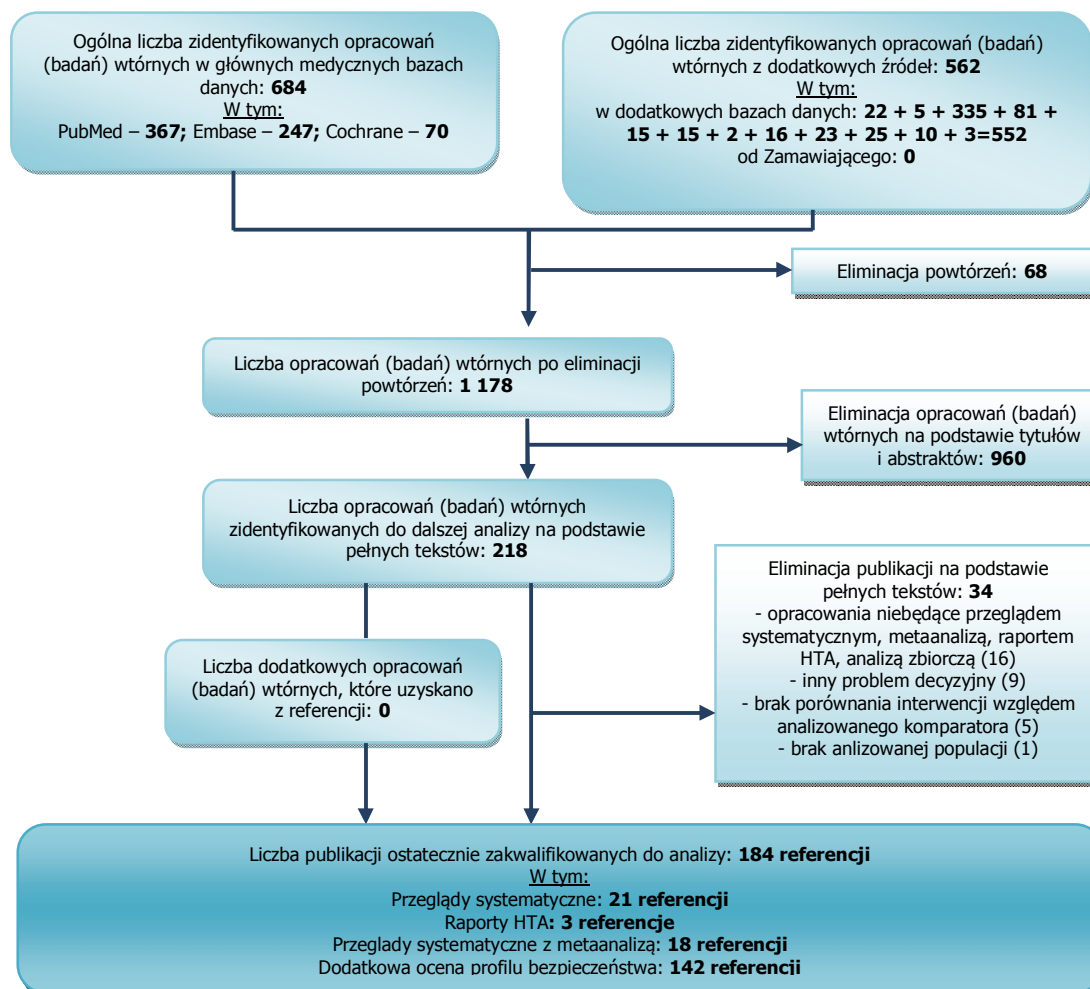
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

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

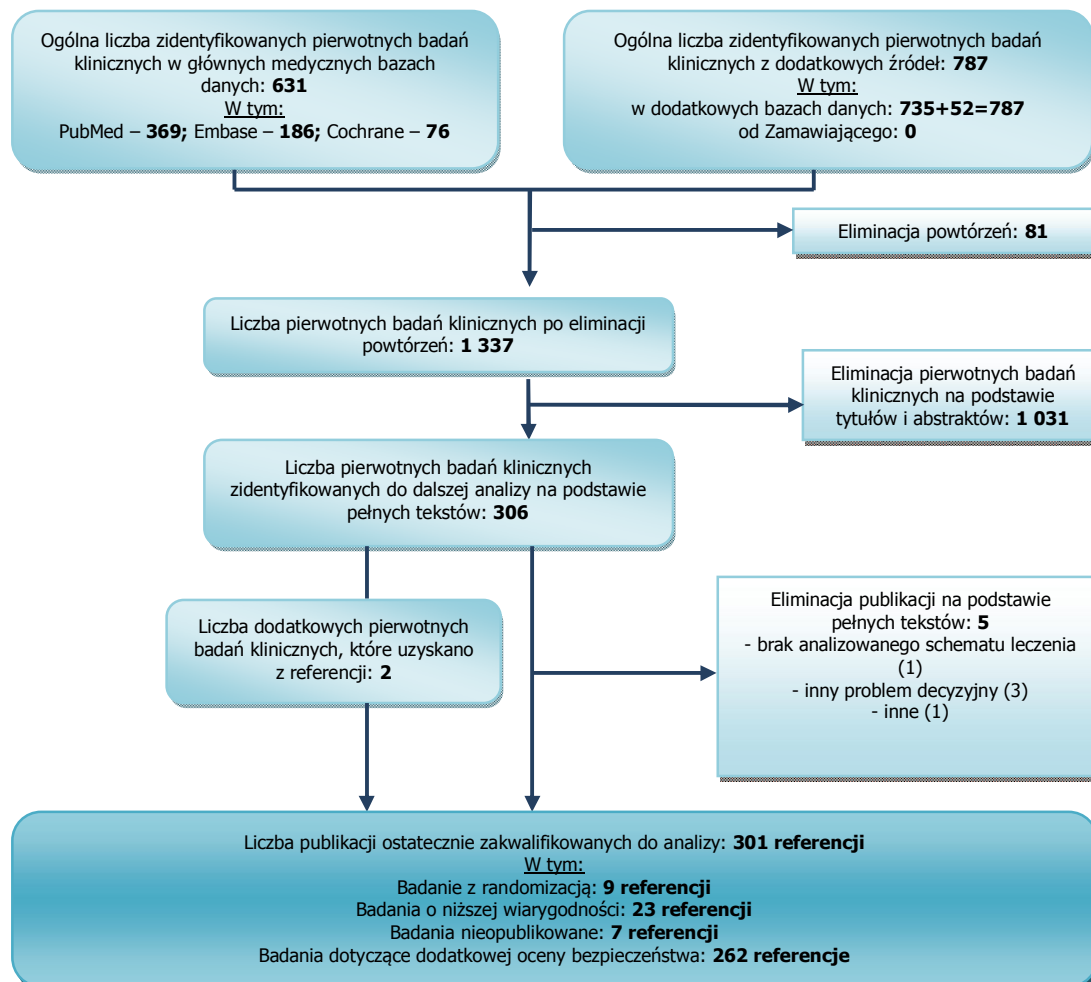


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymanu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 184 opracowania (badania) wtórne:

- 21 przeglądów systematycznych [40]–[60],
- 3 raporty HTA [61], [62], [63],
- 18 przeglądów systematycznych z metaanalizą [64]–[81],
- 142 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® [82], streszczenie EPAR [83], raporty FDA [84]–[100], raport AHQR [101],

raporty *Health Canada* [102]–[106], raporty *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [107]–[113], raporty *Uppsala Monitorin Centre* [114]–[117], opracowania wtórne [380]–[485]).



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksumabu w leczeniu podtrzymującym na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 295 pierwotnych badań klinicznych:

- 3 badania z randomizacją dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksumabu względem placebo: badanie z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie z randomizacją opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9],
- 23 badania o niższej wiarygodności: (1 badanie dotyczące fazy rozszerzonej badań ACT-1 i ACT-2 [10], 13 badań retrospektywnych [11]–[23], 3 badania prospektywne [24]–[26], 2 badania otwarte [27], [28], 4 opisy przypadków [29], [30], [31], [32]),

- 7 badań nieopublikowanych [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39],
- 262 referencje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa (badaia pierwotne [118]–[379]).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 23 badania kliniczne o niższej wiarygodności;
dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu zapobiegawczym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

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,
 - w leczeniu indukcyjnym,
 - jako pojedynczą dawkę leku,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z udziałem dzieci,
 - 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 metaanalizy, 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 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 33. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu zapobiegawczym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania (opracowania) wtórne nie będące przeglądem systematycznym	[486] Flamant i wsp. 2007; [487] Heidemann i wsp. 2006; [490] D'Haens i wsp. 2006; [495] Van Assche i wsp. 2009; [504] Nikolaus i wsp. 2008; [505] Barrie i wsp. 2007; [506] O'Connor i wsp. 2014, [507] Cottone i wsp. 2006; [515] Sager i wsp. 2015, [516] Bewtra i wsp. 2013; [518] Khan i wsp. 2014; [520] Yang i wsp. 2012; [521] Peyrin-Biroulet 2010; [522] El Mourabet i wsp. 2010; [523] Martinez-Montiel i wsp. 2006; [524] Blonski i wsp. 2006; [525] Shen i wsp. 2004; [526] Feagan 2003
Badania (opracowania) wtórne dotyczące innego problemu decyzyjnego	[488] McKeage i wsp. 2014; [489] Lopez i wsp. 2013; [494] Girardin i wsp. 2012; [496] Regueiro i wsp. 2006
Badania (opracowania) wtórne nie porównujące infliksymabu względem komparatora (placebo)	[491] Kristian i wsp. 2014; [492] Thorlund i wsp. 2015; [499] Gisbert i wsp. 2014; [498] Chen i wsp. 2013; [497] Gisbert i wsp. 2015; [517] Christophorou i wsp. 2015
Badania (opracowania) wtórne dotyczące leczenia indukcyjnego infliksymabem	[493] Ford i wsp. 2011
Badania (opracowania) wtórne dotyczące innej populacji niż osoby dorosłe	[519] Dulai i wsp. 2014
Badania o niższej wiarygodności, w których infliksymab stosowano jedynie jako leczenie indukcyjne	[513] Gornet i wsp. 2003, [514] Bossa i wsp. 2005;
Badania pierwotne dotyczące innego problemu decyzyjnego (analiza wpływu stężenia infliksymabu w surowicy na jego skuteczność; analiza wpływu szybkości infuzji infliksymabu na jego skuteczność)	[500] Adedokun i wsp. 2014; [502] Kohn i wsp. 2007; [503] Reinisch i wsp. 2007
Badania pierwotne w których zastosowano niewłaściwy schemat dawkowania infliksymabu	[501] Chey i wsp. 2001
Badania pierwotne, w których infliksymab stosowano jedynie jako leczenie indukcyjne	[508] Sands i wsp. 2001, [509] Gustavsson i wsp. 2010, [510] Lees i wsp. 2007, [511] Jarnerot i wsp. 2005
Badania pierwotne, w których zastosowano komparator nie włączony do analizy	[512] Armuzzi i wsp. 2004

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [82].

Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs- diseasemodifying anti-rheumatic drugs), w tym metotreksatem,
- 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.

Choroba Leśniowskiego i Crohna u dorosłych

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego i 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,
- leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego i Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego i Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego 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.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

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.

Łuszczycyca

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remsima powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Produkt leczniczy Remsima należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remsima powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

Dawkowanie

Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



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.

Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni.

Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach

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.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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, patrz punkty.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) czynności wątroby

Produktu leczniczego Remsima nie badano w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH

Tabela 34. Charakterystyka badań z randomizacją

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
ACT-1 [1]–[6]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe(62 ośrodki), typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: marzec 2002- marzec 2005.. Sponsor: Centocor Inc., Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 5 mg/kg N=121. Grupa badana II: infliksymab 10 mg/kg N=122. Grupa kontrolna: placebo N=121. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). Grupa badana II: infliksymab 10 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. Tygodniu a następnie co 8 tygodni do 46 tygodnia. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT – wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania.	Faza podwójnie zamaskowana: okres leczenia: 46 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. Tygodniu, a następnie co 8 tygodni), okres obserwacji: 54 tygodnie.	Grupa badana I: 39/121 (32,2%*).* Grupa badana II: 36/122 (29,5%*).* Grupa kontrolna: 56/121 (46,3%*).* Łącznie: 131/364 (36,0%*) w 54. tygodniu.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną zdefiniowany jako zmniejszenie wartości początkowej w skali Mayo o 30% i 3 punkty, Zmniejszenie subskali krwawienia z odbytnicy do punktu 0 lub 1. [główne punkty końcowe]. Remisja choroby zdefiniowana jako zmniejszenie wartości początkowej skali Mayo do 2 punktów, odsetek pacjentów, którzy uniknęli zabiegu kolektomii, remisja choroby wolna od stosowania korykosteroidów u pacjentów, którzy wcześniej zażywali korykosteroidy, zmniejszenie dawki stosowanych korykosteroidów, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36, Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika IBDQ Profil bezpieczeństwa. [dodatkové punkty końcowe]]	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, -pacjenci, u których wrzodziejące zapalenie jelita grubego trwa przynajmniej 3 miesiące, - pacjenci, u których choroba jest potwierdzona biopsją, - pacjenci, z aktywną chorobą potwierdzoną podczas sigmoidoskopii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy wymagają chirurgicznego usunięcia całości lub części jelita grubego w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania, -pacjenci, którzy w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania przeszli operację aktywnego krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelit lub jamy brzusznej, ropień trzustki, drenaż chirurgiczny, - pacjenci, którzy w ciągu 18 miesięcy przed rozpoczęciem badania nie reagowali na leczenie korykosteroidami lub nie tolerują tego leczenia, - pacjenci, którzy w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania nie reagowali lub nie tolerowali leczenia azatriopiną.
ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe(62 ośrodki), typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: marzec 2002- marzec 2005.. Sponsor: Centocor	Chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 5 mg/kg N=121. Grupa badana II: infliksymab 10 mg/kg N=120. Grupa kontrolna: placebo N=123. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie).	Faza podwójnie zamaskowana: okres leczenia: 22 tygodnie (infuzje w 0., 2., 6. Tygodniu, a następnie co 8 tygodni), okres obserwacji: 30 tygodni.	Grupa badana I: 21/121 (17,35%*).* Grupa badana II: 23/120 (17,5%*).* Grupa kontrolna: 47/123 (38,2%*).* Łącznie: 91/364 (25,0%*) w 30. tygodniu.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną zdefiniowany jako zmniejszenie wartości początkowej w skali Mayo o 30% i 3 punkty, Zmniejszenie subskali krwawienia z odbytnicy do punktu 0 lub 1. [główne punkty końcowe]. Remisja choroby zdefiniowana jako zmniejszenie wartości początkowej skali Mayo do 2 punktów, odsetek pacjentów, którzy uniknęli zabiegu kolektomii, remisja	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, -pacjenci, u których wrzodziejące zapalenie jelita grubego trwa przynajmniej 3 miesiące, - pacjenci, u których choroba jest potwierdzona biopsją, - pacjenci, z aktywną chorobą potwierdzoną podczas sigmoidoskopii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy wymagają chirurgicznego

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
	Inc., Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Grupa badana II: infliksymab 10 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. Infiksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. Tygodniu a następnie co 8 tygodni do 22 tygodnia. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT – wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania.			choroby wolna od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy wcześniej zażywali kortykosteroidy, zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36, Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika IBDQ Profil bezpieczeństwa. [dodatkowe punkty końcowe]	usunięcia całości lub części jelita grubego w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania, -pacjenci, którzy w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania przeszli operację aktywnego krawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelit lub jamy brzusznej, ropień trzustki, drenaż chirurgiczny, - pacjenci, którzy w ciągu 18 miesięcy przed rozpoczęciem badania nie reagowali na leczenie kortykosteroidami lub nie tolerują tego leczenia, - pacjenci, którzy w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania nie reagowali lub nie tolerowali leczenia azatriopiną, - pacjenci którzy w ciągu 18 miesięcy przed rozpoczęciem badania nie reagowali na leczenie 5-aminosalicylanami lub nie tolerują tego leczenia.
Jiang i wsp. 2015 [9]	RCT, podwójnie zamaskowane, jednoosrodkowe, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: grudzień 2008 – grudzień 2013. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 3,5 mg/kg N=41. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg N=41. Grupa kontrolna: placebo N=41. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: infliksymab 3,5 mg/kg (dożylnie). Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. Infiksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. Tygodniu a następnie co 8 tygodni do 22 tygodnia. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT – wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania.	Faza podwójnie zamaskowana: okres leczenia: 22 tygodnie (infuzje w 0., 2., 6. Tygodniu, a następnie co 8 tygodni), okres obserwacji: 30 tygodni.	Grupa badana I: 5/41 (12,2%*). Grupa badana II: 6/41 (14,6%*). Grupa kontrolna: 16/41 (39,0%*). Łącznie: 27/123 (21,9%*) w 30. tygodniu.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną zdefiniowany jako zmniejszenie wartości początkowej w skali Mayo o 30% i 3 punkty, zmniejszenie subskali krwawienia z odbytnicy do punktu 0 lub 1. [główne punkty końcowe]. Remisja choroby zdefiniowana jako zmniejszenie wartości początkowej skali Mayo do 2 punktów. ocena stopnia gojenia się śluzówki na podstawie skali Mayo (0 lub 1 punkt dla remisji), remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy wcześniej zażywali kortykosteroidy, zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów. Profil bezpieczeństwa. [dodatkowe punkty końcowe]	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu poprzez podpisanie formularza, - dorośli pacjenci w wieku 18-65 lat, - pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, które zostało potwierdzone za pomocą endoskopii i biopsji tydzień przed rozpoczęciem badania, - pacjenci z punktacją w skali Mayo od 6 do 12 oraz punktacją w subskali endoskopii ≥ 2 . <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna lub objawami klinicznymi sugerującymi tą chorobę, - pacjenci z aktywną inwекcją, przewlekłym zakażeniem lub powtarzającymi się infekcjami, - pacjenci z WZW B, - pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, - dzieci i kobiety w ciąży, - pacjenci z uczuleniem na białka myszy, - pacjenci z demielinizacyjnymi chorobami systemu nerwowego, - pacjenci z chorobą nowotworową lub historią choroby nowotworowej, - pacjenci z ciężkim wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, wymagającym leczenia sterydami dożylnymi,

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
						<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie korykosterdami doodbytniczymi lub lekami zawierającymi 5-aminosalicylany, -pacjenci, którzy kiedykolwiek zostali poddani terapii biologicznej, - pacjenci, którzy w ciągu 18 miesięcy przed rozpoczęciem badania nie reagowali na leczenie korykosteroidami lub nie tolerują tego leczenia, - pacjenci, którzy w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania nie reagowali lub nie tolerowali leczenia azatriopiną, - pacjenci którzy w ciągu 18 miesięcy przed rozpoczęciem badania nie reagowali na leczenie 5-aminosalicylanami lub nie tolerują tego leczenia, - pacjenci z wirusem cytomegalii .

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. *Wartości obliczone przez autorów analizy.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 35. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6]

Cecha	Badanie z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6]		
	Grupa infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. N=121	Grupa infliksymabu w dawce 10 mg/kg m.c. N=122	Grupa placebo N=121
Płeć męska, N (%)	78 (64,5)	72 (59,0)	72 (59,5)
Rasa biała, n (%)	116 (64,5)	113 (92,6)	111 (91,7)
Wiek (lata), średnia (SD)	42,4 (14,3)	41,8 (14,9)	41,4 (13,7)
Masa ciała (kg), średnia (SD)	80,0 (17,8)	76,9 (17,1)	76,8 (16,2)
Czas trwania choroby (lata), średnia (SD)	5,9 (5,4)	8,4 (8,1)	6,2 (5,9)
Zaangażowany obszar okrężnicy, n (%)	Liczba pacjentów	119	120
	Lewa strona	63 (52,9)	67 (55,4)
	Obszerny	56 (47,1)	54 (44,6)
Punktacja w skali Mayo (0-12), średnia (SD)	8,5 (1,7)	8,4 (1,4)	8,4 (1,8)
Proteiny C-reaktywne	Liczba pacjentów	120	119
	Średnia mg/dl (SD)	14 (1,9)	1,6 (2,3)
	Mediana mg/dl	0,9	1,0
	Wysoki, n (%)	78 (65,0)	81 (66,9)
Leki jednocześnie stosowane, n (%)	Kortykosteroidy	70 (57,9)	73 (59,8)
	Kortykosteroidy ≥20 mg/dzień	45 (37,2)	46 (37,7)
	5-aminosalicylany	82 (67,8)	86 (70,5)
	immunosupresanty	66 (54,5)	59 (48,4)
	Azatopina	45 (37,2)	44 (36,1)
	merkaptopuryna	21 (17,4)	15 (12,3)
Choroba oporna na kortykosteroidy, n (%)	36 (29,8)	38 (31,1)	38 (31,4)
Palenie papierosów, n (%)	Aktualnie pali	2 (1,7)	3 (2,5)
	Nie pali	65 (53,7)	66 (54,1)
	Palił w przeszłości	54 (44,6)	53 (43,4)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Tabela 36. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]

Cecha	Badanie z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]		
	Grupa infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. N=121	Grupa infliksymabu w dawce 10 mg/kg m.c. N=120	Grupa placebo N=123
Płeć męska, N (%)	76 (62,8)	68 (56,7)	71 (57,7)
Rasa biała, n (%)	116 (95,9)	111 (92,5)	117 (95,1)
Wiek (lata), średnia (SD)	40,5 (13,1)	40,3 (13,3)	39,3 (13,5)
Masa ciała (kg), średnia (SD)	78,4 (17,8)	79,6 (20,6)	76,1 (17,4)
Czas trwania choroby (lata), średnia (SD)	6,7 (5,3)	65 (5,8)	6,5 (6,7)
Zaangażowany obszar okrężnicy, n (%)	Liczba pacjentów	118	120
	Lewa strona	70 (59,3)	75 (62,5)
	Obszerny	48 (40,7)	45 (37,5)
Punktacja w skali Mayo (0-12), średnia (SD)	8,3 (1,5)	8,3 (1,6)	8,5 (1,5)
Proteiny C-reaktywne	Liczba pacjentów	120	119
	Średnia mg/dl (SD)	1,3 (2,3)	1,4 (2,2)
	Mediana mg/dl	0,8	0,6
	Wysoki, n (%)	76 (63,3)	64 (53,8)
Leki jednocześnie stosowane, n	Kortykosteroidy	60 (49,6)	66 (55,0)
	Kortykosteroidy ≥20 mg/dzień	40 (33,1)	47 (39,2)

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Cecha		Badanie z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]		
		Grupa infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. N=121	Grupa infliksymabu w dawce 10 mg/kg m.c. N=120	Grupa placebo N=123
(%)	5-aminosalicylany	97 (76,0)	91 (75,8)	89 (72,4)
	immunosupresanty	52 (43,0)	50 (41,7)	54 (43,9)
	Azatriopina	41 (33,9)	37 (30,8)	35 (28,5)
	merkaptopuryna	11 (9,1)	13 (10,8)	19 (15,4)
Choroba oporna na kortykosteroidy, n (%)		35 (28,9)	34 (28,3)	36 (29,3)
Palenie papierosów, n (%)	Aktualnie pali	8 (6,6)	6 (5,0)	6 (4,9)
	Nie pali	65 (53,7)	63 (52,5)	63 (51,2)
	Palił w przeszłości	48 (39,7)	51 (42,5)	54 (43,9)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Tabela 37. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Jiang i wsp. 2015 [9]

Cecha		Badanie z randomizacją Jiang i wsp. 2015 [9]		
		Grupa infliksymabu w dawce 3,5 mg/kg m.c. N=41	Grupa infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. N=41	Grupa placebo N=41
Mężczyźni, n (%)		24 (58,5)	26 (63,4)	25 (60,9)
Wiek [lata], średnia (SD)		34,1 (13,8)	34,3 (14,3)	34,5 (14,9)
Waga [kg], średnia (SD)		63,1 (13,6)	62,8 (16,9)	61,2 (15,7)
Niepalący, n (%)		29 (70,7)	28 (68,3)	28 (68,3)
Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)		4,3 (2,5)	4,4 (2,8)	4,4 (2,6)
Zaangażowany obszar okrężnicy, n (%)	Lewa strona	15 (36,6)	16 (39,1)	17 (41,5)
	Obszerny	26 (63,4)	25 (60,9)	24 (58,5)
Poziom zaawansowania choroby	Faza umiarkowana, n (%)	17 (41,5)	15 (36,6)	16 (39,1)
	Faza ciężka, n (%)	24 (58,5)	26 (63,4)	25 (60,9)
	Białko C-reaktywne [mg/l], średnia (SD)	35,7 (16,1)	35,8 (22,6)	35,1 (17,8)
	Sedymentacja krwi [mm/h], średnia (SD)	46,2 (26,4)	44,2 (22,3)	45,7 (24,8)
Leki jednocześnie stosowane, n (%)	Kortykosteroidy	22 (53,7)	22 (53,7)	21 (51,2)
	Kortykosteroidy w dawce ≥ 20 mg/dzień	15 (34,6)	14 (34,1)	14 (34,1)
	5-aminosalicylaty	36 (87,8)	34 (82,9)	35 (85,4)
	Azatriopina	12 (29,3)	12 (29,3)	13 (31,7)
	Oporny na leczenie kortykosteroidami	11 (26,7)	12 (29,3)	12 (29,3)
Komentarz		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY

Biorąc pod uwagę podobieństwa zidentyfikowanych badań z randomizacją (badanie z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6], badanie z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz badanie z randomizacją opracowane przez Jiang i wsp. 2015 [9]) Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników.

Zidentyfikowane badania z randomizacją charakteryzował taka sama metodyka. Wszystkie trzy badania były badaniami z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem oraz placebo kontrolowane. Badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6] oraz badanie o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] były próbami wieloośrodkowymi, natomiast badanie Jiang i wsp. 2015 [9] przeprowadzono w jednym ośrodku. Zidentyfikowane badania charakteryzowały zbliżone kryteria włączenia i wykluczenia oraz identyczne definicje ocenianych punktów końcowych. Zastosowany schemat leczenia w badaniach o akronimie ACT-1 [1]–[6] jak i ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] pacjentom podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c. oraz placebo. Z kolei w badaniu Jiang i wsp. 2015 [9] pacjentom podawano infliksymab w dawce 3,5 mg/kg m.c., 5 mg/kg m.c. oraz placebo. Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie oceniano jedynie infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg m.c.. Wszystkie trzy badania uzyskały 4 punkty na 5 możliwych w skali *Jadad*. W badaniu o akronimie ACT-1 [1]–[6] wyniki dla skuteczności przedstawiono dla okresu wynoszącego 30 i 54 tygodnie, profil bezpieczeństwa dla okresu obserwacji wynoszącego 54 tygodnie. W badaniu o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz Jiang i wsp. 2015 [9] zarówno dla skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla 30 tygodniowego okresu obserwacji.

Biorąc powyższe możliwe było przeprowadzenie metaanalizy zidentyfikowanych badań dla oceny skuteczności klinicznej infliksymabu badań ACT-1 [1]–[6], ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz Jiang i wsp. 2015 [9] dla okresu obserwacji wynoszącego 30 tygodni oraz w przypadku analizy profilu bezpieczeństwa dla badań ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8] oraz Jiang i wsp. 2015 [9] również dla okresu obserwacji wynoszącego 30 tygodni. Szczegółowa charakterystyka zidentyfikowanych badań została przedstawiona w rozdziale 5.1 oraz 14.4 niniejszej analizy.

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 7 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Remsima® stosowanego w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 38. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39]

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[33]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00207688 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter International Study of the Long-term Safety of Infliximab (REMICADE) in Ulcerative Colitis. <u>Sponsor badania:</u> Janssen Research & Development, LLC.	Prospektywne badanie kohortowe oceniające profil bezpieczeństwa.	Badanie w toku, rekrutacja zamknięta	Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)	241	<u>Grupa badana I:</u> infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała. <u>Grupa badana II:</u> infliksymab w dawce 10 mg/kg masy ciała. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo. <u>Czas trwania terapii:</u> Brak danych.	Wrzesień 2003 – Listopad 2015
[34]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01551290 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Infliximab in Chinese Subjects With Active Ulcerative Colitis. <u>Sponsor badania:</u> Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, w grupach równoległych, podwójnie zaślepienie, oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa,	Zakończone	Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)	99	<u>Grupa badana:</u> infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i następnie co 8 tygodni (dożylnie). <u>Grupa kontrolna:</u> placebo podawane do tygodnia 22, następnie infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 32, 34, 38, 46 i 54 (dożylnie). <u>Czas trwania terapii:</u> 54 tygodnie.	Kwiecień 2012 – październik 2014
[35]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01408810 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Histological and Endoscopic	Nierandomizowane badanie otwarte oceniające skuteczność kliniczną.	Zakończone	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).	21	<u>Grupa badana:</u> infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i	Luty 2011 – listopad 2012

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Evaluation of Remission Induced by Infliximab in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Patients. <u>Sponsor badania:</u> Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal.					następnie co 8 tygodni (dożylnie). <u>Czas trwania terapii:</u> 52 tygodnie.	
[36]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02136069 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase III, randomized, multicenter double-blind, double dummy study to evaluate the efficacy and safety of etrolizumab compared with infliximab in patients with moderate to severe active ulcerative colitis who are naive to inhibitors. <u>Sponsor badania:</u> Hoffmann-La Roch.	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, w grupach równoległych, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa,	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).	720	<u>Grupa badana I:</u> Etrolizumab w dawce 105 mg podawany co 4 tygodnie (dożylnie) lub placebo. <u>Grupa badana II:</u> Infliximab w dawce 5 mg/kg masy ciała podawany w tygodniach: 0, 2, 6 i następnie co 8 tygodni lub placebo. <u>Czas trwania terapii:</u> 46 tygodni.	Grudzień 2014 – styczeń 2019
[37]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00705484 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Ulcerative Colitis European Registry: A Prospective, Observational, Non-interventional, Post-Marketing Safety Surveillance Program. <u>Sponsor badania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.	Prospektywne badanie kohortowe oceniające profil bezpieczeństwa.	Badanie w toku, rekrutacja zamknięta	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).	2000	<u>Grupa badana I:</u> Infliximab. <u>Grupa badana II:</u> Leczenie standardowe (z wykluczeniem infliksymabu). <u>Brak danych na temat dawkowania i czasu trwania leczenia.</u>	Czerwiec 2007 – sierpień 2015
[38]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02057016 <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.	Retrospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Zakończzone	Pacjenci z zapalną chorobą jelit (IBD).	258	<u>Grupa badana:</u> Infliximab. <u>Czas trwania terapii:</u> 52 tygodnie.	Luty 2014 – grudzień 2014
[39]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02452151 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Santeon InflixMab biosimILAr Research A Randomized, Controlled, Double Blind, Phase 4 Noninferiority Trial to Assess Efficacy of Infliximab-	Randomizowane badanie fazy IV, w grupach równoległych, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa,	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z zapalną chorobą jelit (IBD).	300	<u>Grupa badana I:</u> Lek biopodobny do infliksymabu podawany w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg masy ciała w 4-6 wlewach (dożylnie). <u>Grupa badana II:</u>	Sierpień 2015 – wrzesień 2016

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	biosimilar (Inflectra) Compared to Infliximab-innovator (Remicade) in Patients With Inflammatory Bowel Disease in Remission. Sponsor badania: Onze Lieve Vrouwe Gasthuis.					Infliksymab podawany w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg masy ciała w 4-6 wlewach (dożylnie). Czas trwania terapii: 6-10 tygodni.	

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 23 badania kliniczne o niższej wiarygodności:

- 1 badanie dotyczące fazy rozszerzonej badań ACT-1 i ACT-2 [10],
- 13 badań retrospektywnych [11]–[23],
- 3 badania prospektywne [24]–[26],
- 2 badania otwarte [27], [28],
- 4 opisy przypadków [29], [30], [31], [32],

dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

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 39. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Faza rozszerzona badania o akronimie ACT-1 i ACT-2	
[10] Reinisch i wsp. 2012	<p>Badanie to stanowi fazę rozszerzoną badania ACT-1 i ACT-2. Włączono do niego 229 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w tych badaniach. Badanie było rozszerzone do 3 lat leczenia. Pacjenci przyjmujący placebo nie zostali włączeni. Pozostali pacjenci przyjmowali infliksymab w dawce 5 lub 10 mg/kg m.c. co 8 tygodni.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>70 (30,6%) pacjentów przerwało badanie: 24 (10,5%) z powodu działań niepożądanych, 11 (4,8%) utraciło odpowiedź na leczenie, 1 (4,8%) w wyniku zabiegu kolektomii oraz 34 (14,8%) zostało utraconych z badania. W tygodniu E0 (początek fazy rozszerzonej) 76,4% pacjentów było w fazie remisji choroby bądź miało łagodne objawy. Od tygodnia E24–E128, odsetek tych pacjentów wahał się od 91,3% do 94,3%. W fazie całkowitej remisji było 4,0% pacjentów w tygodniu E0, 55,6% w tygodniu E24, oraz 62,4–72,2% pacjentów w tygodniach E48–E128. W tygodniu E152 13/20 (65%) pacjentów było w fazie całkowitej remisji choroby. 95 pacjentów miało przerwę w leczeniu (powyżej 8 tygodni) pomiędzy końcem fazy podtrzymującej a początkiem (E0) fazy rozszerzonej. Mniejszy odsetek tych pacjentów był w fazie remisji choroby w porównaniu do pacjentów bez przerwy w leczeniu (27,7% vs 52,3,1%), również mniejszy odsetek tych pacjentów był w fazie remisji lub miał łagodne objawy choroby w porównaniu z pacjentami bez przerwy w leczeniu (66,0% vs 84,1%). W tygodniach E8–E152 70,9–90,0% pacjentów będących w fazie remisji bądź mających łagodne objawy nie stosowało kortykosteroidów. W tym samym okresie 46,4–65,0% pacjentów będących w fazie remisji nie stosowało kortykosteroidów. W populacji ITT, w tygodniu E0, 76,9% pacjentów było w fazie remisji lub miało łagodne objawy choroby, natomiast do tygodnia E152 wartość ta wahała się od 88,6% do 90,8%. W fazie całkowitej remisji w populacji ITT było 42,4% pacjentów w tygodniu E0 oraz 52,0–55,9% pacjentów do tygodnia E152. Średnia wartość IBDQ wynosiła 182 w tygodniu E0 oraz wahała się od 192 do 199 do tygodnia E152. W ciągu fazy rozszerzonej dwóch pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w dawce 10 mg/kg przeszło zabieg kolektomii.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Poważne działania niepożądane wystąpiły wśród 49 (21,3%) pacjentów przyjmujących infliksymab. 10 (4,3%) pacjentów doświadczyło poważnych zakażeń. Zapalenie płuc wystąpiło u 5 (2,2%) pacjentów, krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 4 (1,7%) pacjentów, nudności i złamania wystąpiły u 3 pacjentów (1,3%), ból brzucha i gorączka u 2 (0,9%) pacjentów. Jeden pacjent zmarł w czasie trwania fazy rozszerzonej badania (zakażenie <i>histoplasmosi pneumoniae</i>). Stwierdzono również wystąpienie 5 nowotworów złośliwych w fazie rozszerzonej badania. Reakcje na wlew wystąpiły u 36 (15,6%) pacjentów. 3 pacjentów doświadczyło poważnych reakcji na wlew. U 32/227 pacjentów wystąpiły przeciwciała anti-infliksymab.</p>
WNIOSKI	<p>Leczenie podtrzymujące infliksymabem jest skuteczne. Mniej skuteczne jest leczenie infliksymabem z przerwami trwającymi pow. 8 tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami. Infliksymab może zapobiec kolektomii, doprowadzić do całkowitej remisji choroby i pozwala na przerwanie terapii infliksymabem. Profil bezpieczeństwa można uznać za akceptowalny, jednak stosowanie tego leku wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia zakażeń i reakcji na wlew. Może również powodować wystąpienie nowotworów.</p>
Badania retrospektywne	
[11] Cappello i wsp. 2014 [ABSTRAKT]	<p>Do badania włączono 160 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjenci otrzymali średnio 14,8 infuzji infliksymabu. Optymalizacja (zwiększenie dawki bądź częstotliwości podawania leku) infliksymabu była konieczna u 21% pacjentów. Remisję w 54 tygodniu uzyskało 67 (41,8%) pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	<p>Leczenie infliksymabem jest skuteczne.</p>
[12] Bougen i wsp. 2010	<p>Badanie wieloosrodkowe (6 ośrodków), pacjenci w wieku >18 lat leczeni pomiędzy 2006 a 2009 rokiem z powodu WZJG. Infliksymab (N=13) w dawce 5 mg/kg m.c. w 0., 2., 6. oraz 8. tygodniu.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną (n/N [%]):</u> Po 17 miesiącach obserwacji: 9/11 (81,8%) <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź kliniczną (n/N [%]):</u> Po 17 miesiącach obserwacji: 2/11 (18,2%) <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną (n/N [%]):</u> Po 17 miesiącach obserwacji: 7/11 (63,6%);</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Leczenie przy zastosowaniu infliksymabu było dobrze tolerowane.</p>
WNIOSKI	<p>Duży odsetek pacjentów uzyskał kliniczną odpowiedź na leczenie po 17 miesiącach obserwacji. Terapia infliksymabem jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>
[13] Bressler i wsp. 2008	<p>Do badania włączono 21 pacjentów z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczonych infliksymabem w 6 szpitalach pomiędzy majem 2006 a majem 2008 roku. Średni wiek pacjentów to 30 lat. Mediana czasu obserwacji wyniosła 155 dni (zakres: 13; 494).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną (n/N [%]):</u></p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>Po 12 miesiącach leczenia: 16/21 (76,2%) <u>Odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg kolektomii (n/N [%]):</u> Podczas 12 miesięcy leczenia: 5/21 (23,8%) <u>Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną, u których wykonano zabieg kolektomii (n/N [%]):</u> Po 2 miesiącach obserwacji: 3/16 (18,7%). <u>Odsetek pacjentów, u których zostało zastosowane leczenie podtrzymujące za pomocą infliksymabu (n/N [%]):</u> Podczas 12 miesięcy leczenia: 6/21 (28,6%) <u>Odsetek pacjentów, u których wystąpiła remisja wolna od steroidów (n/N [%]):</u> Po 4 miesiącach obserwacji: 11/16 (68,7%) PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U dwóch pacjentów wystąpiły infekcje.</p>
WNIOSKI	Duży odsetek pacjentów odpowiedział na leczenie, z czego większość z tych pacjentów uniknęło kolektomii. Leczenie infliksymabem było dobrze tolerowane.
[14] Cesarini i wsp. 2014	<p>Infliksymab stosowany w dawce podwójnej (10 mg/kg) co 8 tygodni (grupa DD; ang. <i>doubling the dose</i>) N=15, infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg co 4 lub 6 tygodni (grupa IS; ang. <i>interval shortening</i>) N=26. Badania wielośrodkowe, które brało pod uwagę pacjentów leczonych infliksymabem pomiędzy 2009 a 2012 rokiem. Mężczyźni stanowili 73,1% uczestników. Średni wiek 46,6 lat. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Odsetek pacjentów z szybką odpowiedzią na leczenie (n/N [%]):</u> DD vs IS: 13/15 (86,7%) vs 24/26 (92,3%) <u>Odsetek pacjentów z szybką remisją choroby (n/N [%]):</u> DD vs IS: 10/15 (66,7%) vs 10/26 (34,6%) <u>Odsetek pacjentów z remisją choroby (n/N [%]):</u> Po 52 tygodniach leczenia DD vs IS: 8/15 (53,3%) vs 20/26 (76,9%) <u>Odsetek pacjentów, u których wykonano kolektomie (n/N [%]):</u> Po 52 tygodniach leczenia DD vs IS: 3/15 (20,0%) vs 1/26 (3,8%) PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Działania niepożądane wystąpiły u 5 (12,2%) pacjentów</p>
WNIOSKI	Duży odsetek pacjentów odpowiedział na leczenie. Długotrwałą remisję osiągnął większy odsetek pacjentów z grupy IS. Leczenie infliksymabem było dobrze tolerowane.
[15] Jakobovits i wsp. 2007	<p>Do badania włączono 30 pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, których leczono infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. w latach 2000–2006. Mężczyźni stanowili 63,3% uczestników. Średni wiek 41 lat. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA 12/14 (85%) pacjentów opornych na leczenie steroidami uniknęło kolektomii na skutek leczenia infliksymabem. 6 pacjentów przeszło kolektomie średnio po 274 dniach od pierwszej infuzji infliksymabu. 8/14 (57%) pacjentów przyjmujących zarówno infliksymab jak i sterydy dożylnie przeszło przez zabieg kolektomii średnio po 88 dniach od ostatniej infuzji infliksymabu. 2/14 (14%) pacjentów osiągnęło trwałą remisję choroby wolną od stosowania sterydów. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 5/30 (16,7%) pacjentów doznało działań niepożądanych. U 2 wystąpiła niedrożność jelita cienkiego, u 1 wystąpił ropień odbytu, u 1 kandydoza skóry oraz u 1 gorączka pooperacyjna.</p>
WNIOSKI	Większość z pacjentów uniknęła zabiegu kolektomii na skutek terapii infliksymabem. Leczenie było dobrze tolerowane.
[16] Laharie i wsp. 2013	<p>Do badania włączono 63 pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, których leczono infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. w latach 2000–2009. Badania wielośrodkowe. Mężczyźni stanowili 52%. Średni wiek 38 lat. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Sigmoidoskopia została wykonana u 45 (71%) pacjentów, natomiast kompletna kolonoskopia u 18 (29%) pacjentów. Leczenie infliksymabem wywołało gojenie się śluzówki u 30 (48%) pacjentów. W okresie obserwacji 14 (22%) pacjentów poddano kolektomii, z czego u 1 osoby wystąpiła gojenie się śluzówki. Głównym czynnikiem powodującym konieczność przeprowadzenia kolektomii był brak gojenia się śluzówki (OR=18,01; 95% CI: 1,58; 204,92). U 36 (57,1%) pacjentów nastąpiło niepowodzenie leczenia infliksymabem. Czynniki powodującymi niepowodzenie były: brak gojenia się śluzówki oraz oporność na leczenie steroidami. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Leczenie infliksymabem jest skuteczne, jednak nie zawsze pozwala na uniknięcie kolonoskopii.
[17] Lee i wsp. 2013	<p>Do badania włączono 134 dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych infliksymabem. Mężczyźni stanowili 62%. Średni wiek 34 lat. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>W 8 tygodniu leczenia odpowiedź kliniczną uzyskało 98/113 (87%) pacjentów, z czego 51 (45%) było w fazie remisji. Wynik w skali Mayo został obniżony z $9,9 \pm 1,5$ do $3,3 \pm 2,5$ punktu. Wśród 78% pacjentów, którzy byli w fazie remisji w 8 tygodniu leczenia, nastąpiło również gojenie śluzówki. U 52% pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu również wystąpiło gojenie się śluzówki. Dane dla długiego okresu obserwacji średnio 18,5 miesiąca \pm 15,7 (zakres: 6; 112) dostępne są dla 85 uczestników. 44 (52%) uzyskało kliniczną remisję choroby, Leczenie podtrzymujące było skuteczne u 71% pacjentów. 8 uczestników (6%) w fazie podtrzymania podano zabiegowi kolektomii.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 20 pacjentów. Należały do nich: reakcja na wlew (3,7%), zakażenia oportunistyczne (5,2%), choroba posurowicza (2,2%), reaktywacja zapalenia wątroby typu B (0,7%), podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (0,7%), powikłania demielinizacyjne (0,7%), niedokrwistość (0,7%), perforacja jelit (0,7%).</p>
WNIOSKI	Leczenie infliksymabem jest skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów.
[18] Oussalah i wsp. 2010	<p>Do badania włączono 191 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych infliksymabem. Badania wielośrodkowe, które brało pod uwagę pacjentów leczonych infliksymabem pomiędzy 2000 a 2009 rokiem. Średni czas obserwacji wynosił 18 miesięcy (IQR: 8; 32).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>42 (22%) pacjentów nie odpowiedziało na leczenie po pierwszej dawce indukcyjnej. Po nie powodzeniu dawki indukcyjnej, jeszcze u 66/149 (44,3%) pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia infliksymabem. U 36/80 (45%) pacjentów trzeba było zoptymalizować leczenie infliksymabem, czego czynnikiem było wystąpienie ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. U 36 (18,8%) pacjentów wykonano kolektomię, czego czynnikami były: brak odpowiedzi na leczenie infliksymabem, proteiny C-reaktywne na poziomie >10 mg/l, ciężka postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz wcześniejsze leczenie cyklosporyną. 69 (36,1%) pacjentów było przynajmniej raz hospitalizowanych podczas leczenia.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 53 (27,8%) pacjentów, z czego 6 (3,1%) pacjentów zrezygnowała z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12 (6,3%) pacjentów.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z utratą odpowiedzi na leczenie.
[19] Russo i wsp. 2009	<p>Do badania włączono 38 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Badania wielośrodkowe, które brało pod uwagę pacjentów leczonych infliksymabem. Mężczyźni stanowili 63,1%. Średni wiek 36 lat.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>28 (73,6%) pacjentów utrzymała odpowiedź na leczenie infliksymabem. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 16,8 miesiąca (zakres: 4; 59). 21 (55,3%) 28 pacjentów było w fazie remisji, 7 pacjentów nadal z objawową chorobą, z czego 2 było w fazie umiarkowanej. Remisja wolna od sterydów wystąpiła u 20 (71,0%) pacjentów. U 3 (7,8%) pacjentów wystąpiła wtórna utrata odpowiedzi średnio po 10 miesiącach (zakres: 8; 13) od rozpoczęcia terapii. 7 z 38 (18,4%) pacjentów zostało poddanych kolektomii, z czego 5 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie infliksymabem, natomiast 2 utraciło odpowiedź na leczenie.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 5/38 (13,2%) pacjentów. Dwoch pacjentów (5,3%) musiało przerwać leczenie z powodu łysienia oraz wystąpienia zrazikowego raka sutka. Pozostałe działania niepożądane to: łagodna reakcja na wlew, nadwrażliwość i uporczywe zapalenie ucha środkowego.</p>
WNIOSKI	Infliksymab jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Charakteryzuje się długim czasem trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów.
[20] Sjoberg i wsp. 2013	<p>Do badania włączono 211 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Badania wielośrodkowe, które brało pod uwagę pacjentów leczonych infliksymabem (jako terapia ratunkowa) pomiędzy 1999 a 2000 rokiem. Średni wiek 35 lat.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Po 3 miesiącach terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c., kolektomii uniknęło 149 (71%) pacjentów. 28 pacjentów przeszło kolektomię w ciągu pierwszych 7 dni po pierwszej infuzji infliksymabu, 20 chorych pomiędzy 8 a 14 dniami, 10 w dniach 15-28 oraz 3 w dniach 29-90. Remisję kliniczną wolną od sterydów osiągnęło 105 (50%) pacjentów. Po 12 miesiącach, kolonoskopii uniknęło 133/209 (64%) pacjentów leczonych infliksymabem. Dwoch pacjentów utracono z obserwacji. Remisja kliniczna wolna od sterydów wystąpiła u 112 (54%) pacjentów. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od kolektomii po 12 miesiącach wynosiło 0,64 (95% CI: 0,57; 0,70). Podczas obserwacji, nawrót choroby wystąpił u 24 pacjentów. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od kolektomii po 3 latach wynosiło 0,59 (95% CI: 0,56; 0,66) natomiast po 5 latach wynosił 0,53 (95% CI: 0,44; 0,61).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nastąpiła śmierć 3 osób podczas pierwszych 3 miesięcy po terapii ratunkowej. Jeden z pacjentów zmarł w wyniku posocznicy, która wystąpiła 6 dni po kolektomii, drugi pacjent zmarł w wyniku zakażenia <i>Pneumocystis Jiroveci</i>, natomiast ostatni pacjent nie miał odpowiedzi na leczenie infliksymabem i zmarł 9 tygodni po kolektomii z powodu zapalenia płuc i ogólnego pogorszenia stanu zdrowia. Kolejne 3 zgony nastąpiły pod koniec obserwacji. Zgony nastąpiły z powodu chorób współistniejących (czerniak z przerzutami, zapalenie płuc i zawał mięśnia sercowego). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 9 pacjentów: zapalenie płuc (n=4), posocznica (n=2), wirus cytomegalii (n=1), ropień pośladowki (n=1) i rak tarczycy (n=1).</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może zapobiec konieczności wykonania kolektomii. Lek może wywołać wystąpienie poważnych działań niepożądanych.
[21] Teisner i wsp. 2010	<p>Do badania włączono 52 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. U 19 (37%) pacjentów infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. zastosowano w ostrej terapii ratunkowej. U pozostałych 33 (63%) pacjentów infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. stosowano do leczenia przewlekłej, aktywnej choroby.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Spośród 40 pacjentów z początkową odpowiedzią kliniczną na leczenie indukcyjne, 20 (50%) pacjentów osiągnęło trwałą odpowiedź, z medianą obserwacji wynoszącą 22 miesiące. Trwałą</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>odpowiedź na leczenie uzyskała większa ilość pacjentów (14/25, 56%) w grupie leczonej z powodu przewlekłej choroby w porównaniu do grupy, w której leczenie było ratunkowe (6/15, 40%). Kolektomii wykonano u 14 (27%) pacjentów. Średni czas do kolektomii od pierwszej infuzji infliksymabu wynosił 5,9 miesiąca.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wystąpiło u 7 (13,5%) pacjentów.</p>
WNIOSKI	Trwała odpowiedź na leczenie infliksymabem z większym prawdopodobieństwem występuje wśród chorych, u których lek stosowany jest w terapii podtrzymującej.
[22] Murthy i wsp. 2015 [ABSTRAKT]	<p>Do badania włączono 213 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, leczonych infliksymabem.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Prawdopodobieństwo remisji wolnej od stosowania sterydów wynosi 39% dla obserwacji rocznej oraz 14% dla obserwacji 5-letniej. Prawdopodobieństwo wykonania kolektomii wynosiło 19,2% dla obserwacji rocznej oraz 37,4% dla obserwacji 5-letniej. Konieczność optymalizacji dawki infliksymabu przez pierwszy rok zmniejsza prawdopodobieństwo remisji choroby wolnej od stosowania sterydów (OR=0,28; 95%CI: 0,1; 0,67) oraz zwiększa ryzyko niepowodzenia terapii infliksymabem (RR=2,57; 95%CI: 1,14; 5,81).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Brak danych.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu powyżej 12 miesięcy może wiązać się z brakiem odpowiedzi na leczenie i niepowodzeniem terapii.
[23] Tursi i wsp. 2014	<p>Do badania włączono 118 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Badania wielośrodkowe, które brało pod uwagę pacjentów leczonych infliksymabem pomiędzy 2004 a 2012 rokiem. Mężczyźni stanowili 55,1%. Średni wiek 34 lat (zakres: 19; 71). Okres obserwacji 42 miesiące.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA 110 (93,2%) pacjentów uzyskało remisję choroby na koniec leczenia indukcyjnego. 5 pacjentów przerwało leczenie indykacyjne z powodu ciężkich działań niepożądanych. 3 pacjentów przerwało leczenie podtrzymujące z tego samego powodu. Tylko 3 pacjentów wymagało optymalizacji leczenia infliksymabem (czyli zwiększenia dawki) w celu utrzymania remisji. Po 42-miesięcznej obserwacji 70,4% pacjentów było w fazie remisji.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Działania niepożądane wystąpiły u 16 (13,6%) pacjentów. U 9 (7,6%) pacjentów zaobserwowano reakcje związane z wlewem (świąd, duszności, ból głowy i pokrzywka), zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 4 (3,4%) pacjentów, nowotwory wystąpiły u 3 pacjentów (rak piersi, nerki i odbyticy).</p>
WNIOSKI	Infliksymab jest lekiem skutecznym zarówno w leczeniu indukcyjnym jak i podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
Prospektywne badania kliniczne	
[24] Armuzzi i wsp. 2013	<p>Do badania włączono 126 pacjentów chorych na WZJG, którzy byli leczeni infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Mężczyźni stanowili 43,6% uczestników. Średni wiek 36,5 lat.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Po 6 miesiącach obserwacji 53,1% pacjentów było w fazie remisji wolnej od steroidów i bez wykonanej kolektomii. Po 12 miesiącach obserwacji 46,8% pacjentów było w fazie remisji wolnej od steroidów i bez wykonanej kolektomii. Odsetek pacjentów po 12 miesiącach z remisją wolną od sterydów, bez wykonanej kolektomii i gojeniu się śluzówki wynosił 32,5%. Kolektomia podczas pierwszego roku została wykonana u 9,5% pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Działania niepożądane wystąpiły u 12,6% pacjentów. 7,9% pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: reakcje na wlew (6/126, 4,7%), zakażenia (5/126, 3,9%), objawy skórne (3/126, 2,3%).</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może zapobiec konieczności wykonania kolektomii. Leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjentów.
[25] Dai i wsp. 2014	<p>Do badania włączono 216 pacjentów, z czego 109 chorowało na chorobę Leśnikowskiego i Crohna, natomiast 107 chorowało na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Średni wiek chorego na WZJG 31 lat (zakres: 12; 57).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Po roku terapii infliksymabem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, wynik w skali Mayo wynosił średnio 1,4. Remisję kliniczną osiągnęło 87/107 (81,3%) pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. U 74 (69,16) pacjentów z WZJG wystąpiło gojenie się śluzówki. Całkowitą remisję osiągnęło 58 (54,21%) pacjentów z WZJG. Podczas kolejnego roku terapii 12 pacjentów, którzy uzyskali remisję oraz 6 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję musieli powtórzyć leczenie. Leczenie musiało zostać ponowione u 14,02% pacjentów z WZJG, średnio po 6,7 miesiąca. Średni wynik w skali Mayo w momencie wznowienia leczenia wynosił 5,9 punktu. W ciągu 3 miesięcy po wznowieniu leczenia, ponowną remisję uzyskało 66,67% pacjentów z WZJG.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Duży odsetek pacjentów leczonych infliksymabem pozostawało w fazie remisji choroby podczas stosowania terapii podtrzymującej.
[26] Tursi i wsp. 2010	<p>Do badania włączono 62 pacjentów, z czego 39 chorowało na chorobę Leśnikowskiego i Crohna, natomiast 23 na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Pacjenci przyjmowali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Średni okres podawania infliksymabu wyniósł 26 miesięcy (zakres: 8; 44).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>W wyniku badania wykazano, że średnio po 24 miesiącach leczenia, 86,95% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (20/23) było w fazie remisji choroby. Skuteczność kliniczna oceniana była za pomocą skali DAI (<i>ang. Disease Activity Index</i>, wskaźnik aktywności choroby) i IBDQL. Wskaźnik DAY zmniejszył się z średniej wartości początkowej 11 (zakres: 9; 12) do <3 (zakres: 2; 3) punkty. Wskaźnik IBDQL zwiększył się z 48 do 198 punktów. Punktacja w subskali Mayo endoskopia zmniejszyła się z 3 do <1 punktów. Dwóch pacjentów straciło odpowiedź na leczenie (jeden po 18, drugi po 10 miesiącach).</p> <p>DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE</p> <p>Dwóch pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego doznało działań niepożądanych. Jeden pacjent skarżył się na ból głowy, u drugiego pacjenta wystąpiła sepsa, wymagająca przerwania leczenia i wykonania kolektomii.</p>
WNIOSKI	Infliksymab jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
	<p>Badania otwarte</p> <p>Do badania włączono 8 pacjentów z opornym na leczenie steroidami wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Przyjmowali oni infliksymab w dawce 5 mg/kg. Do badania włączono pacjentów wieku 20–60 lat, z czego 50% stanowili mężczyźni.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>4 (50%) pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie w terapii indukcyjnej, a następnie byli obserwowani przez 1–7 miesięcy. Jeden z nich przyjął jedną dawkę leku, drugi trzy dawki a pozostali dwaj pacjenci - dwie dawki. Dwóch pacjentów utrzymało remisję kliniczną. U dwóch pozostałych wystąpił nawrót choroby. U jednego z nich po 5 tygodniach od pierwszej infuzji leków wykonano kolektomię, natomiast u drugiego pacjenta nawrót wystąpił po 6 miesiącach i leczenie zostało powtórzone.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U badanych pacjentów nie wystąpiły żadne działania niepożądane.</p>
WNIOSKI	Autorzy wskazują, że infliksymab zalecany jest jako leczenie ratunkowe u pacjentów chorych na WZJG.
[27] Actis i wsp. 2002	<p>Do badania włączono 47 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych infliksymabem, z czego 30 pacjentów zostało poddanych terapii podtrzymującej. Średni wiek 44 ± 15 lat. Mężczyźni stanowili 44,7% uczestników. Początkowo infliksymab (faza indukcji) stosowano w 0, 2, 6 tygodniu, w fazie podtrzymania infliksymab podawano co 8 tygodni. Mediana długookresowego okresu obserwacji wyniosła 8,3 miesiąca (zakres: 3,5; 21). Dane dla długiego okresu obserwacji (8,2 miesiąca) dostępne były dla 34/47 pacjentów.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>34 (72%) pacjentów odpowiedziało na leczenie po średnio 8,2 miesiącach terapii infliksymabem, przy czym 22 (65%; 95% CI: 48; 79) z nich było w fazie remisji, 5 (15%; 95% CI: 6; 30) częściowo odpowiedziało na leczenie oraz 7 (21%; 95% CI: 10; 37) utraciło odpowiedź na leczenie.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Umiarkowane działania niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów. Żaden z nich nie przerwał leczenia z tego powodu.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu jako leczenie podtrzymujące jest skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie duży odsetek pacjentów stracił odpowiedź na leczenie infliksymabem.
	<p>Opis przypadku</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Opis przypadku 48 letniej kobiety z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Po 18 miesiącach leczenia infliksymabem, kobieta była w fazie remisji choroby, z jednym stolcem dziennie i bez bólu brzucha.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie analizowano.</p>
[29] Cury i wsp. 2009	
WNIOSKI	Infliksymab jest terapią skuteczną.
[30] Godart i wsp. 2007	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>35-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. rozpoczął w grudniu 2003 roku. W styczniu 2004 roku pacjent przybrał na wzdę 12 kg, w marcu 2004 roku wyłączono u niego karmienie pozajelitowe. W lipcu 2004 roku pacjent był w fazie remisji choroby.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie analizowano</p>
WNIOSKI	Infliksymab jest skuteczną terapią w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
[32] Temme i wsp. 2010	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjent 1.</p> <p>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.</p> <p>Pacjent 2.</p> <p>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., 4. i następnie co 8 tygodni. U pacjenta zmniejszyła się częstotliwość nocnych stolców. Po kontroli w 9 i 17 miesiącu stwierdzono remisję choroby.</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.
WNIOSKI	Terapia infliksymabem jest terapią skuteczną.
[31] Lam i wsp. 2003 [ABSTRAKT]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA 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 kolektomie 4 tygodnie później. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na skuteczność infliksymabu.

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 42 opracowania (badania) wtórne dotyczących m.in. zastosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Odnaleziono:

- 21 przeglądów systematycznych [40]–[60],
- 3 raporty HTA [61], [62], [63],
- 18 przeglądów systematycznych z metaanalizą [64]–[81].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 7.2 niniejszego opracowania.

Tabela 40. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
[40] Zhou i wsp. 2015 [ABSTRAKT]	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu w leczeniu WZJG w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG. <u>Interwencje:</u> infliksymab i adalimumab.	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed i Embase. <u>Kryteria włączenia:</u> badania porównujące efektywność infliksymabu i adalimumabu w leczeniu WZJG. <u>Badania włączone:</u> Brak danych.	W wyniku przeglądu stwierdzono, że infliksymab jest skuteczniejszy od leczenia konwencjonalnego w indukcji odpowiedzi na leczenie (RR=1,67; 95% CI: 1,12; 2,50), jednak nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w klinicznej remisji choroby (RR=1,63; 95% CI: 0,84; 3,18) oraz zmniejszenia stopy kolektomii (RR=0,54; 95% CI: 0,26; 1,12).	Brak danych na temat badań włączonych do przeglądu.
[41] Pariente i wsp. 2014	<u>Cel opracowania:</u> eskalacja zagrożeń terapii chorób zapalnych jelit. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobami zapalnymi jelit. <u>Interwencje:</u> terapia lekami biologicznymi, lekami immunosupresyjnymi, azatiopryną, metotretksatem.	<u>Przeszukane bazy:</u> PubMerd, Cochrane Library, Embase. <u>Kryteria włączenia:</u> publikacje w języku angielskim. <u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Toruner 2008, Fidler 2009, Marehbian 2009, Lin 2011, Lichtenstein 2012, Biancone 2011, Lichtenstein 2014, Kotlyar 2011, (z zastosowaniem leków biologicznych) Long 2012, Deepak 2013.	Do przeglądu systematycznego włączono 11 badań, dotyczących zastosowania leków biologicznych w leczeniu chorób zapalnych jelit, przy czym 8 z nich dotyczyło stosowania infliksymabu. W dwóch dużych RCT wykazano, że leczenie WZJG infliksymabem w połączeniu z azatiopiną jest skuteczniejsze niż leczenie samym infliksymabem. W 16 tygodniu leczenia 40% pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone uzyskało remisję w porównaniu do 22% pacjentów przyjmujących tylko infliksymab. Poprawa stanu błony śluzowej nastąpiła u 63% pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone w porównaniu do 55% pacjentów przyjmujących tylko infliksymab. W innym badaniu wykazano, że ryzyko infekcji związane z leczeniem chorób zapalnych jelit przy użyciu infliksymabu jest większe u osób w podeszłym wieku. W kolejnych badaniach udowodniono, że zmniejszenie stosowanej dawki infliksymabu nie powoduje wycofania remisji, natomiast zmniejsza ilość przeciwciał występujących w surowicy. W innym badaniu wykazano, że przerwanie terapii infliksymabem może spowodować nawrót choroby. W 12 tygodniu leczenia, remisja choroby nastąpiła u 75% pacjentów. Po przerwaniu leczenia, w tygodniu 24 w fazie remisji było już 57% pacjentów, natomiast w tygodniu 52 już tylko 40% pacjentów.	W analizie klinicznej nie uwzględniono badań włączonych do przeglądu ponieważ nie spełniały kryteriów włączenia do analizy.
[42] Hundesman i wsp. 2013 [ABSTRAKT]	<u>Cel opracowania:</u> omówienie ryzyka wystąpienia raka jelita u dorosłych pacjentów z IBD, którzy przyjmują leczenie inhibitorami TNF- α . <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobami zapalnymi jelit. <u>Interwencje:</u> inhibitory TNF- α .	<u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badania włączone:</u> brak danych.	Brak danych.	Brak danych na temat badań włączonych do przeglądu.
[43] Ali i wsp. 2012	<u>Cel opracowania:</u> ocena powikłań pooperacyjnych związanych z leczeniem biologicznym w okresie	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Ovid, Embase i Cochrane library (od 1950 do 2010). <u>Kryteria włączenia:</u> dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat),	Do przeglądu włączono 7 badań. W wyniku analizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w powikłaniach pooperacyjnych u pacjentów	W analizie klinicznej nie uwzględniono badań włączonych do przeglądu ponieważ nie spełniały

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	okołooperacyjnych u chorych z chorobami zapalnymi jelit. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobami zapalnymi jelit. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	badania z grupą kontrolną, badania opublikowane. <u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Marchal 2004, Colombel 2004, Appau 2008, Selvasekar 2007, Schluender 2007, Mor 2008, Ferrante 2009.	przyjmujących infliksymab w porównaniu do pacjentów przyjmujących 6-MP. W jednym z badań wykazano istotną statystycznie różnicę w występowaniu posocznicy miednicy. Częściej występowała w grupie przyjmującej infliksymab w porównaniu do komparatora (22% vs 2%, p=0,016. Nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy w ogólnej ilości powikłań pooperacyjnych pomiędzy tymi grupami (52% vs 37%, p=0,23). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w występowaniu infekcji pooperacyjnych w przypadku stosowania infliksymabu w porównaniu do komparatora. W jednym z badań wykazano silny związek pomiędzy stosowaniem infliksymabu w okresie okołooperacyjnym a wystąpieniem infekcji po operacji (OR=2,24; 95% CI: 0,63; 7,95).	kryteriów włączenia do analizy.
[44] Filippi i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu infliksymabu na konieczność przeprowadzenia kolektomii u chorych na WZJG. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z WZJG. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	<u>Przeszukane bazy:</u> Medline - dostęp przez PubMed (od 1966 do września 2010), Embase (Elsevier, NY, 1980–2010), dodatkowo przeszukano listy referencyjne zidentyfikowanych pozycji. <u>Kryteria włączenia:</u> publikacje w języku angielskim. <u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Sandborn 2009, Jarnerot 2005, Lees 2007, Monterrubianesi 2009, Venu 2009, Gustavsson 2007, Ferrante 2008, Maldonado-Perez 2009, Papa 2009, Oussalah 2010, Jakobovits 2007, Kohn 2007, Aratari 2008, Turner 2010, Hyams 2010, Peyrin-Biroulet 2007, Oussalah 2008, Ljung 2004, Russo 2009, Seow 2010.	W wyniku przeglądu stwierdzono, że skumulowana częstość kolektomii przez 54 tygodnie wynosiła 10% w grupie przyjmującej infliksymab oraz 17% w grupie przyjmującej placebo (p=0,02). Różnica była istotna statystycznie w grupie przyjmującej infliksymab w dawce 10 mg/kg (8%, p=0,007), natomiast nieistotna statystycznie w grupie przyjmującej 5 mg/kg (12%, p=0,166). W innym badaniu stwierdzono, że w ciągu roku obserwacji, kolektomie wykonano u 24,5% pacjentów przyjmujących infliksymab. Podobne wyniki były w kolejnym badaniu, w którym kolektomie uniknęło 75% pacjentów leczonych infliksymabem. W wyniku przeglądu można stwierdzić, że infliksymab jest leczeniem skutecznym i w znacznym stopniu zapobiega kolektomii.	W analizie klinicznej uwzględniono badania Sandborn 2009 [2], Oussalah 2010 [56], Ljung 2004 [139] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły leczenia indukcyjnego).
[45] Turner i wsp. 2011 [ABSTRAKT]	<u>Cel opracowania:</u> brak danych. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci pediatryczni z WZJG. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	<u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badania włączone:</u> brak danych.	W wyniku przeglądu stwierdzono, że infliksymab jest skutecznym w odpowiedzi krótkoterminowej przez pacjentów pediatrycznych (odpowiedź u 75% pacjentów) oraz odpowiedzi zbiorczej po 1 roku (64% pacjentów).	Brak danych na temat badań włączonych do przeglądu.
[46] Panaccione i wsp. 2008	<u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnego materiału dowodowego dotyczącego leczenia WZJG przy użyciu infliksymabu. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Library i BIOSIS Previews. <u>Kryteria włączenia:</u> RCT, badania w języku angielskim. <u>Badania włączone:</u> Sands 2001, Probert 2003, Armuzzi 2004, Ochsenkuhn 2004, Jarenort 2005, Rutgeerts 2005.	Do przeglądu włączono 6 RCT. Tylko w dwóch z RCT badano leczenie podtrzymujące. W wyniku tych badań stwierdzono, że w 30 tygodniu leczenia 33,9% (5 mg/kg) i 36,9% (10 mg/kg) pacjentów leczonych infliksymabem pozostawało w fazie remisji w porównaniu do 15,7% pacjentów przyjmujących placebo. W drugim z badań wyniki były podobne: 25,6% i 35,8% pacjentów przyjmujących infliksymab było w fazie remisji w 30 tygodniu leczenia oraz 10,6% pacjentów przyjmujących placebo. W 54 tygodniu	W analizie klinicznej uwzględniono badanie Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły leczenia indukcyjnego)

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			leczenia w fazie remisji pozostawało 34,7% pacjentów przyjmujących infliksymb w dawce 5 mg/kg, 34,4% pacjentów przyjmujących infliksymab w dawce 10 mg/kg oraz tylko 16,5% pacjentów przyjmujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w grupie przyjmującej infliksymab oraz w grupie przyjmującej placebo.	
[47] Wilhelm i wsp. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena roli leczenia infliksymabem chorych z WZJG opornym na leczenie steroidowe.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE (od 1950 do listopada 2007)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> RCT, w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Sands 2001, Probert 2003, Jarnerot 2001, Rutgeerts 2005.</p>	<p>Do przeglądu włączono 4 RCT. W wyniku analizy stwierdzono, że w 30 tygodniu leczenia 33,9% (5 mg/kg) i 36,9% (10 mg/kg) pacjentów leczonych infliksymabem pozostawało w fazie remisji w porównaniu do 15,7% pacjentów. W 54 tygodniu leczenia w fazie remisji pozostawało 34,7% pacjentów przyjmujących infliksymab w dawce 5 mg/kg, 34,4% pacjentów przyjmujących infliksymab w dawce 10 mg/kg oraz tylko 16,5% pacjentów przyjmujących placebo. Stwierdzono również, że istotnie większa liczba pacjentów przyjmująca infliksymab w dawce 5 mg/kg przestała stosować kortykosteroidy w 30 tygodniu badania w porównaniu z placebo (24,3% vs 10,1%, p=0,03). Podobnie zależność ta wyglądała w 54 tygodniu leczenia: 25,7% vs 8,9%, p=0,006. W drugim z badań 25,6% (5 mg/kg) i 35,8% (10 mg/kg) pacjentów przyjmujących infliksymab było w fazie remisji w 30 tygodniu leczenia oraz 10,6% pacjentów przyjmujących placebo. W obu badaniach częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich trzech grupach.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły leczenia indukcyjnego)</p>
[48] Juillerta i wsp. 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leczenia infliksymabem chorych rozszianym zgorzeliowym zapaleniem skóry związanym z WZJG.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zgorzeliowym zapaleniem skóry związanym z WZJG.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline (od 1966 do 2006), Ovid databases (Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, Biosis Previews, CINAHL, Psycinfo).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania w języku angielskim, francuskim i niemieckim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Ljung 2002, Tan 2001, Fleisher 2002, Foster 2002, Zaccagna 2003, Fleisher 2001, Batres 2002, Arnott 2001, Geren 2003, Grange 2002, Hong 2001, Mimouni 2003, Romero-Gomez 2002, Sheldon 2000, Triantafyllidis 2002, Hughes 2000, Batros 2000, Achkar 2002, Fairley 2003, Meads 2003, Ardizzone 2001, Van der Schaar 2000, Sapienza 2001, Finkelstein 2003, Regueiro 2003, Singh 2004, Clardige 2003, Kaufman 2005, San Roman 2004, Sapienza 2004, Regueiro 2002, Kiran 2005, Brooklyn 2006, Kouklakis 2005.</p>	<p>Do przeglądu włączono 32 badania w których wzięło udział 85 pacjentów. W wyniku analizy stwierdzono, że całkowita remisja rozszianego zgorzeliowego zapalenia skóry pod wpływem leczenia infliksymabem nastąpiła u 65 pacjentów (77%), częściowa remisja nastąpiła u 8 pacjentów (9%), u 5 (6%) remisja nie nastąpiła, natomiast u 7 (8%) nastąpił nawrót choroby.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań włączonych do przeglądu ponieważ nie spełniały kryteriów włączenia do analizy.</p>
[49] Aberra i wsp. 2006	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej leczenia inhibitorami TNF-α</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p>	<p>Brak danych.</p>	<p>Brak danych na temat badań włączonych do przeglądu.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[ABSTRAKT]	pacjentów chorych na WZJG. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG. <u>Interwencje:</u> inhibitory TNF- α .	<u>Badania włączone:</u> brak danych.		
[50] Thukral i wsp. 2006	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności terapii biologicznych w leczeniu WZJG. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG. <u>Interwencje:</u> terapie biologiczne.	<u>Przeszukano bazy:</u> Pubmed (styczeń 1990–Lipiec 2006). <u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych. <u>Badania włączone:</u> Chey 2001, Kaser 2001, Kohn 2002, Su 2002, Regueiro 2006, Ochsenkuhn 2004, Armuzzi 2004, Armuzzi 2005, Probert 2003, Actis 2002, Sands 2001, Jarnerot 2005, Rutgeerts 2005, Fazio 1995, Sandborn 1994, Shen 2005, Viscido 2003.	W wyniku przeglądu stwierdzono, że infliksymab jest skuteczną metodą leczenia WZJG. W jednym z badań, remisja choroby nastąpiła wśród 88% pacjentów leczonych infliksymabem przez >4 miesiące. W kolejnym badaniu stwierdzono, że w 30 tygodniu leczenia 33,9% (5 mg/kg) i 36,9% (10 mg/kg) pacjentów leczonych infliksymabem pozostawało w fazie remisji w porównaniu do 15,7% pacjentów. W 54 tygodniu leczenia w fazie remisji pozostawało 34,7% pacjentów przyjmujących infliksymab w dawce 5 mg/kg, 34,4% pacjentów przyjmujących infliksymab w dawce 10 mg/kg oraz tylko 16,5% pacjentów przyjmujących placebo. W następnym badaniu 25,6% (5 mg/kg) i 35,8% (10 mg/kg) pacjentów przyjmujących infliksymab było w fazie remisji w 30 tygodniu leczenia oraz 10,6% pacjentów przyjmujących placebo. W innym badaniu, 7 z 10 pacjentów leczonych infliksymabem pozostało w fazie remisji do 54 tygodnia leczenia.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne).
[51] Naija i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> określenie czynników predysponujących do niepowodzenia terapii infliksymabem oraz mechanizmu niepowodzenia tej terapii. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). <u>Interwencje:</u> infliksymab.	<u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Database. <u>Kryteria włączenia:</u> prace oryginalne w języku angielskim i francuskim. <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.	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 Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Ponadto, autorzy przeglądu zaproponowali terapie alternatywne w przypadku gdy stosowanie terapii biologicznej z zastosowaniem infliksymabu nie przynosi efektu. 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 przerwanie terapii i jej zmianę na inny lek.	W analizie klinicznej nie uwzględniono badań włączonych do przeglądu ponieważ nie spełniały kryteriów włączenia do analizy.
[52] Lichtenstein i wsp. 2006	<u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnych terapii w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z	<u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, PubMed, Ovid. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Sands 2001, Rutgeerts 2005, Sandborn 2005, Jarnerot 2005, Probert 2003, Rutgeerts 2005 (2), Ljung 2004	Autorzy przeglądu dokonali opisu i podsumowania dostępnych terapii dla pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (chorobą Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Omówiono m.in. terapię kortykosteroidami, czynnikami immunomodulującymi a także terapię interwencyjną wnioskowaną czyli infliksymabem. W opisie	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Rutgeerts 2005 [1] oraz Ljung 2004 [139] zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	nieswoistym zapaleniem jelit. <u>Interwencje:</u> kortykosteroidy, immunomodulatory, infliksymab.	(pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).	uwzględniono skuteczność poszczególnych terapii, ich profil farmakokinetyczny oraz tolerancję i bezpieczeństwo stosowania. Infliksymab charakteryzował się dobrą skutecznością i profilem bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit.	nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne i/lub dotyczyły leczenia choroby Leśniowskiego i Crohna).
[53] Talley i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnych terapii w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit. <u>Interwencje:</u> doustne leki 5-ASA, doustne kortykosteroidy, budezonid, terapie immunosupresyjne, terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab), antybiotyki.	<u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group Specialized Trials Register, do roku 2010. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z grupami równoległymi lub badania z randomizacją z grupami skrzyżowanymi pierwszej fazy, ocena dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna lub WZJG, bez ograniczeń dotyczących języka publikacji. <u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Sands 2001, Rutgeerts 2005, Jarnerot 2005, Probert 2003 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).	W opisywanym przeglądzie systematycznym uwzględniono 3 badania RCT (2 opisane w jednej referencji) dotyczące porównania skuteczności terapii biologicznych (w tym infliksymabu) oraz placebo w leczeniu umiarkowanie aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelit oraz 2 badania RCT dotyczące porównania skuteczności terapii biologicznych oraz placebo w leczeniu ciężko aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelit. Analiza skuteczności infliksymabu w leczeniu umiarkowanie aktywnej postaci UC obejmowała grupę 771 pacjentów leczonych w okresie 6–8 tygodni. Infliksymab okazał się skuteczniejszy niż placebo (NNT=4, 95% CI: 3; 10) a 59% pacjentów uzyskało pełną remisję choroby podczas leczenia infliksymabem. Analiza skuteczności infliksymabu w leczeniu ciężko aktywnej postaci WZJG obejmowała grupę 56 pacjentów leczonych w okresie 3 miesięcy. Infliksymab wykazywał tendencję do wyższej skuteczności niż placebo, jednak wyniki nie były istotne statystycznie. Podsumowując, infliksymab charakteryzował się dobrą skutecznością i bezpieczeństwem stosowania podczas terapii pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne i/lub dotyczyły leczenia choroby Leśniowskiego i Crohna).
[54] Cohen i wsp. 2014	<u>Cel opracowania:</u> przegląd dostępnych terapii biologicznych w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit. <u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab, pegol, golimumab oraz dodatkowo: natalizumab i wedolizumab.	<u>Przeszukane bazy:</u> PubMed. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Rutgeerts 2005, Hyams 2010, Oussalah 2010, Seow 2010, Hyams 2012 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).	W przeglądzie systematycznym dokonano oceny dostępnych terapii biologicznych (a dokładniej 7 następujących leków biologicznych: infliksymabu, adalimumabu, certolizumabu, pegolu, golimumabu, natalizumabu i wedolizumabu). W przypadku infliksymabu, ocenę skuteczności oparto głównie na jednej referencji. W badaniu rozpatrywano dwie kohorty pacjentów przyjmujących infliksymab w dwóch różnych dawkach – 5 mg/kg masy ciała oraz 10 mg/kg masy ciała. Po 8 tygodniach obserwacji dawka 10 mg/kg wykazywała przewagę efektywności w stosunku do dawki 5 mg/kg. Ponadto, w badaniu wykazano, że brak wczesnej odpowiedzi na leczenie jest predykatorem niepowodzenia całej terapii.	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Rutgeerts 2005 [1] oraz Oussalah 2010 [18] zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne i/lub dotyczyły leczenia choroby Leśniowskiego i Crohna).
[55] Gordon i wsp. 2015	<u>Cel opracowania:</u> ocena poziomu niepowodzenia terapii biologicznych u pacjentów z nieswoistym	<u>Przeszukane bazy:</u> Embase, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, NHS	W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 120 publikacji pełnotekstowych, w tym 24 dotyczyły wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, 76 choroby	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Oussalah 2010 [18] zawarte w przeglądzie

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>zapaleniem jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz roli nowych terapii. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit. <u>Interwencje:</u> terapie biologiczne anty-TNF.</p>	<p><i>Economic Evaluation Database (NHS EED)</i>, do 9 października 2013 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, badania bez randomizacji, badania obserwacyjne, w języku angielskim, populacja osób dorosłych z IBD, leczonych czynnikami anty-TNF. <u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Alzafiri 2011, Herrlinger 2010, Gies 2010, Oussalah 2010 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Leśniowskiego i Crohna, 15 – mieszanych nieswoistych zapaleń jelit (łącznie choroba Leśniowskiego i Crohna oraz WZJG) a 5 niespecyficznych przypadków nieswoistych zapaleń jelit. Autorzy przeglądu ocenili zidentyfikowane publikacje jako heterogenne, głównie pod względem definicji niepowodzenia terapii w poszczególnych badaniach. Wyniki analizy wykazały, że stosowanie leków biologicznych anty-TNF zarówno jako terapie I linii, jak i II linii leczenia, charakteryzowały się wysokim stopniem niepowodzenia.</p>	<p>systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne i/lub dotyczyły leczenia choroby Leśniowskiego i Crohna).</p>
<p>[56] Oussalah i wsp. 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie dostępnych danych na temat efektywności i profilu bezpieczeństwa długoterminowej terapii antagonistami TNF w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci oraz dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit. <u>Interwencje:</u> infliksymab, adalimumab, certolizumab,</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>MEDLINE (PubMed)</i>, od roku 1966 do września 2009), <i>Cochrane Library</i>, <i>EMBASE</i> (lata 1996-2009), <i>Ovid MEDLINER</i> (od roku 1966 do września 2009). <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. <u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Caviglia 2007, Caspersen 2008, Ferrante 2008, Maldonado-Pérez 2009, Russo 2009, Reinisch 2007, Barreiro 2009, Mamula 2004, McGinnis 2008, Jakobovits 2007, Kohn 2007, Gustavsson 2007 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</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 Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). W analizie uwzględniono zarówno badania dotyczące populacji osób dorosłych, jak i dzieci. Zidentyfikowano łącznie 13 badań dotyczących zastosowania infliksymabu w terapii osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z czego 3 badania dotyczyły długoterminowego leczenia choroby w ostrej postaci. Zidentyfikowano również 2 badania opisujące wyniki długoterminowej terapii infliksymabem u dzieci z WZJG. 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 opisanych schorzeń.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Jakobovits 2007 [15] i Russo 2009 [19] zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne i/lub dotyczyły leczenia choroby Leśniowskiego i Crohna).</p>
<p>[57] Health Technology Assessment Database ID:10194</p>	Brak abstraktu i pełnego tekstu			
<p>[58] Neurath i wsp. 2012</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie skuteczności terapii osób z nieswoistym zapaleniem jelit pod względem leczenia śluzówki jelit. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i>, badania z lat 1992–2012. <u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leczenia śluzówki u osób z nieswoistym zapaleniem jelit. <u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Colombel 2011, Rutgeerts 2005 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem autorów niniejszego przeglądu systematycznego była ocena skuteczności różnych dostępnych obecnie terapii dla pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit pod względem leczenia błony śluzowej jelita. Stan śluzówki jelita oraz szybkość jej gojenia podczas terapii mogą mieć znaczący wpływ dla przebiegu całego leczenia takich schorzeń jak choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Colombel 2011 [4] i Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym, 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
	grubego). <u>Interwencje:</u> m.in. 5-ASA, kortykosteroidy, cyklosporyna, azatiopryna, leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol).		przeglądzie uwzględniono 2 badania w których stosowano infliksymab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – były to badania o akronimach ACT-1 i ACT-2. W obydwu badaniach infliksymab cechował się bardzo wysoką skutecznością w gojeniu śluzówki jelita w porównaniu z placebo (infliksymab - ACT-1: 75/121 [62%]; ACT-2: 73/121 [60%]; placebo - ACT-1: 41/121 [34%]; ACT-2: 38/123 [31%]).	
[59] Ng i wsp. 2008	<u>Cel opracowania:</u> ocena nowych leków i podejść terapeutycznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu UC, m.in. 5-ASA, kortykosteroidy, mesalazyna, leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab).	<u>Przeszukane bazy:</u> Medline, w okresie poprzednich 10 lat. <u>Kryteria włączenia:</u> badania związane z terapiami WZJG. <u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Rutgeerts 2005, Sandborn 2007, Lawson 2006, Diez 2007, Jarnerot 2005, Lees 2007, Kohn 2007, Jakobovits 2007 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).	Celem niniejszego przeglądu systematycznego była ocena i podsumowanie wiedzy na temat najnowszych dostępnych terapii w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Uwzględnionymi w przeglądzie systematycznym badaniami dotyczącymi zastosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego były głównie badania ACT-1 oraz ACT-2. W badaniach tych infliksymab okazał się istotnie skuteczniejszy od placebo pod względem ocenianych punktów końcowych. Kliniczna poprawa oraz poprawa oceniana endoskopowo zostały odnotowane u 60–70% populacji leczonej infliksymabem, w porównaniu do około 40% populacji przyjmującej placebo. Spośród 484 pacjentów, którzy brali udział w badaniach ACT-1 oraz ACT-2, u 17 wystąpiły poważne działania niepożądane, co stanowi podstawę do rozważenia stosunku korzyści do ryzyka terapii infliksymabem.	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Rutgeerts 2005 [1] i Jakobovits 2007 [15] zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
[60] Peyrin-Biroulet i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> podsumowanie skuteczności terapii osób z nieswoistym zapaleniem jelit na podstawie wskaźników remisji uzyskiwanych przez pacjentów. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego). <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu UC, m.in. 5-ASA, kortykosteroidy, mesalazyna, metotreksat, azatiopryna, leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab).	<u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, od roku 1966 do stycznia 2011 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badanie włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Rutgeerts 2005, Ferrante 2008, Oussalah 2010 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).	Celem niniejszego przeglądu systematycznego było podsumowanie badań związanych z leczeniem nieswoistego zapalenia jelit (choroby Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) oraz ocena skuteczności poszczególnych analizowanych terapii pod względem uzyskiwanych przez pacjentów wskaźników remisji choroby. Ogółem, indukując remisję zaobserwowano u 33% (zakres 27,5–38,8%) i 18,5% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, leczonych, odpowiednio, infliksymabem oraz adalimumabem. Utrzymanie remisji odnotowano u 33% (zakres 25,6–36,9%) pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych infliksymabem po około 30 tygodniach od leczenia. Ponadto, oszacowano, że około jedna piąta pacjentów z ChLC i WZJG leczonych lekami biologicznymi wymaga resekcji jelita po 2–5 latach terapii.	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Rutgeerts 2005 [1] i Oussalah 2010 [18] zawarte w przeglądzie systematycznym, dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Raporty HTA

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[61] Bryan i wsp. 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności infliksymabu oraz cyklosporyny stosowanych w leczeniu zaostrzeń wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab, cyklosporyna.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT dotyczące stosowania infliksymabu lub cyklosporyny w leczeniu nagłych zaostrzeń wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> badania kluczowe dla raportu: Jarnerot 2005, Sands 2001 (pełna bibliografia znajduje się w pełnej wersji raportu).</p>	<p>Praca jest skrótem z raportu HTA na temat skuteczności infliksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów z nagłym zaostrzeniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przygotowanego przez zespół ERG (ang. <i>Evidence Review Group</i>). W raporcie przedstawiono również analizę efektywności kosztowej leku w analizowanym wskazaniu. Wyniki uzyskane przez autorów raportu wskazują, że infliksymab zapewnia kliniczne korzyści w leczeniu ostrych stanów aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opornego na steroidy oraz jest dobrze tolerowany.</p>	<p>Badania włączone do raportu HTA nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej.</p>
[62] Hyde i wsp. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące infliksymab z placebo.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> brak danych (bibliografia raportu znajduje się w jego pełnej wersji).</p>	<p>Praca jest skrótem z raportu HTA na temat skuteczności i profilu bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, przygotowanego przez zespół ERG (ang. <i>Evidence Review Group</i>). W raporcie przedstawiono również analizę efektywności kosztowej leku w analizowanym wskazaniu. Wyniki uzyskane przez autorów raportu wskazują, że infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała wykazywał dobrą skuteczność pod względem odpowiedzi na leczenie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz pozwalał na utrzymanie długotrwałej poprawy jakości życia tych pacjentów.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
[63] Assasi i wsp. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności terapii inhibitorami TNF-α pacjentów z IBD.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z IBD.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab, etanercept).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Library, BIOSIS Previews w latach 1995–2008.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne z randomizacją, bez randomizacji lub obserwacyjne, pacjenci w wieku ≥ 18 lat, bez ograniczeń językowych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> bibliografia raportu znajduje się w jego pełnej wersji.</p>	<p>Praca jest skrótem z raportu HTA na temat skuteczności i profilu bezpieczeństwa infliksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, przygotowanego przez zespół ERG (ang. <i>Evidence Review Group</i>). W raporcie przedstawiono również analizę efektywności kosztowej leku w analizowanym wskazaniu. Wyniki uzyskane przez autorów wskazują, że obecność przeciwciał w surowicy może skutkować ograniczoną skutecznością. Współistniejące stosowanie immunomodulatorów może zapobiegać powstawaniu przeciwciał anty-infliksymab. Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności leków biologicznych anty-TNF, takich jak infliksymab, adalimumab oraz etanercept, w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego i Crohna, u których konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna. Do analizy włączono 20 badań RCT oraz 17 badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dotyczących adalimumabu i etanerceptu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>	<p>Brak danych na temat badań włączonych do publikacji.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			Zidentyfikowano natomiast 4 badania dotyczące infliksymabu w analizowanym wskazaniu. Infliksymab okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo pod względem wskaźnika remisji pacjentów (RR=2,93, 95% CI 2,06; 4,15).	
Przegląd systematyczny z metaanalizą				
[64] Danese i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i szkodliwości leczenia biologicznego pacjentów z umiarkowanym i ciężkim, czynnym WZJG.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapia lekami biologicznymi (adalimumab, infliksymab, golimumab, wedolizumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline i EMBASE (do 31 grudnia 2013), Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, European Medicines Agency i U.S. Food and Drug Administration Web.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> RCT z próbą kontrolną placebo lub badania typu „head-to-head”, dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG, badania dotyczące indukcji lub fazy podtrzymania.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) ACT 1, ACT 2, NCT00853099.</p>	<p>Do przeglądu włączono 8 RCT, z czego 6 badań dotyczyło również leczenia podtrzymującego. W wyniku metaanalizy stwierdzono, że w fazie podtrzymującej infliksymab jest skuteczniejszy od placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie (OR=2,89; 95% CI: 1,96; 4,28), remisji choroby (OR=2,78; 95% CI: 1,75; 4,41) oraz gojenia się śluzówki (OR=2,65; 95% CI: 1,79; 3,92). Działania niepożądane wystąpiły wśród 81,4% pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne, w porównaniu do 69,8% pacjentów przyjmujących placebo. Poważne działania niepożądane wystąpiły wśród 10,7% pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne, w porównaniu do 12,3% pacjentów w grupie przyjmującej placebo. 8,3% pacjentów w grupie przyjmującej leczenie biologiczne musiało przerwać leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych (w tym 1,7% z powodu poważnych działań niepożądanych). W grupie przyjmującej placebo 6,4% pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych (w tym 1,9% z powodu poważnych działań niepożądanych).</p>	W analizie klinicznej uwzględniono badania ACT-1 i ACT-2 włączone do metaanalizy.
[65] Stidham i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności terapii biologicznych w leczeniu WZJG.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapia lekami biologicznymi (infliksymab, adalimumab, golimumab).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed i Embase (do 31 sierpnia 2013).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> RCT, z próbą kontrolną placebo.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Probert 2003, Rutgeerts 2005.</p>	<p>Do analizy włączono 5 RCT, z czego 2 dotyczyły infliksymabu. W wyniku analizy stwierdzono, że terapia biologiczna daje 2 razy wyższe prawdopodobieństwo utrzymania remisji (RR=2,0; 95%CI: 1,52; 2,62) oraz prawie dwa razy wyższe prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie (RR=1,76; 95%CI: 1,46; 2,14). Terapia infliksymabem daje ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo utrzymania remisji i odpowiedzi na leczenie (odpowiednio RR=2,1; 95%CI: 1,31; 3,36 oraz RR=2,29; 95%CI: 1,52; 3,45).</p>	W analizie klinicznej uwzględniono badanie Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne).
[66] Thorlund i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności terapi adalimumabem i infliksymabem w leczeniu WZJG.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapia lekami biologicznymi (adalimumab i</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase i EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (do 30 października 2013).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> RCT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Rutgeerts 2005, Sandborn 2009, Feagan 2007.</p>	<p>Do analizy włączono 5 badań, w tym 3 z zastosowaniem infliksymabu. W wyniku analizy stwierdzono, że terapia infliksymabem jest skuteczniejsza od placebo w utrzymaniu remisji (OR=2,73; 95% CI: 1,50; 5,15), odpowiedzi na leczenie (OR=3,39; 95% CI: 1,94 ; 6,06) oraz gojeniu śluzówki (OR=3,77; 95% CI: 2,12; 6,89). Wyniki</p>	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania włączone do przeglądu systematycznego.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	infliksymab).		zbadano w 52 tygodniu leczenia. Ponadto nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem i infliksymabem jeśli chodzi o remisję choroby w 52 tygodniu leczenia (OR=0,72; 95% CI: 0,31; 1,76), odpowiedź kliniczną (OR=0,54; 95% CI: 0,24; 1,13) oraz w leczeniu błony śluzowej (OR=0,51; 95% CI: 0,23; 1,11). Podobnie było w przypadku trwałej remisji choroby (OR=0,52; 95% CI: 0,16; 1,20). Wykazano jednak niższą szansę na utrzymanie odpowiedzi klinicznej dla adalimumabu w porównaniu do infliksymabu (OR=0,53; 95% CI: 0,24; 0,98). Nie było istotnych statystycznie różnic w porównaniu profilu bezpieczeństwa pomiędzy infliksymabem i adalimumabem.	
[67] Williams i wsp. 2014	<u>Cel opracowania:</u> oszacowanie ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych w skutek terapii biologicznej w leczeniu IBD. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z IBD. <u>Interwencje:</u> terapia lekami biologicznymi (infliksymab, cetrolizumab pegol, adalimumab).	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline (od 1946 do listopada 2013), Embase i Embase Classic (od 1947 do listopada 2013), the Cochrane central register of controlled trials oraz Cochrane IBD Group Specialised Trials Register. <u>Kryteria włączenia:</u> RCT, dorośli pacjenci. <u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Present 1999, Rutgeerts 1999, Hanauer 2002, Probert 2003, Sands 2004, Rutgeerts 2005, Lemann 2006, Regueiro 2009, Clombel 2010, Panaccione 2013.	Do analizy włączono 21 RCT. 6 z nich dotyczyło terapii WZJG, natomiast 10 leczenia infliksymabem. Analiza obejmowała w sumie 7054 pacjentów z IBD, z czego 4135 przyjmowało leczenie biologiczne. W grupie przyjmującej leczenie biologiczne wystąpiło 16 przypadków nowotworów złośliwych, natomiast w grupie przyjmującej placebo – 13 przypadków. Nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w występowaniu nowotworów złośliwych (RR=0,77; 95% CI: 0,37; 1,59). Wyłączając badania, w których pacjenci przyjmujący placebo mieli wcześniej styczność z lekami biologicznymi RR=0,89; 95% CI: 0,31; 2,51. Wyłączając badania, w których leczenie trwało ≥8 tygodni, RR=0,8; 95% CI: 0,37; 1,73.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne i/lub dotyczyły leczenia choroby Leśniowskiego i Crohna).
[68] Costa i wsp. 2013	<u>Cel opracowania:</u> ocena redukcji hospitalizacji i leczenia operacyjnego pacjentów z IBD poddanych terapii infliksymabem. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z IBD. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, CENTRAL at Cochrane Library, Web of Science (do maja 2012). <u>Kryteria włączenia:</u> Przeglądy systematyczne i metaanalizy, RCT, badania obserwacyjne. <u>Badania włączone:</u> Lemann 2006, Hanauer 2002, Rutgeerts 2004, Sands 2004, Lichtenstein 2005, Targan 1997, Janrerot 2005, Gustavsson 2010, Armuzzi 2004, Rutgeerts 2005, Sandborn 2009, Probert 2003, Schnitzler 2009, Leombruno 2011, Carter 2011, Kane 2009, Loomes 2011, Waters 2012, Riis 2012, Sprakes 2010, Thompson 2007, Uchino 2011, Wheeler 2012, Williams 2006, Bordeianou 2010, Ananthakrishnan 2009, Carter 2011, Desmond 2012, Garcia-Planella 2012, Sjoberg 2012.	Do analizy włączono 27 badań, z czego 9 to RCT a 18 to badania obserwacyjne. W wyniku metaanalizy stwierdzono, że leczenie infliksymabem wiąże się z istotną redukcją ryzyka hospitalizacji w porównaniu do grupy kontrolnej (dla RCT OR=0,51; 95% CI: 0,40; 0,65; dla badań obserwacyjnych OR=0,29; 95% CI: 0,19; 0,43). NNT=7 (95% CI: 5; 11) dla 1 roku oraz NNT=4 (95%CI: 3; 5) dla 1,8 roku. W przypadku WZJG, leczenie infliksymabem wiąże się redukcją ryzyka operacji o 43% w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=95%; 95% CI: 0,37; 0,88), NNT=11 (95% CI: 6; 51) dla uniknięcia 1 kolektomii w ciągu 1,2 roku. Wykazano również obniżenie czasu hospitalizacji o 3,6 dnia (95% CI: 1,8; 5,5) wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy kontrolnej.	W analizie klinicznej uwzględniono badania Rutgeerts 2005 [1], Sandborn 2009 [2] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (badały jedynie leczenie indukcyjne i/lub dotyczyły leczenia choroby Leśniowskiego i Crohna).
[69] Nanda i wsp. 2013	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej terapii infliksymabem	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed (od 1966 do luty 2012), Web of Science (od 200 do luty 2012), CINAHL (od	Do metaanalizy włączono 13 badań, z czego 5 badań dotyczyły WZJG. W wyniku metaanalizy stwierdzono,	W analizie klinicznej nie uwzględniono żadnego z

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	pacjentów z IBD. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z IBD. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	1990 do lutego 2012), <i>Scopus</i> (od 2000 do lutego 2012) i <i>Embase</i> (od 2000 do sierpnia 2012). Dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> Wszystkie badania oceniające występowanie przeciwciał anti-infliksymab i/lub poziomu infliksymabu w surowicy krwi (badania obserwacyjne, kohortowe, kontrolowane). <u>Badania włączone:</u> Ainsworth 2008, Candon 2006, Clombel 2010, Farrell 2003, Hanauer 2004, Imaeda 2012, Kopylov 2011, Steenholdt 2011, Seow 2010, Ben-Horin 2011, Pariente 2011.	że istnieje ponad 3 krotnie wyższe ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których w surowicy występują przeciwciała anti-infliksymab (RR=3,2; 95% CI: 2,00; 4,9) w porównaniu do pacjentów, u których przeciwciała nie występują. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynik ten był nieistotny statystycznie (RR=2,2; 95% CI: 0,5; 9,0).	włączonych do przeglądu badań, ponieważ nie spełniały one kryteriów włączenia.
[70] Jin i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii biologicznych w leczeniu WZJG. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG. <u>Interwencje:</u> terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab),	<u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Library</i> (Issue 3, 2010), <i>PubMed</i> (od stycznia 1992 do marca 2010), <i>OVID Evidence Based Medicine Database</i> (od styczeń 1994 do marca 2010), <i>EMBASE, full-text database of Chinese journals</i> (od stycznia 1994 do marca 2010), <i>VIP database i Wanfang database</i> (od stycznia 1994 do marca 2010). <u>Kryteria włączenia:</u> RCT, pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG. <u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Sands 2001, Probert 2003, Armussi 2004, Ochsenkuhn 2004, Rutgeerts 2005, Jarnerot 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009.	Do metaanalizy włączono 9 RCT, z czego 8 dotyczyło stosowania infliksymabu. W wyniku analizy stwierdzono, że długotrwałe stosowanie infliksymabu wiąże się z większą szansą utrzymania odpowiedzi w porównaniu z placebo (OR=3,22; 95% CI: 2,28; 4,55) oraz z większą szansą ulgi (OR= 2,82; 95% CI: 1,91; 4,16). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą leczenie biologiczne a grupą przyjmującą placebo (OR=1,07; 95% CI: 0,55; 2,09).	W analizie klinicznej uwzględniono badanie Rutgeerts 2005 [1], Sandborn 2009 [5] oraz Faegan 2007 [3] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne).
[71] Gisbert i wsp. 2007	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w leczeniu WZJG. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	<u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Library</i> (Issue 4 – 2005), <i>MEDLINE, EMBASE, CINAHL i ISI Web of Knowledge</i> (do stycznia 2006). <u>Kryteria włączenia:</u> RCT porównujące infliksymab z placebo lub sterydami. <u>Badania włączone:</u> Actis 2002, Armuzzi 20050 Bermejo 2004, Branciforte 2002, Castro 2003, Chey 2001, Cooper 2003, De Falco 2005, Eidelwein 2005, Fleisher 2001, Frenz 2002, Gornet 2003, Jarnerot 2001, Jarnerot 2005, Jolle 2004, Kaser 2001, Kohn 2004, Kountouras 2005, Kugathasan 2002, Lim 2005, Ljung 2004, Mamula 2004, McGinnis 2004, Ochsenkuhn 2004, Oliva-Hemker 2002, Probert 2003, Rulz 2004, Russell 2004, Rutgeerts 2005, Sands 2001, Serrano 2001, Sriram 2004, Su 2002.	Do analizy włączono 34 RCT. W wyniku metaanalizy stwierdzono, że długotrwała odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów leczonych infliksymabem niż placebo (53%; 95% CI: 49%; 58% vs 24%; 95% CI: 19%; 29%). Ponad trzy razy więcej pacjentów w grupie infliksymabu osiągnęło odpowiedź długotrwałą (OR=3,4; 95% CI: 2,52; 4,59). Długotrwałą remisję osiągnęło 33% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do 14% pacjentów przyjmujących placebo (OR=2,72; 95% CI: 1,92; 3,83). Stwierdzono również, że w badaniu dzieci, długotrwałą odpowiedź na leczenie osiągnęło 43% badanych, natomiast długotrwałą remisję 57%. Działania niepożądane wystąpiły wśród 83% pacjentów leczonych infliksymabem oraz wśród 75% pacjentów przyjmujących placebo (OR=1,52; 95% CI: 1,03; 2,24).	W analizie klinicznej uwzględniono badanie Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (badały jedynie leczenie indukcyjne i/lub dotyczyły populacji pediatrycznej).
[72] Nikfar i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności infliksymabu na podstawie odpowiedzi na leczenie i remisji choroby u pacjentów z	<u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , od roku 1966 do września 2010 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT w języku angielskim,	Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było podsumowanie wyników badań wszystkich badań klinicznych z randomizacją dotyczących porównania infliksymabu z placebo lub infliksymabu z	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym 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>wrzdziejającym zapaleniem jelita grubego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Interwencje:</u> infliksymab vs. kortykosteroidy, infliksymab vs. placebo.</p>	<p>dotyczące stosowania infliksymabu w UC, gdzie jednym z punktów końcowych była remisja choroby. <u>Badania włączone:</u> Armuzzi 2004, Ochsenkuhn 2004, Gavalas 2007, Probert 2003, Sands 2001, Rutgeerts 2005, Jamerot 2005.</p>	<p>kortykosteroidami, w celu określenia, czy infliksymab jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym, głównie na podstawie wskaźnika odpowiedzi i remisji wśród leczonych pacjentów. W analizie uwzględniono łącznie 8 badań RCT, wśród których 3 dotyczyły porównania infliksymabu i kortykosteroidów, a 5 – porównania infliksymabu względem placebo. Prawdopodobieństwo klinicznej remisji wśród pacjentów leczonych infliksymabem względem pacjentów przyjmujących placebo było istotnie statystycznie wyższe (RR=1,93; 95% CI:1,62; 2,30, p<0,0001).</p>	<p>dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (badały jedynie leczenie indukcyjne).</p>
<p>[73] Thorlund i wsp. 2014</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa infliksymabu, golimumabu i adalimumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Interwencje:</u> infliksymab, golimumab, adalimumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności, tolerancji i profilu bezpieczeństwa infliksymabu, golimumabu i adalimumabu w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Ocenianymi punktami końcowymi były: kliniczna odpowiedź na leczenie, kliniczna remisja choroby, gojenie śluzówki jelita, występujące działania niepożądane oraz poważne działania niepożądane a także rezygnacja z terapii z powodu działań niepożądanych. Do analizy włączono 5 badań z randomizacją. Wszystkie analizowane leki wykazywały istotną przewagę nad placebo pod względem ocenianych punktów końcowych, za wyjątkiem adalimumabu ocenianego pod względem gojenia śluzówki jelita. Nie wykazano istotnych różnic w skuteczności pomiędzy infliksymabem a golimumabem, natomiast adalimumab charakteryzowała się niższą efektywnością pod względem klinicznej odpowiedzi na leczenie, remisji choroby oraz gojenia śluzówki jelita grubego.</p>	<p>Brak danych na temat badań włączonych do publikacji.</p>
<p>[74] Singh i wsp. 2014</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności leków biologicznych stosowanych u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie byli wcześniej leczeni. <u>Interwencje:</u> infliksymab, golimumab, adalimumab, wedolizumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego była ocena efektywności klinicznej poszczególnych leków biologicznych (infliksymab, golimumab, adalimumab, wedolizumab) stosowanych w terapii osób ze zdiagnozowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Autorzy publikacji wykonali tradycyjną metaanalizę wyników, jak i metaanalizę sieciową, w celu porównania pośredniego leków między sobą poprzez wspólny komparator placebo. Do analizy włączono 9 badań klinicznych porównujących jedną z terapii biologicznych względem placebo. Pacjenci stosujący infliksymab niemalże dwa razy częściej osiągnęli stan remisji choroby, w porównaniu z pacjentami stosującymi adalimumab (OR=1,9, 95% CI: 0,8; 4,6), jednakże wynik ten nie był istotny</p>	<p>Brak danych na temat badań włączonych do publikacji.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			statystycznie ($p=0,17$).	
[75] Song i wsp. 2015	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa blokerów TNF-α u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Interwencje:</u> leki biologiczne anty-TNF (infliksymab, adalimumab, golimumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials od roku 1990 do maja 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT w języku angielskim, oceniające m.in. takie punkty końcowe jak: krótkoterminowa odpowiedź na leczenie, krótkoterminowa remisja, gojenie śluzówki jelita, działania niepożądane oraz odsetek kolektomii.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Sands 2001, Probert 2003, Rutgeerts 2005, Jarnerot 2005, Armuzzi 2004, Ochsenkuhn 2004 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem pracy była ocena efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa terapii biologicznych anty-TNF (infliksymab, adalimumab, golimumab) w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p>Oceniano m.in. takie punkty końcowe jak: krótkoterminowa odpowiedź na leczenie, krótkoterminowa remisja, gojenie śluzówki jelita, działania niepożądane oraz odsetek kolektomii. Do analizy włączono 9 badań z randomizacją o łącznej liczbie pacjentów $N=2518$. W 5 badaniach RCT porównywano infliksymab i placebo, w 2 badaniach RCT porównywano infliksymab i kortykosteroidy, w kolejnych 2 – adalimumab i placebo oraz w jednym – golimumab i placebo. Ogólna analiza skuteczności leków biologicznych wykazała ich istotną statystycznie przewagę we wszystkich ocenianych punktach końcowych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym z metaanalizą dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne).</p>
[76] Lopez i wsp. 2015	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leków biologicznych u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Interwencje:</u> leki biologiczne anty-TNF (infliksymab, adalimumab, golimumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, od stycznia 1990 do lutego 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z grupą kontrolną placebo, uwzględniające populację osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych lekami biologicznymi, publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Rutgeerts 2005 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena potencjału klinicznego leków biologicznych takich jak: infliksymab, golimumab i adalimumab, w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Do analizy włączono w sumie 5 badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną placebo (łączna liczba pacjentów $N=3654$): 2 z nich dotyczyły stosowania adalimumabum 2 – stosowania golimumabu oraz 2 (opisane w jednej referencji) – stosowania infliksymabu. Przeprowadzona przez autorów metaanaliza wykazała, że leki biologiczne anty-TNF były istotnie statystycznie bardziej efektywne pod względem indukcji oraz podtrzymania klinicznej remisji choroby niż placebo ($NNT=12$, 95% CI: 7;35 – adalimumab oraz $NNT=6$, 95% CI 4;12 – infliksymab).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Rutgeerts 2005 [1] zawarte w przeglądzie systematycznym z metaanalizą dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne).</p>
[77] Mei i wsp. 2015	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa leków biologicznych w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Interwencje:</u> leki biologiczne anty-TNF (infliksymab, adalimumab, golimumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, od stycznia 1996 do sierpnia 2014 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją z grupą kontrolną placebo.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego): Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009 (pełna lista publikacji włączonych do przeglądu znajduje się w bibliografii pozycji źródłowej).</p>	<p>Celem pracy była ocena efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa terapii biologicznych anty-TNF (infliksymab, adalimumab, golimumab) w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wyniki metaanalizy wskazały, że leki biologiczne anty-TNF wykazują istotną przewagę skuteczności nad placebo. Ponadto, infliksymab okazał się skuteczniejszy niż adalimumab pod względem indukowania odpowiedzi klinicznej na leczenie ($OR=0,41$, 95% CI: 0,29; 0,57), pod względem klinicznej remisji choroby ($OR=0,33$, 95% CI: 0,19; 0,56) oraz pod względem gojenia śluzówki jelita ($OR=0,33$, 95% CI: 0,19; 0,56). Infliksymab okazał się również skuteczniejszy niż</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Feagan 2007 [3], Rutgeerts 2005 [1] i Sandborn 2009 [7] zawarte w przeglądzie systematycznym z metaanalizą dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (dotyczyły innej interwencji i/lub badały jedynie leczenie indukcyjne).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			golimumab pod względem indukowania odpowiedzi klinicznej na leczenie (OR=0,66, 95% CI: 0,39; 2,33) oraz pod względem gojenia śluzówki jelita (OR=2,15, 95% CI: 1,18; 4,22). Nie wykazano różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania czynników biologicznych oraz placebo.	
[78] Costa i wsp. 2012 [ABSTRAKT]	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności infliksymabu w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	<u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Cochrane do kwietnia 2012 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania eksperymentalne oraz obserwacyjne dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu chorób zapalnych jelit. <u>Badania włączone:</u> brak danych.	Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności infliksymabu w leczeniu pacjentów z z nieswoistym zapaleniem jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego i Crohna). Do metaanalizy włączono 9 badań klinicznych oraz 9 badań obserwacyjnych. Wyniki analizy wykazały, że terapia infliksymabem jest związane z obniżonym ryzykiem operacji chirurgicznych przewodu pokarmowego oraz konieczności hospitalizacji pacjentów z zapalnymi chorobami jelit.	Brak danych na temat badań włączonych do publikacji.
[79] Vickers 2015 [ABSTRAKT]	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznej u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. <u>Interwencje:</u> terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab, golimumab i wedolizumab).	<u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badania włączone:</u> Gemini I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2, PURSUIT-SC, PURSUIT-M, Suzuki 2014.	Do badania włączono 8 RCT. W wyniku metaanalizy stwierdzono, że każdy z badanych leków biologicznych był bardziej skuteczny od placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie, remisji choroby i gojenia się błony śluzowej jelita grubego.	W niniejszej analizie uwzględniono badania ACT-1 i ACT-2 z przeglądu. Pozostałe badania dotyczyły jedynie leczenia indukcyjnego i nie spełniały kryteriów włączenia do analizy.
[80] Gisbert i wsp. 2015	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia inhibitorami TNF- α zastosowanych jako druga linia leczenia u pacjentów z IBD. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z IBD. <u>Interwencje:</u> inhibitory TNF- α .	<u>Przeszukano bazy:</u> Embase i PubMed (do października 2014 roku). <u>Kryteria włączenia:</u> retrospektywne i prospektywne badania oceniające skuteczność leczenia inhibitorami TNF- α stosowanego jako leczenie drugiej linii. <u>Badania włączone:</u> (kluczowe dla analizy, dotyczące WZJG): Afif 2009, Gasrcia-Bosch 2013, Oussalah 2008, Peyrin-Biroulet 2007, Sandborn 2012, Taxonera 2011, Baert 2014, Armuzzi 2013.	Do metaanalizy włączono 46 badań, z czego 8 dotyczyło WZJG. Badania dotyczące WZJG były niejednorodne i nie wykonano dla nich metaanalizy.	Do analizy nie włączono żadnego z wykorzystanych w przeglądzie badań, ponieważ wszystkie one miały nie włączonego do naszej analizy komparatora.
[81] Rizzo i wsp. 2014	<u>Cel opracowania:</u> ocena rzeczywistego oddziaływania leczenia biologicznego pacjentów z WZJG na szybkość kolektomii. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z WZJG. <u>Interwencje:</u> infliksymab.	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, MEDLINE, Embase i Cochrane databases (od stycznia 2000 do lipca 2013). <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badania włączone:</u> Rutgeerts 2005, Sandborn 2009, Sands 2001, Gustavsson 2010, Costa 2013, Artari 2008, Teisner 2010, Ferrante 2008, Oussalah 2010, Desmond 2012, Garcia-Planella 2012.	Do analizy włączono 12 badań. W wyniku metaanalizy stwierdzono, że liczba pacjentów, u których trzeba było wykonać kolektomię po 54 tygodniach obserwacji była mniejsza w grupie przyjmującej infliksymab w porównaniu do placebo (10% vs 17%), z redukcją ryzyka wynoszącą 7% (95% CI: 0,01; 0,12). W jednym z badań włączonych do analizy stwierdzono, że stosowanie infliksymabu wiąże się z 43% redukcją ryzyka operacji. Stwierdzono również, że stosowanie	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Rutgeerts 2005 [1] i Sandborn 2009 [7], Costa 2013 [68] oraz Oussalah 2010 [56] zawarte w przeglądzie systematycznym z metaanalizą dotyczące stosowania infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozostałe badania

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			infliksymabu nie wiąże się istotnie z zwiększeniem ryzyka komplikacji pooperacyjnych.	nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (badały jedynie leczenie indukcyjne).

ChLC - choroba Leśniowskiego i Crohna. IBD - chooby zapalne jelit. WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

14.9. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z INNYCH DONIESIEŃ DOTYCZĄCYCH DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 368 innych doniesień dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

- 262 badań pierwotnych (17 prospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną [118]–[127], 11 retrospektywnych badań kliniczne z grupą kontrolną [135]–[145], 14 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [146]–[159], 14 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [160]–[173], 204 opisów przypadków [174]–[377], 2 badania otwarte [378]–[379]),
- 106 opracowań wtórnych [380]–[485].

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 8.3 niniejszego opracowania.

Tabela 41. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną
[118] Gisondi i wsp. 2013	<p>Badanie mające na celu porównanie zmian wartości indeksu masy ciała (BMI) u pacjentów z przewlekłą łuszczyką 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).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	ponad 2%, podczas gdy taki wzrost odnotowano tylko w przypadku 11% pacjentów leczonych ustekinumabem.
WNIOSKI	Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że w przeciwieństwie do infliksymabu, leczenie z zastosowaniem ustekinumabu nie prowadzi do wzrostu BMI u pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą.
[119] Gisondi i wsp. 2013	Badanie wykonane na 162 chorych na łuszczycę, z czego 83 osoby (30 kobiet i 53 mężczyźni) w wieku 28-66 lat zostały poddane terapii infliksymabem. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 >2%, natomiast 52% nie miało zmiany bądź BMI zwiększyło się o <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).
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na ryzyko zwiększenia się BMI i masy ciała u chorych, w których leczeniu stosowany jest infliksymab.
[120] Lee i wsp. 2011	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. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	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.
[121] Al-Mutairi i wsp. 2013	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. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Wśród chorych, leczonych infliksymabem wystąpiły 33 przypadki grzybic paznokci (33%). Wynik ten był istotny statycznie w porównaniu do grupy kontrolnej (p<0,01), przy czym w pozostałych grupach (etanercept i adalimumab) w porównaniu do grupy kontrolnej wynik był nieistotny statystycznie (p>0,01). 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%).
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że istnieje znaczący związek pomiędzy występowaniem grzybic paznokci w przypadku stosowania terapii infliksymabem w leczeniu łuszczycy.
[122] Renzo i wsp. 2011	W badaniu wzięło udział 40 osób chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W skutek leczenia blokerami TNF-α po 24 tygodniach badania u 75% chorych z łuszczycą i 60% chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono przyrost masy ciała.
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że terapia lekami biologicznymi może spowodować przyrost masy ciała.
[123] Listing i wsp. 2005	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). SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 anakiną 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 anakiną 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 $p < 0,0001$). 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 ($p < 0,0016$). 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-α oszacowano na 2,2 (etanercept) i 2,1 (infliksymab) w stosunku do kontroli. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane, których ryzyko wzrasta podczas terapii anti-TNF-α 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 anti-TNF-α w porównaniu z kontrolą dotyczył infekcji dolnych dróg oddechowych.</p>
WNIOSKI	<p>Opis badania wskazuje, że u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów objętych terapią inhibitorami TNF-α, 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, ze zastosowaniem inhibitorów TNF-α wydają się jeszcze zwiększać powyższe ryzyko.</p>
[124] Dixon i wsp. 2006	<p>Prospektywne badanie kohortowe. Dane z Rejestru Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSRBR, ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i>), z okresu grudnia 2001 r. – września 2005 r. Badanie mające na celu porównanie ryzyka wystąpienia poważnych infekcji u pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych inhibitorami TNF-α (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 przeciwrheumatyczne leki modyfikujące (1354 pacjentów, grupa porównawcza). Do grupy, gdzie stosowano leki anti-TNF-α włączano pacjentów, którzy po raz pierwszy byli objęci terapią z inhibitorami TNF-α, zgodnie z brytyjskimi wytycznymi ich wskaźnik aktywności choroby DAS28 (ang. <i>Disease Activity Score</i>) >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 >4,2 i co najmniej od 6-ciu miesięcy otrzymujący konwencjonalne leki przeciwrheumatyczne. 45-ciu pacjentów w trakcie badania przeniesiono z grupy porównawczej do grupy objętej terapią biologiczną.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W analizowanym okresie czasu zaobserwowano wystąpienie 525 poważnych infekcji w grupie otrzymującej terapię anti-TNF-α i 56 przypadków w grupie z konwencjonalnymi lekami przeciwrheumatycznymi. 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 anti-TNF-α (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 anti-TNF-α 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. W przypadku pacjentów z grupy anti-TNF-α nie zaobserwowano różnic w częstości występowania infekcji pomiędzy poszczególnymi terapiami biologicznymi (z zastosowaniem etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu). Jednakże, istotne różnice zaobserwowano między grupą anti-TNF-α a grupą porównawczą, biorąc pod uwagę już tylko infekcje skóry i tkanek miękkich. Wówczas skorygowany współczynnik występowania wynosił 4,28 (CI95%=1,06-17,17) dla grupy objętej leczeniem biologicznym, w porównaniu z pacjentami nie traktowanymi inhibitorami TNF-α. Ponadto pacjenci z grupy anti-TNF-α 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 gruźlica 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>
WNIOSKI	<p>Opis badania wskazuje, że u pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów terapia anti-TNF-α 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 anti-TNF-α, ze względu na istotnie (ponad czterokrotnie) wyższe ryzyko poważnych infekcji skórnych i tkanek miękkich, w stosunku do chorych leczonych konwencjonalnymi środkami przeciwrheumatycznymi. TNF-α 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 chemokin i innych cytokin zapalnych. Zablokowanie funkcji TNF-α może wobec tego negatywnie wpływać na zdolność organizmów pacjentów do obrony przed infekcjami skóry.</p>
[125] Dixon	<p>Prospektywne badanie kohortowe. Dane z Rejestru Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSRBR, ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i>),</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>i wsp. 2010</p>	<p>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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <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-α. 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-α (dane o pochodzeniu etnicznym były dostępne tylko dla 32 zarażonych gruźlicą). 10 pacjentów z 39, u których zdiagnozowano gruźlicę, zmarło w przebiegu 12 miesięcy od postawienia diagnozy (u 7 z nich gruźlica stanowiła przyczynę lub współprzyczynę zgonu).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis badania kohortowego wskazuje, że terapia z zastosowaniem inhibitorów TNF-α 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-α). 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>[126] Tubach i wsp. 2009</p>	<p>Badanie kliniczno-kontrolne. Badanie mające na celu porównanie ryzyka zachorowania na gruźlicę u osób poddawanych terapii anty-TNF-α, 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Wśród pacjentów objętych leczeniem anty-TNF-α 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-α, była w grupie ryzyka zachorowania ze względu na wykazywanie jednego lub kilku czynników predysponujących ich do rozwoju zakażenia (średnica próby tuberkulinowej >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-α 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-α, 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-α, oraz grupę kontrolną, którą stanowiło 136 pacjentów leczonych antagonistami TNF-α, 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-α oraz pochodzenie z obszaru endemicznego dla gruźlicy.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisane badanie wskazuje, że ryzyko zachorowania na gruźlicę wzrasta w trakcie stosowania antagonistów TNF-α. 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-α (infliksymab, adalimumab), w stosunku do osób objętych terapią z użyciem rozpuszczalnego receptora TNF-α (etanercept).</p>
<p>[127] Strangfeld i wsp. 2009</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 anty-TNF-α u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wpływa na częstość zachorowania na pólpsiec i</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>czy na zmianę tej częstości wpływa typ zastosowanego antagonisty TNF-α (przeciwciała monoklonalne - infliksymab, adalimumab, białko fuzyjne/rozpuszczalny receptor - etanercept). W prezentowanej analizie wzięto 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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-α, 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-α, w szczególności gdy terapią tą były przeciwciała anti-TNF-α. 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-α, 1,36 (95%CI=0,73-2,55) po etanerceptcie, oraz łącznie dla całej klasy inhibitorów TNF-α 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>
WNIOSKI	<p>Opisane badania wskazują, że zastosowanie terapii anti-TNF-α 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-α 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>[128] Mahadevan i wsp. 2005</p>	<p>Badanie wykonane na 10 pacjentach, z czego 7 chorych ukończyło fazę podtrzymania.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.</p>
WNIOSKI	<p>Stosowanie infliksymabu nie wpływa znacząco na objętość i stężenie plemników u mężczyzn.</p>
<p>[129] Uchino i wsp. 2013</p>	<p>Do badania włączono 196 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z czego 22 pacjentów przed operacją poddanych było terapii infliksymabem.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.</p>
WNIOSKI	<p>Nie stwierdzono powiązania pomiędzy występującymi zakażeniami pooperacyjnymi a leczeniem infliksymabem.</p>
<p>[130] Ungar i wsp. 2014</p>	<p>Celem badania była ocena występowania przeciwciał anti-infliksymab. Do badania włączono 125 pacjentów z IBD.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.</p>
WNIOSKI	<p>Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do wystąpienia przeciwciał anti-infliksymab, co znowu może wiązać się z utratą odpowiedzi na leczenie wśród tych pacjentów.</p>
<p>[131] Uyanikoglu i wsp. 2014</p>	<p>Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania infliksymabu. Do badania włączono 36 pacjentów z IBD, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Stwierdzono przynajmniej jedno działanie niepożądane wśród 10 pacjentów (28%). Wśród działań niepożądanych wystąpiła przede wszystkim anafilaksja (6% pacjentów), ostra reakcja na wlew (6% 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.</p>
WNIOSKI	Terapia infliksymabem może doprowadzić do wystąpienia działań niepożądanych.
[132] Probert i wsp. 2003	<p>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.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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.</p>
WNIOSKI	Infliksymab jest dobrze tolerowany przez pacjentów.
[133] Ochsekuhn i wsp. 2004	<p>Do badania włączono 13 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. 6 pacjentów leczonych było infliksymabem w dawce 5 mg/kg, natomiast 7 sterydami.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>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.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie było istotnych 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.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu nie wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
[134] Laharie i wsp. 2012	<p>Do badania włączono 115 pacjentów, z czego 58 przyjmowało cyklosporynę, natomiast 57 przyjmowało infliksymab.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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 niepożądanym było pogorszenie choroby (3 pacjentów w grupie przyjmującej cyklosporynę oraz 7 w grupie przyjmującej infliksymab).</p>
WNIOSKI	Więcej działań niepożądanych wystąpiło w grupie przyjmującej infliksymab.
Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną	
[135] Abuabara i wsp. 2011	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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>
WNIOSKI	Istnieje ryzyko wystąpienia zawału serca w przypadku leczenia łuszczyki za pomocą infliksymabu, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku.
[136] Gisondi i wsp. 2007	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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>
WNIOSKI	Wyniki tego badania wskazują na to, iż w przypadku osób leczonych blokerami TNF może dojść do wzrostu masy ciała.
[137] Tan i wsp. 2013	<p>W badaniu wzięły udział 143 osoby. Chorym podawano infliksymab, etanercept, adalimumab, efalizumab lub ustekinumab.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że terapia infliksymabem może spowodować przyrost masy ciała i BMI.
[138] Cozzani i wsp. 2013 [ABSTRAKT]	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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>
WNIOSKI	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.
[139] 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych.
[140] Arguillrs-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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z terapią infliksymabem u kobiet w ciąży.
[141] 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie stwierdzono żadnych zakażeń oportunistycznych i zgonów.</p>
WNIOSKI	-

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[142] Dean i wsp. 2012	Do badania włączono 38 pacjentów z IBD, z czego 19 leczono infliksymabem. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu jest dobrze tolerowane przez pacjentów.
[143] Nelson i wsp. 2014	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. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 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.
WNIOSKI	Zakażenia pooperacyjne wystąpiły z najmniejszą częstotliwością w grupie przyjmującej infliksymab.
[144] Dwyer i wsp. 2014	Do badania włączono 68 pacjentów z IBD. 56 pacjentów chorowało na chorobę Leśniakowskiego i Crohna, natomiast 12 chorowało na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Pacjenci przyjmowali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0., 2., 6., a następnie co 8 tygodni, lub adalimumab w dawce 160 mg w tygodniu 0., 80 mg w tygodniu 2., a następnie 40 mg co 4 tygodnie. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Ciężkie działania niepożądane wystąpiły wśród 6 (8%) pacjentów (ciężkie zakażenia wymagające hospitalizacji), u 2 pacjentów wystąpił nowotwór złośliwy (skóry i prostaty), 27 (36%) pacjentów było hospitalizowanych w trakcie leczenia, natomiast 1 pacjent zmarł na zapalenie płuc.
WNIOSKI	Brak wystarczających informacji aby określić profil bezpieczeństwa.
Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej	
[146] Lora i wsp. 2013	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. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Częstość występowania: - przeciwciał antynuklearnych po 12 miesiącach leczenia infliksymabem zwiększyła się z 22% (6/27 osób) do 63% (17/27 osób), p<0,01; -przeciwciał anti-dsDNA zwiększyła się z 7% (2/27 osób) do 48% (13/27 osób), p<0,01; - przeciwciał IgG anty-nukleosom zwiększyła się z 7% (2/27 osób) do 37% (10/27 osób), p<0,05.
WNIOSKI	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.
[147] Ortigosa i wsp. 2014	W badaniu wzięło udział 12 chorych (5 kobiet i 7 mężczyzn) z ciężką łuszczycą w wieku 19-66 lat. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W badaniu oceniano komórkowe odpowiedzi immunologiczne podczas leczenia infliksymabem. Komórki jednojądrzaste krwi obwodowej były stymulowane fitohemaglutaminą, 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 fitohemaglutaminą. CMV jest albo nie zmienione, albo wzrosło. W 7 tygodniu badania nastąpił znaczny wzrost odpowiedzi na antygeny <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	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.
[148] NCT00760669	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na to, że może wystąpić dużo różnych działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem leku.
[149] NCT00727298	<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 Leśniowskiego i 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	Autorzy badania wskazują na dalszą konieczność podawania infliksymabu w warunkach szpitalnych. Należy zachować ostrożność w stosowaniu tego leku.
[150] Tauber i wsp. 2014	<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 bloker TNF-α przed wystąpieniem łysienia plackowatego wynosił 22,5 miesiąca. 10 osób przyjmowało infliksymab, 11 adalimumab oraz etanercept.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Leczenie blokerami TNF-α 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 grupami. Po wznowieniu terapii blokerami TNF-α w pierwszej grupie u 2 pacjentów nastąpił nawrót łysienia plackowatego.</p>
WNIOSKI	Stosowanie leczenia za pomocą blokerów TNF- α może mieć związek z wystąpieniem łysienia plackowatego.
[151] Esmailzadeh i wsp. 2009	<p>Do badania włączono 92 pacjentów leczonych infliksymabem z przyczyn innych niż łuszczycy (głównie choroba Leśniowskiego i Crohna 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	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.
[152] Salmon-Ceron i wsp.	<p>W badaniu analizowano ryzyko wystąpienia oportunistycznych infekcji (innych niż gruźlica) u pacjentów poddanych terapii antagonistami TNF (infliksymab, adalimumab lub etanercept).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
2011	<p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przez okres 3 lat odnotowywano przypadki wystąpienia oportunistycznych infekcji u pacjentów po przejściu terapii anti-TNF. 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<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>
WNIOSKI	U pacjentów stosujących terapię anti-TNF może dojść do rozwoju oportunistycznych infekcji różnego pochodzenia.
[153] van Lingen i wsp. 2009	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Dwóch pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jednak przypadki te nie zostały opisane w niniejszej publikacji.</p>
WNIOSKI	Infliksymab jest wysoce skuteczny w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy, jednak nie wszystkie molekularne mechanizmy jego działania zostały poznane.
[154] Dubosc i wsp. 2008	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	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.
[155] Lee i wsp. 2007	<p>Badanie prospektywne, mające na celu analizę powstawania lub nasilenia się zmian skórnych u pacjentów poddawanych terapii antagonistami TNF-α, przeprowadzone na grupie 150 osób ze zdiagnozowanymi chorobami reumatycznymi (reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów), leczonych infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni, wlewy dożyłne), adalimumabem (40 mg co 2 tygodnie, podskórnie) i etanerceptem (25 mg co tydzień, podskórnie).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 anti-TNF-α. 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-α.</p>
WNIOSKI	Podczas badania u pacjentów leczonych antagonistami TNF- α 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 anti-TNF- α może być związana z predyspozycjami genetycznymi. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych, wszelakie zmiany skórne pojawiające się podczas terapii anti-TNF- α powinny być dokładnie badane, rozpoznawane i zgromadzone w rejestrach.
[156] Lequerre	203 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub spondyloartropatiami poddawanych terapii infliksymabem w dawce 120 ml/h. Analizowano częstość zdarzeń niepożądanych w trakcie

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>i wsp. 2006 [ABSTRAKT]</p>	<p>podawania leku, oraz podejmowano próby dostosowania szybkości infuzji w zależności od reakcji na lek.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 Quinckego, 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 dożylną podawanie infliksymabu 60 ml/h.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<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>
<p>[157] Wasserman i wsp. 2004 [ABSTRAKT]</p>	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
<p>WNIOSKI</p>	<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>
<p>[158] Adisen i wsp. 2010</p>	<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 > 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Analizowano razem z profilem bezpieczeństwa – poniżej.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 po średniej ilości wlewów dla pacjenta w grupie = 9 ± 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.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>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.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[159] Herrlinger i wsp. 2010	<p>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.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA 6 (25%) pacjentów uzyskało długotrwałą remisję choroby, 4 (17%) odpowiedziało na leczenie, natomiast 10 (58%) nie odpowiedziało na leczenie.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.</p>
WNIOSKI	Terapię przerwano tylko wśród dwóch pacjentów w wyniku wystąpienia działań niepożądanych, dlatego leczenie infliksymabem można uznać za bezpieczne.
Retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej	
[160] Wee i wsp. 2012	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 ± 20 mmHg skurczowego ciśnienia krwi, podwyższona temperatura, pokrzywka) i ciężkie (nadciśnienie i niedociśnienie ± 40 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>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na to, że zdarzenia niepożądane w przypadku pacjentów leczonych infliksymabem występują rzadko.
[161] Ducharme i wsp. 2010	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	Podczas stosowania infliksymabu stwierdzono przede wszystkim występowanie skórnych działań niepożądanych.
[162] Cobo-Ibáñez i wsp. 2008	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	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.
[163] Tubach i wsp. 2006	<p>Celem analizy było oszacowanie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez <i>L. pneumophila</i> u pacjentów leczonych inhibitorami TNF we Francji.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W raporcie odnotowano 10 przypadków zapalenia płuc wywołanego przez <i>L. pneumophila</i> w roku 2004 u osób stosujących terapię anty-TNF – 6 pacjentów było leczonych adalimumabem, 2</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	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.
WNIOSKI	Zapalenie płuc wywołane przez <i>L. pneumophila</i> jest infekcją, która może wywoływać komplikacje podczas terapii antagonistami TNF. Wszystkie przypadki zapalenia płuc podczas terapii anty-TNF powinny być sprawdzane pod kątem obecności <i>L. pneumophila</i> .
[164] Prignano i wsp. 2009 [ABSTRAKT]	Celem badania było ocena częstości występowania powikłań podczas terapii inhibitorami TNF (infliksymab lub etanercept) lub efalizumabem u pacjentów z łuszczycą. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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%).
WNIOSKI	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 w leczeniu chorych na łuszczycę w porównaniu z innymi terapiami przeciw łuszczycy.
[165] Wu i wsp. 2013	Celem badania była ocena wpływu stosowania inhibitorów TNF (infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu) na ryzyko wystąpienia zawału serca u pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	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.
[166] Nguyen i wsp. 2013	Badanie opisuje przypadki występowania wysypki łuszczycowej u pacjentów stosujących terapię anty-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 Leśniowskiego i Crohna (N=1). SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 zupełne ustąpienie objawów wysypki, podczas gdy u pozostałych 2 efekt terapeutyczny był tylko częściowy. 6 pacjentów kontynuowało terapię anty-TNF, jednocześnie stosując miejscowo kortykosteroidy – tylko jeden z tej grupy pacjentów odnotował całkowitą poprawę stanu zmian skórnych, u pozostałych 5 poprawa była częściowa.
WNIOSKI	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 (anty-TNF). Poprawę stanu zmian skórnych podczas terapii może przynieść miejscowe stosowanie kortykosteroidów.
[167] Guerra i wsp. 2012	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. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 anty-TNF z powodu wystąpienia działań niepożądanych, lecz tylko u jednego z nich doprowadziło to do całkowitego ustąpienia łuszczycy. Pozostałych 17 pacjentów kontynuowało terapię, stosując steroidy w miejscu zmian łuszczycowych.</p>
WNIOSKI	<p>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.</p>
[168] Kip i wsp. 2013 [ABSTRAKT]	<p>Badanie miało na celu ocenę częstości występowania łuszczycy jako działania niepożądanego w leczeniu choroby Leśniowskiego i Crohna za pomocą inhibitorów TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab) na podstawie danych z FDA (<i>Food and Drug Administration</i>).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W analizie uwzględniono 5432 raportów FDA dotyczących wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu inhibitorów TNF u pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna (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 we wskazaniach innych niż choroba Leśniowskiego i Crohna), a także przypadki wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu mesalminy (lek nie-biologiczny stosowany w terapii choroby Leśniowskiego i Crohna, 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<0,0001.</p>
WNIOSKI	<p>Inhibitory TNF, takie jak infliksymab, adalimumab oraz certolizumab, stosowane w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w postaci łuszczycy. Infliksymab charakteryzuje się niemal dwukrotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia tego typu działań niepożądanych niż adalimumab.</p>
[169] Colombel i wsp. 2004	<p>Retrospektywne badanie kohortowe. Celem badania było oszacowanie bezpieczeństwa krótko- i długotrwałej terapii infliksymabem u pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna. Dane z dokumentacji medycznej 500 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego i 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 niezziarnicznego, 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 zaraportowano 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>
WNIOSKI	<p>Terapia infliksymabem, zarówno krótko- jak i długoterminowa jest dobrze tolerowana przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna. Mimo, że zdarzenia niepożądane występują rzadko to są w 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, szczególnie uwaga niezbędna jest podczas podawania infliksymabu osobom starszym ze współwystępującymi chorobami.</p>
[170] Babouri i wsp. 2013	<p>Do badania włączono 63 pacjentów z IBD. Przyjmowali oni infliksymab w dawce 10 mg/kg.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[ABSTRAKT]	Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U 2 pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje podczas infuzji leku (toczeń i reakcja anafilaktyczna). U jednego pacjenta zaobserwowano opóźnioną ciężką reakcją na wlew (trądzik). Wszystkie 3 działania niepożądane doprowadziły do przerwania terapii infliksymabem. Łagodne reakcje wystąpiły wśród 6 pacjentów.
WNIOSKI	Terapię infliksymabem przerwano tylko w 3 przypadkach. Leczenie można uznać za bezpieczne.
[171] Mortensen i wsp. 2011 [ABSTRAKT]	W badaniu wzięto udział 56 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wszyscy byli leczeni infliksymabem. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Zabiegu kolektomii uniknięto u 61% pacjentów. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie odnotowano żadnych zgonów.
WNIOSKI	-
[172] Chaparo i wsp. 2012	Do badania włączono 47 pacjentów z opornym na leczenie sterydami wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pacjenci byli leczeni infliksymabem. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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%).
WNIOSKI	
[173] Breynaert i wsp. 2011	Do badania włączono 953 pacjentów z IBD leczonych infliksymabem. 474 pacjentów miało leczenie podtrzymujące. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W wyniku badania stwierdzono, że reakcja na infuzję częściej występowała wśród pacjentów z 2-godzinny wlewem niż z wlewem 1-godzinny. 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.
WNIOSKI	Wyższa tolerancja na wlew występuje podczas infuzji 1-godzinnej. 2-godzinna infuzja wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia reakcji na wlew.
Opisy przypadków	
[174] Dang i wsp. 2014	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	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.
[175] Foulkes i wsp. 2013	Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	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.
WNIOSKI	Istnieje kilka hipotez do czego, 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.
[176] Bardazzi i wsp. 2012	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 43-letni mężczyzna, u którego łuszczyca została zdiagnozowana w wieku 20 lat. W roku 2006 stwierdzono zaangażowanie stawów i rozpoczęto terapię infliksymabem. Po 25-ciu 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.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem są znanym efektem ubocznym terapii lekami immunosupresyjnymi.
[177] Bardazzi i wsp. 2013	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 49-letni mężczyzna, który choruje na łuszczyce 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. Terapię infliksymabem została przerwana i zastąpiona leczeniem rytuksymabem, mitoksantronem i fludarabiną co 28 dni.
WNIOSKI	Chłoniak jest chorobą statystycznie rzadką, jednak badania wykazują, że u chorych na łuszczyce 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.
[178] Kayama i wsp. 2012	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 60-letnia kobieta z chorobą Behceta. Po trzech miesiącach terapii infliksymabem wystąpił rumień na dłoniach i stopach. Później stopniowo rozwinął 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.
WNIOSKI	Zastosowanie azatiopryny umożliwia lepszą kontrolę łuszczycowych zmian skórnych wywołanych przez inhibitory TNF- α , więc należy rozważyć jej stosowanie w połączeniu z biologicznymi lekami immunosupresyjnymi.
[179] Kuhara i wsp. 2009	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 wykwyty płaskonabłonkowe. Biopsja skóry wykazała jej nadmierne rogowacenie. Po włączeniu do terapii kortykosteroidów zmiany łuszczycowe skóry zmniejszyły się.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w stosowaniu infliksymabu. W trakcie terapii stwierdzono skórne działania niepożądane wywołane blokerami TNF- α .
[180] Nosbaum i wsp. 2007	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 67-letnia kobieta, która wiosną 2004 roku została przyjęta z ciężką, uogólnioną łuszczyką 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.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	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.
[181] De Simone i wsp. 2011	Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Leki z klasy blokerów TNF związane są z ryzykiem infekcji i prawdopodobnie dlatego zakłócają odpowiedź immunologiczną i zapalną na różnych etapach leczenia.
[182] Garcovich i wsp. 2010	Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 71-letni mężczyzna, który choruje na łuszczycowe zapalenie stawów od 25 lat i jest odporny na leczenie konwencjonalne. Rozpoczął 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 wakuolizacją keratynocytów do skóry właściwej. Leczenie infliksymabem zostało przerwane.
WNIOSKI	Rumienie skóry w terapii infliksymabem są działaniem niepożądanym przytaczanym w wielu badaniach. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego leku.
[183] Pontikaki i wsp. 2012	Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Opis dwóch przypadków. 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. 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.
WNIOSKI	Blokery TNF mogą mieć działanie zarówno przeciwzapalne jak i prozapalne.
[184] Richetta i wsp. 2008	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 29-letni mężczyzna leczony z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna 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 łuszczycy. Pacjent przerwał leczenie infliksymabem i zaczął przyjmować cyklosporynę, co spowodowało ustąpienie zmian łuszczycowych.
WNIOSKI	Terapia infliksymabem u pacjentów leczonych z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna lub spondyloartropatii (dolegliwości nie związanych z łuszczycą) może spowodować wystąpienie zmian łuszczycowych. Przyczyna takiej reakcji nie została wyjaśniona.
[185] Offiah i wsp. 2014	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 łuszczycowego 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

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	noworodka pokryte było zgrubiałym naskórkiem przypominającym błonę kolodionową. Skórę dziecka smarowano maścią parafinową. „Błona kolodionowa” złuszczyła się całkowicie w przeciągu 2 miesięcy.
WNIOSKI	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.
[186] Antônio i wsp. 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>49-letni mężczyzna od 15 lat chory na łuszczycowe zapalenie stawów był leczony infliksymabem. Po przyjęciu 4 dawki leku (podczas terapii podano w sumie 1600 mg infliksymabu) na lewą rękę 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>
WNIOSKI	Badanie wskazuje, że u pacjentów leczonych infliksymabem mogą wystąpić choroby infekcyjne takie jak trąd, które są następstwem immunosupresji wywołanej przez inhibitory TNF.
[187] Suga i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Autorzy publikacji podkreślają, że choć zaostrzenie 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.
[188] Mongey i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>58-letni mężczyzna od 5 lat był leczony antagonistami TNF (początkowo infliksymabem, potem adalimumabem) z powodu łuszczycowego zapalenia stawów. Pacjent został przyjęty do szpitala z wysoką gorączką i złym samopoczuciem utrzymującym 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>
WNIOSKI	Długotrwała terapia inhibitorami TNF może zwiększać ryzyko wystąpienia gruźlicy u pacjentów.
[189] Kakavas i wsp. 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>64-letni mężczyzna, palący, 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>
WNIOSKI	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.
[190] Naruse i wsp. 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	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.
[191] Cemil i wsp. 2013	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>41-letni mężczyzna od ponad 10 lat chory na łuszczycowe 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 toczkę rumieniowaty krążkowy. Terapia infliksymabem została przerwana, wdrożono również leczenie hydroksychlorochiną oraz metyloprednizolonem. Zmiany skórne ustąpiły po okresie 4 tygodni.</p>
WNIOSKI	Terapia infliksymabem może wywołać działanie niepożądane w postaci tocznia rumieniowatego krążkowego, chociaż mechanizm i przyczyna takiej reakcji na lek nie została wyjaśniona.
[192] Broge i wsp. 2013	Brak dostępu do artykułu i abstraktu.
[193] Matsumoto i wsp. 2013	<p style="text-align: center;">Opis 2 przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1.</p> <p>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 anty-infliksymab.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 2.</p> <p>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 anty-infliksymab w surowicy krwi.</p>
WNIOSKI	Długotrwałe leczenie inhibitorami TNF- α może powodować wytworzenie się przeciwciał w surowicy krwi.
[194] Minami-Hori i wsp. 2013	<p style="text-align: center;">Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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 izoniazidem. 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>
WNIOSKI	Leczenie inhibitorami TNF- α może powodować choroby demielinizacyjne, w tym zapalenie nerwu wzrokowego.
[195] André i wsp. 2013	<p style="text-align: center;">Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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>
WNIOSKI	Próbki do badań mikrobiologicznych, w przypadku stosowania terapii biologicznej, powinny być pobierane systematycznie.
[196] Hernández-	<p style="text-align: center;">Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
Torres i wsp. 2013 [ABSTRAKT]	Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Opis przypadków pacjentów chorych na łuszczycę, u których leczenie inhibitorami TNF- α spowodowało wystąpienie leiszmaniozy.
WNIOSKI	Brak dostępu do pełnej treści artykułu uniemożliwia dokładny opis profilu bezpieczeństwa.
[197] Nuño-González i wsp. 2012	Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[198] Forien i wsp. 2012	Brak dostępu do pełnej wersji artykułu i abstraktu.
[199] Faillace i wsp. 2013	Opis 2 przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 skórę 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.
WNIOSKI	Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może wywoływać objawy łuszczycy.
[200] Aslam i wsp. 2013	Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 ² . 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> .
WNIOSKI	Leki z klasy blokerów TNF związane są z ryzykiem infekcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków.
[201] Psychogiou i wsp. 2012	Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Leczenie infliksymabem może powodować zakażenia dróg oddechowych, w tym gruźlicę. Należy zachować ostrożność w stosowaniu tego leku.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[202] Bale i wsp. 2013	<p>Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Należy zachować ostrożność podczas stosowania infliksymabu.
[203] Georgala i wsp. 2012	<p>Opis 3 przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Infliksymab może powodować zakażenie HPV u osób, które są nosicielami wirusa HIV.
[204] Kawashima i wsp. 2013	<p>Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Opis przypadku 22-letniego mężczyzny, u którego w maju 2007 roku została zdiagnozowana choroba Leśniowskiego i Crohna. W listopadzie rozpoczęto terapię infliksymabem. Dwa tygodnie po trzecim wlewie pacjent zaczął skarżyć się na złuszczone 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>
WNIOSKI	Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[205] Demitsu i wsp. 2012	<p>Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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. Terapię infliksymabem nie została przerwana, do leczenia zostały włączone minocyklina i moksycykloksacyna. Miesiąc później na przedramieniu i ramieniu ukazały się małe guzki rozłożone wzdłuż naczyń limfatycznych. Badania histologiczne wykazały zmiany ziarniakowate, w tym wielojądrowe komórki olbrzymie (<i>Mycobacterium marinum</i>). Podjęto decyzję o przerwaniu terapii infliksymabem na 10 miesięcy.</p>
WNIOSKI	Infliksymab może powodować zakażenia skóry prątkami, co jest bardzo rzadkie. Jednak należy kontrolować pacjentów, którzy są leczeni za pomocą tego leku.
[206] Steinwurz i wsp. 2012	<p>PRZEGLĄD LITERATURY</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 Leśniowskiego i Crohna). 21 kobiet (47,73%) i 17 mężczyzn (38,64%); w 6 przypadkach płeć nieznana (14,63%). U 39 pacjentów terapia infliksymabem spowodowała indukację łuszczycy. U 5 pacjentów indukacja 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, cykloseryna, MTX,</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>azatiopryna, fototerapia (pozytywna odpowiedź u N=25). Nawrót zmian łuszczykowych 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 łuszczyki plackowatej. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczykę 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 łuszczyki plackowatej. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczykę 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>
WNIOSKI	<p>Autorzy donoszą o istnieniu 207 przypadków (2012 rok) łuszczyki indukowanej lekami przeciwko TNF-α lub pogorszenia już istniejących zmian skórnych pod wpływem tych leków. Wy tłumaczeniem wystąpienia łuszczyki u pacjentów z chorobą zapalną jelit może być częstość występowania tych dwóch chorób jednocześnie (6 do 11% chorych na chorobę zapalną jelit cierpi na łuszczykę w porównaniu do 2-3% w populacji ogólnej). Większość przypadków zachorowań na łuszczykę u chorych na CD ujawniła się pod wpływem stosowania infliksymabu, jednak dostępne są doniesienia na temat innych dostępnych leków przeciwko TNF-α (adalimumab, etanercept) w indukowaniu łuszczyki u pacjentów chorych na CD.</p>
[207] Alghamdi i wsp. 2012	<p>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 łuszczyki plackowatej, pojawiającej się w miejscach objętych bielactwem. Pacjent wcześniej nie chorował na łuszczykę i nie wykryto historii choroby u rodziny.</p>
WNIOSKI	<p>Występowanie jednocześnie łuszczyki 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 łuszczyki plackowatej. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające tę zależność, w szczególności w obszarze genetyki.</p>
[208] Capkin i wsp. 2011	<p>Pacjentka, 29 lat chorująca na zeszywniające 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 łuszczykę. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczykę 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 zgody na wznowienie leczenia innymi inhibitorami TNF-α (adalimumab i etanercept).</p>
WNIOSKI	<p>Infliksymab jako skuteczny lek w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczyki może również wywoływać łuszczykę dłoni i stóp typu plackowatej lub grudkowej, nawet po wielu miesiącach leczenia.</p>
[209] Teixeira i wsp. 2011	<p>Pacjent, 60 lat chorujący na łuszczykę erythrodermalną z łuszczykowym 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 łuszczyki i depresja przeciwko której wprowadzono leczenie. Następnego dnia przyjęto pacjenta na intensywną 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>.</p>
WNIOSKI	<p>W dostępnej literaturze wykazano związek inhibitorów TNF ze zwiększonym ryzykiem infekcji, takich jak posocznica, gruźlica oraz innych zakażeń oportunistycznych. Lekarze przepisujący leki anty-TNF-α powinni dokonać szczegółowego wywiadu wśród pacjentów na temat historii występowania trądu w rodzinie, szczególnie w rejonach, gdzie choroba ta występuje bardzo powszechnie.</p>
[210] Satriano i wsp. 2011	<p>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 łuszczyki plackowatej obejmujące kończyny górne, tułów i kończyny dolne. Zarówno pacjentka, jak i jej rodzina nie chorowali nigdy na łuszczykę. Po odstawieniu infliksymabu i wprowadzeniu do leczenia leków steroidowych, zmiany łuszczykowe ustąpiły.</p>
WNIOSKI	<p>Stosowanie infliksymabu może prowadzić do wystąpienia łuszczyki, nawet u osób bez wcześniejszej historii choroby.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[211] Leger i wsp. 2011 (abstrakt)	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 oskrzelowo-pęcherzykowego i innych badań mikrobiologicznych były negatywne. Leczenia amoksylicyną / kwasem klawulanowym i spiramycyną było nieskuteczne. Z powodu podejrzenia polekowego zapalenia pęcherzyków płucnych rozpoczęto terapię kortykosteroidami, po której nastąpiła znacząca poprawa.
WNIOSKI	Omawiane badanie przedstawiło pierwszy przypadek śródmiąższowego zapalenia płuc, które wystąpiło po leczeniu infliksymabem we wskazaniu: ciężka łuszczycy.
[212] Saggini i wsp. 2011 (abstrakt)	Badanie prezentuje opisy dwóch przypadków stosowania imikwimodu w nieczerniakowym raku skóry (ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> , NMSC) oraz jednocześnie infliksymabu w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy, u których wystąpiły ciężkie, nietypowe reakcje alergiczne w miejscu podania leku (ang. <i>Application Site Reactions</i> , ASR).
WNIOSKI	Według autorów jest to pierwszy przypadek wystąpienia negatywnej reakcji na imikwimod przy jednoczesnym stosowaniu infliksymabu. Autorzy sugerują zwrócić uwagę na opisywane działanie niepożądane, ze względu na wzrastającą częstość jednoczesnego stosowania inhibitorów TNF- α wraz z imikwimodem.
[213] Lahita i wsp. 2011	Pacjent, 55 lat chory na łuszczycowe zapalenie stawów. W czasie 5 letniego naprzemiennego okresu leczenia infliksymabem 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 ginekomię (z wcześniejszą historią choroby).
WNIOSKI	Występowanie zapalenia tarczycy, piodermii zgorzelinowej, zapalenia naczyń lub kłębuszkowego zapalenia nerek z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów TNF- α wydaje się mieć istotne znaczenie. Wpływ inhibitorów TNF- α na poziom męskich hormonów pozostaje nieznany, jednak doniesienia literaturowe sugerują fakt istnienia korelacji, który wymaga głębszego zbadania.
[214] Tichy i wsp. 2012	Pacjent, 35 lat chorujący na CD od 7 lat i astmę i leczony infliksymabem. W rodzinie chorzy na CD (siostra), łuszczycę (ciocia). Chory wypala 5 papierosów dziennie i sporadycznie spożywa alkohol. Po 3 dawce infliksymabu u chorego zdiagnozowano łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, co spowodowało konieczność odstawienia leku. Po zastosowaniu MTX + kortykosteroidów zmiany ustąpiły.
WNIOSKI	Nagłe i intensywne hamowanie działania TNF- α przez infliksymab (oraz inne blokery TNF- α) może prowadzić do wzmocnienia działania IFN- α , które następnie prowadzi do indukcji łuszczycy. Predyspozycje genetyczne powinny być również brane pod uwagę w przypadku planowania wdrożenia leczenia inhibitorami TNF- α . Występowanie łuszczycy lub CD w rodzinie znacznie zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się łuszczycy u zdrowego wcześniej pacjenta.
[215] Fabroni i wsp. 2010	Pacjent, 38 lat ze zdiagnozowaną łuszczycą pospolitą (PASI=32), chorujący od wielu lat. Po nieskutecznym leczeniu otrzymywał infliksymab 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.
WNIOSKI	Jedną z funkcji TNF- α jest stymulacja makrofagów do produkcji tlenu azotu (ang. <i>Nitric Oxide</i> , NO) niezbędnego w zwalczaniu bakterii. Leki biologiczne przeciwko TNF- α 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).
[216] Alkhawaja i wsp. 2010	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 infliksymabem 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 infliksymab.
WNIOSKI	Ryzyko wystąpienia Mykobakteriozy może być znacznie większe u osób stosujących inhibitory TNF- α . 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.
[217] Ursini i wsp. 2010 [ABSTRAKT]	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. 75 g- <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>), który wykazał 2 typ cukrzycy. Podczas leczenia zarówno dieta, jak i styl życia nie zostały zmodyfikowane.
WNIOSKI	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- α .
[218] Vergou i wsp. 2010	Pacjent, 46 lat pałacy, 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 efalizumabem, 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.
WNIOSKI	Bliski związek czasowy podawania infliksymabu z ostrą utratą wzroku pacjenta może mieć duże znaczenie, chociaż pacjent miał posiadać historię medyczną dotyczącą zakrzepicy. Przypadek ten tworzy

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	możliwość istnienia korelacji między CRVO, a podawaniem infliksymabu.
[219] Xie i wsp. 2010	Opisy dwóch przypadków pacjentów z Chin (29-letnia kobieta i 43-letni mężczyzna) chorujących na łuszczycowe zapalenie stawów, u których zastosowano leczenie infliksymabem. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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- α (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.
WNIOSKI	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.
[220] Alabed i wsp. 2010	Opis przypadku 30-letniego mężczyzny chorującego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, u którego w trakcie terapii infliksymabem zaobserwowano wystąpienie ciężkich łuszczycowych zmian skórnych. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 krostki, 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.
WNIOSKI	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 pomiędzy terapią opartą na stosowaniu blokerów TNF a występowaniem nowych zmian łuszczycowych.
[221] Pourciau i wsp. 2010	Opis przypadku 12-letniego chłopca z chorobą Leśniowskiego i Crohna, u którego wystąpiły zmiany łuszczycowe na stopach i kończynach dolnych po terapii infliksymabem. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U pacjenta po 6 miesiącach stosowania infliksymabu wystąpiły pierwsze zmiany krostkowe, zlokalizowane na lewej stopie, które następnie objęły obydwie kończyny dolne.
WNIOSKI	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.
[222] Teraki i wsp. 2010	Opis przypadku wystąpienia uogólnionych zmian łuszczycowych oraz wysypki krostkowej po stosowaniu infliksymabu. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	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 i indukowanych przez inhibitory TNF- α jest podobny do profilu cytokin obserwowanego w przebiegu klasycznej postaci łuszczycy.
[223] Fernández-Torres i wsp. 2010 [ABSTRAKT]	Opis przypadku pacjenta chorego na łuszczycę, u którego po leczeniu infliksymabem wystąpił liszaj płaski. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 krostki, rumień pęcherzykowaty oraz postępującą utratę włosów.
WNIOSKI	Podczas leczenia infliksymabem pacjenta z łuszczycą wystąpiły zmiany skórne charakterystyczne dla liszaja 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.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[224] Di Lernia i wsp. 2011	<p>Opis przypadku pacjenta u którego po leczeniu efalizumabem i infliksymabem rozwinął się rak kolczystokomórkowy skóry.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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.</p>
WNIOSKI	<p>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 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.</p>
[225] Goujon i wsp. 2010	<p>Opis przypadku wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dwóch pacjentów chorych na łuszczycę po leczeniu infliksymabem.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<p>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.</p>
[226] Kling i wsp. 2010	<p>Opis przypadku pacjentki z łuszczycą, leczonej infliksymabem, która zmarła w wyniku zakażenia śmiertelnym wirusem grypy A/H1N1.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 efalizumabu. Pacjentka zmarła tydzień po podaniu pierwszej dawki infliksymabu. U kobiety stwierdzono występowanie zakażenia wirusem grypy A/H1N1.</p>
WNIOSKI	<p>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.</p>
[227] Takahashi i wsp. 2010	<p>Opis przypadku wystąpienia sarkoidozy u pacjenta z chorobą Leśniowskiego i Crohna, leczonego infliksymabem.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<p>U pacjenta leczonego infliksymabem na chorobę Leśniowskiego i Crohna rozwinęła się sarkoidoza. Jednakże indukcja sarkoidozy mogła być spowodowana albo zmianami immunologicznymi wywołanymi przez infliksymab albo działaniem czynników o nieznanym etiologii.</p>
[228] Racunica i wsp. 2010	<p>Opis przypadku 29-letniej pacjentki z łuszczycowym zapaleniem stawów, u której po leczeniu infliksymabem wystąpiła gruźlica pozapłucna.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<p>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-α wdrażane są leki przeciw gruźlicy. Wciąż nie jest wiadomo czy infliksymab mógł przyczynić się do wystąpienia powikłań u pacjentki.</p>
[229] Izzi i wsp. 2010	<p>Opis przypadku pacjenta z łuszczycą, u którego w trakcie leczenia infliksymabem wystąpiła sarkoidoza płuc.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	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.
WNIOSKI	Na chwile obecna mechanizmy odpowiadające za pojawienie się sarkoidozy czy też łuszczycy jako działania niepożądanego leczenia blokerami TNF- α są wciąż nieznanne. Pojawienie się sarkoidozy lub łuszczycy było obserwowane w przypadku stosowania różnych środków działających jako blokery TNF- α . 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.
[230] Ursini i wsp. 2010	Opis przypadku pacjenta, u którego podczas leczenia infliksymabem pojawił się mięsak Kaposiego związany z zakażeniem wirusowym. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 celebrexemem, 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.
WNIOSKI	Wciąż nie jest pewne czy leczenie blokerami TNF- α 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- α w celu wczesnego wykrywania złośliwych zmian skórnych.
[231] Kishimoto i wsp. 2010	Opis przypadku 4-miesięcznego chłopca z chorobą Kawasaki leczonego infliksymabem. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 łuszczące palców rąk i stóp, a następnie nadmierne rogowacenie. Biopsja skóry z przedramienia wykazała hiperkeratozę, parakeratozę nabłonka, utratę warstwy ziarnistej oraz naciek limfocytów T CD8+.
WNIOSKI	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.
[232] Pырpasopoulou i wsp. 2010	Opis przypadku 53-letniego mężczyzny chorego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, który był leczony infliksymabem. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	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- α jest stosunkowo rzadkim działaniem niepożądanym o nieznannej etiologii, a jego pojawienia się u pacjentów nie da się przewidzieć.
[233] Molin i wsp. 2010	Opis przypadku pacjenta z łuszczycą plackowatą, u którego podczas leczenia infliksymabem zdiagnozowano boreliozę, przy czym objawy imitowały zespół toczeniopodobny. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 doksycykliny.
WNIOSKI	Zespół toczeniopodobny mogący wystąpić podczas terapii blokerami TNF- α powinien być dokładnie badany w celu odróżnienia reakcji autoimmunologicznej od objawów tylko naśladujących reakcje autoimmunologicznej.
[234] Gori i wsp. 2010	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może spowodować wystąpienie gruźlicy.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[235] Duparc i wsp. 2010	Brak dostępu do pełnej wersji artykułu i abstraktu.
[236] Medkour i wsp. 2010	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 32-letni mężczyzna, który od ośmiu lat cierpi na chorobę Leśniowskiego i 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.
WNIOSKI	Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[237] Kamili i Menter 2010 [ABSTRAKT]	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Autorzy przedstawiają przypadek chorego, u którego po 3 latach leczenia infliksymabem w połączeniu z małymi dawkami metotreksatu oraz prednizonu zdiagnozowano histoplazmozę, hiperkalcemię oraz niewydolność nerek.
WNIOSKI	Należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu inhibitorów TNF- α , przede wszystkim w momencie, kiedy stosowane są równocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi.
[238] Bauer i wsp. 2010	Opis 2 przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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> . 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z wystąpieniem zespołu cieśni nadgarstka.
[239] Kelley i wsp. 2009	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 łątki na grzbiecie lewej dłoni o średniej wielkości 1,5x1,2 cm. Biopsja skóry wykazała nieznaczny rozrost naskórka z licznymi przebarwieniami.
WNIOSKI	Infliksymab może powodować zmiany skórne oraz przebarwienia.
[240] Vasoo i wsp. 2009	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Podczas stosowania infliksymabu istnieje możliwość wystąpienia infekcji bakteryjnej.
[241] Argyriou i wsp. 2009	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Autorzy zaznaczyli możliwość wystąpienia związku pomiędzy podawaniem infliksymabu i wystąpieniem neurotoksyczności.
[242] Manni i wsp. 2009 [ABSTRAKT]	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Opis przypadku 30-letniej kobiety z chorobą Leśniowskiego i 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.
WNIOSKI	Infliksymab, stosowany w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[243] Kluger i wsp. 2010	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Opis przypadku 46-letniej kobiety z długoletnią historią łuszczycy odpornej 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.
WNIOSKI	Infliksymab może powodować podwyższone poziomy enzymów wątrobowych. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu tego leku.
[244] Nakagomi i wsp. 2009	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Infliksymab, stosowany w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[245] Papagaros i wsp. 2009	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Należy zachować ostrożność w stosowanie tego leku. Infliksymab może spowodować podwyższone poziomy enzymów wątrobowych.
[246] Bruzzese i Pepe, 2009 [ABSTRAKT]	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Inhibitory TNF mogą indukować wystąpienie działań niepożądanych w postaci zmian łuszczycowych u pacjentów. Brak jest danych na temat wskazania, dla którego stosowano infliksymab.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[247] Fairhurst i Sheehan-Dare, 2009	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	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.
[248] English i Vender, 2009 [ABSTRAKT]	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W publikacji opisano przypadek młodej kobiety leczonej infliksymabem z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna, u której w następstwie terapii wystąpiła łuszczycza krostkowa. Z powodu niedostępności pełnej wersji artykułu brak jest danych na temat stanu, objawów i przebiegu leczenia pacjentki.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu w terapii choroby Leśniowskiego i Crohna może w niektórych przypadkach spowodować wystąpienie działań niepożądanych w postaci łuszczycy krostkowej.
[249] Balato i wsp. 2009	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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, bólu mięśni, braku apetytu oraz niewydolności oddechowej. Po badaniach stwierdzono u pacjenta obecność wirusa ospy wietrznej. Wdrożono leczenie acyklowirem.</p>
WNIOSKI	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.
[250] Moustou i wsp. 2009	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</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>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	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).
[251] Chan i wsp. 2008	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów może wywołać działanie niepożądane w postaci łuszczycy.
[252] Vesel i wsp. 2009	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przypadek opisuje wystąpienie reakcji nadwrażliwości syngotropowej 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>
WNIOSKI	W opisanym badaniu po raz pierwszy ujawniono przypadek wystąpienia syngotropowego 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.
[253] Smith i wsp. 2008	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	rezonansu magnetycznego, które ujawniło ropień zewnątrzoponowy wraz z zespołem ucisku rdzenia kręgowego w obrębie kręgów C2-T7. Ropień został usunięty operacyjnie, wdrożono również antybiotykoterapię.
WNIOSKI	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.
[254] Newell i wsp. 2009	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 przebiegu pierwszego miesiąca terapii zauważono znaczącą poprawę zmian łuszczycowych 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 łuszczycy pacjenta nadal pozostawała w remisji, jednak zmiany wywołane PLC wciąż się utrzymywały.
WNIOSKI	Terapia infliksymabem, choć jest skuteczna w leczeniu takich wskazań jak łuszczycy, może również wywołać działania niepożądane w postaci stanów zapalnych skóry. Opisany przypadek wystąpienia przyłuszczycy przewlekłej jako efektu leczenia infliksymabem może mieć związek z ingerencją leku w poziom komórek T poprzez inhibicję TNF.
[255] Girard i wsp. 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 50-letni mężczyzna od 17 lat cierpiący na rozległą łuszczycę był leczony różnymi metodami (w tym z zastosowaniem leków biologicznych: etanerceptu oraz efilizumabu), 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 zamostkowego oraz dysfagii. Badania diagnostyczne wykazały obecność bakterii <i>Helicobacter pylori</i> oraz wrzodu w dolnej części żołądka. Biopsja wrzodu wykazała zaawansowane zmiany limfoepitelialne. Ostatecznie u pacjenta zdiagnozowano chłoniaka typu MALT. Przerwano terapię infliksymabem, zastępując ją doustnym metotreksatem (15 mg tygodniowo).
WNIOSKI	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.
[256] Rosmarin i wsp. 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 51-letni mężczyzna, od 22 roku życia chorował na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycy 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 anti-TNF.
WNIOSKI	Stosowanie inhibitorów TNF nie musi wykluczać przeprowadzenia skórnych 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.
[257] Goulão i wsp. 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 łuszczycowych 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.
WNIOSKI	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).
[258] Bosch i wsp. 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 łuszczycy krostkowa na skórze dłoni i stóp. Terapię przerwano. Dwa miesiące później zmiany skórne nadal się utrzymywały, w związku z czym zastosowano etanercept, który szybko wpłynął na poprawę stanu zmian skórnych jak i zapalenia stawów. Biopsja skóry wykazała łuszczycy-podobne zapalenie skóry. 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 łuszczycy-podobne zapalenie skóry. Przerwanie terapii nie było konieczne. 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 łuszczycy-podobne zapalenie skóry. Terapię

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	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.
WNIOSKI	We wszystkich trzech opisanych przypadkach krótko po rozpoczęciu terapii infliksymabem u pacjentek wystąpiły podobne objawy zapalenia skóry. Autorzy opracowania sugerują, że łuszczycy-podobne oraz łuszczycowe stany zapalne skóry są stosunkowo częstym działaniem niepożądanym podczas stosowania inhibitorów TNF.
[259] Bal i wsp. 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Inhibitory TNF mogą prowadzić do rozwinięcia się łuszczycy u pacjentów, jednak mechanizm, w którym dochodzi do powstania tego działania niepożądanego pozostaje niezny.
[260] Costa-Romero i wsp. 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 14-letnia dziewczynka bez historii choroby łuszczycowej w rodzinie, chora na chorobę Leśniowskiego i Crohna 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu w terapii choroby Leśniowskiego i Crohna może prowadzić do rozwoju łuszczycy. W opisywanym przypadku zmiany udało się szybko wyeliminować leczeniem miejscowym, bez konieczności przerywania terapii infliksymabem.
[261] El-Hag i wsp. 2008 [ABSTRAKT]	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Terapia łączona z zastosowaniem infliksymabu oraz azatiopryny została powiązana z wystąpieniem działania niepożądanego w postaci zapalenia pęcherzyków płucnych.
[262] Mössner i wsp. 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	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.
[263] May i Hogan, 2007	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA 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). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	W publikacji opisano po raz pierwszy szczegóły długotrwałej, sześciolietniej terapii infliksymabem u pacjentki z łuszczycą, z podkreśleniem wysokiego bezpieczeństwa stosowanego leczenia w porównaniu z innymi terapiami przeciwłuszczycowymi.
[264] de Oliveira i wsp. 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 36-letni mężczyzna chory na łuszczycę od 12 lat, rozpoczął terapię infliksymabem (5 mg/kg w 0 i 3 tygodniu). Wcześniejsze 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 ⁹ /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 ⁹ /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.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Przypadek opisuje ostrą reakcję neutrofilii, która wystąpiła po infuzji infliksymabu. Mechanizm powodowania tak wysokiego wzrostu poziomu neutrofilii przez lek pozostaje nieznyany.
[265] Sladden i wsp. 2007	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 37-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego i Crohna 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 Leśniowskiego i Crohna.
WNIOSKI	W publikacji po raz pierwszy opisano wystąpienie krostkowicy dłoni i stóp jako działania niepożądanego w terapii infliksymabem z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna. Paradoksalnie, leki anty-TNF, które docelowo są stosowane w leczeniu chorób skóry takich jak łuszczyca, mogą również objawy tej choroby wywoływać. Mechanizm reakcji nie jest znany, jednak nie wyklucza się wzajemnej regulacji pomiędzy interferonem oraz TNF.
[266] Delle Sedie i wsp. 2007	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 łuszczyca. 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 guzowaty) oraz łuszczącymi się, swędzącymi plackami na tułowiu (zdiagnozowanymi jako wyprysk pieniążkowy). Przerwano terapię infliksymabem i rozpoczęto podawanie sterydów, które doprowadziło do ustąpienia zmian skórnych. Po 11 miesiącach pacjentka odnotowała nawrót bólów lędźwiowych, w związku z czym rozpoczęto terapię etanerceptem, który jak do tej pory nie wywołał działań niepożądanych.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia chorób skórnych takich jak łuszczyca, rumień guzowaty oraz wyprysk pieniążkowy, indukowanych terapią anty-TNF. Mechanizm powstawania działań niepożądanych tego typu wciąż pozostaje niewyjaśniony.
[267] Tektonidou i Skopouli 2008	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Publikacja opisuje przypadek wystąpienia leiszmaniozy u pacjenta leczonego infliksymabem. Przepuszczalnie, antagonistą TNF mógł bezpośrednio przyczynić się do rozwinięcia infekcji lub reaktywować uśpione pasożyty w organizmie mężczyzny.
[268] Martínez-Morán i wsp. 2007	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia działań niepożądanych w postaci łuszczycowych zmian skórnych, u pacjentów leczonych infliksymabem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.
[269] Severs i wsp. 2007 [ABSTRAKT]	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Terapia infliksymabem we wskazaniach innych niż łuszczyca (czyli np. zapalenie jelit, choroba Leśniowskiego i Crohna, itd.) może wywołać działania niepożądane w postaci łuszczycowych zmian skórnych różnych typów. Mechanizm tej reakcji nie został poznany.
[270] Vestergaard i wsp. 2007	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 egzemę 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 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

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>bakterii <i>Staphylococcus aureus</i>. Zastosowano dikloksacynę (jak poprzednio) oraz miejscowo sterydy, 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 < 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 sterydów, 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>
WNIOSKI	<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-α nie jest poznany, a zatem u pacjentów, u których wcześniej występowały problemy z atopią, należy zachować szczególną ostrożność podczas terapii infliksymabem.</p>
[271] Uriarte i wsp. 2007	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 sterydy. Pacjent powrócił do swojego stanu sprzed rozpoczęcia terapii infliksymabem w ciągu 4 tygodni.</p>
WNIOSKI	<p>Silny nawrót zmian łuszczycowych podczas stosowania terapii anti-TNF-α 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>
[272] Takahashi i wsp. 2007	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>21-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego i 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 ($42,3 \times 10^9/\mu\text{L}$) oraz zwiększony poziom białka C-reaktywnego (1,22 mg/dL; normalny poziom <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 Leśniowskiego i 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 ($39,6 \times 10^9/\mu\text{L}$). U 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 anty-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 powtórnym rozpoczęciu terapii infliksymabem.</p> <p>30-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego i Crohna została poddana leczeniu infliksymabem (3 mg/kg co 6 tygodni) począwszy od czerwca 2001 roku. Trzy tygodnie po piątym cyklu infliksymabu na tułowiu i pośladkach pacjentki pojawiła się swędząca wysypka rumieniowata, a podczas badań laboratoryjnych wykazano nieprawidłową liczbę krwinek białych (9 760/μL), nieprawidłowy poziom albuminy w surowicy (3,1 g/dL) oraz zwiększony poziom białka C-reaktywnego (1,72 mg/dL; normalny poziom <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 tułowiu pacjentki. Jednocześnie nie zaobserwowano nasilenia się wysypki po powtórnym rozpoczęciu terapii infliksymabem.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	42-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego i 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 powtórnych rozpoczęciu terapii infliksymabem.
WNIOSKI	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- α , 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 ścisłą kontrolą lekarzy.
[273] Cavailles i wsp. 2007 [ABSTRAKT]	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Infliksymab, podobnie jak inne typy terapii anti-TNF- α , 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.
[274] Umeno i wsp. 2007	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 38-letnia Japonka ze zdiagnozowaną w 2002 roku chorobą Leśniowskiego i Crohna (typu okrężnicowego) była leczona systemowo prednizolonem (maksymalna dawka 60 mg/dziennie) oraz okresowo azatiopryną. 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 podeszwach 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 łuszczycową 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 łuszczycowe 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.
WNIOSKI	Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy czy choroby Leśniowskiego i Crohna, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. Opis tego przypadku wykazuje konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest leczone tym przeciwciałem.
[275] Antoniou i wsp. 2007	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 35-letni, nieotyły mężczyzna z nadciśnieniem, hiperurykemią i nieleczoną hipertriglicydemią, a także dwuletnim, ostrym, unieruchamiającym łuszczycowym zapaleniem stawów oraz ze zdiagnozowaną 7 lat wcześniej łuszczycą, po próbach leczenia fototerapią UVA i wąskopasmowym UVB, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a także podawanym miejscowo steroidami i maścią kalcypiotriolową, 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 < 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.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Pacjenci z łuszczycą wykazują różne zaburzenia stężeń lipidów we krwi, takie jak spadek poziomu HDL

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	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.
[276] Jeudy i wsp. 2007	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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 anty-dsDNA. Wycofanie infliksymabu spowodowało ustąpienie zmian skórnych.</p>
WNIOSKI	Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem są znanym działaniem niepożądanym terapii, a indukcja przeciwciał przeciwjądrowych, w tym anty-dsDNA jest także często opisywana u pacjentów leczonych terapiami anty-TNF- α . Zatem, wskazana jest ostrożność i stała obserwacja pacjenta w trakcie leczenia infliksymabem.
[277] Angelucci i wsp. 2007	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>28-letni mężczyzna z przewlekłą chorobą Leśniowskiego i 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>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem, podobnie jak innymi rodzajami terapii anty-TNF- α 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.
[278] Sri i wsp. 2007 [ABSTRAKT]	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Pacjent ze zdiagnozowaną nasiloną łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów został poddany terapii infliksymabem. Wystąpiło u niego zapalenie kości i szpiku.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje 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. Infliksymab zdaje się również powodować zwiększone ryzyko infekcji u pacjentów poddanych tego typu terapii.
[279] Berthelot i wsp. 2007	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy czy choroby Leśniowskiego i 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.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[280] Roux i wsp. 2007</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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. 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 podszewach 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>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Łuszczycza krostkowa dłoni i stóp bywa jednym ze działań niepożądanych podczas stosowania terapii anti-TNF-α, przy czym częściej pojawia się u osób palących, zatem u nich należy szczególnie zwracać uwagę na pojawiające się zmiany skórne podczas terapii.</p>
<p>[281] Tosti i wsp. 2006</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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. Terapia infliksymabem została wstrzymana na życzenie pacjenta. Rozpoczęto leczenie miejscowe łysienia plackowatego z użyciem propionianu klobetazolu (0,05%), co spowodowało całkowite ustąpienie zmian.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anti-TNF-α w organizmie, ale zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane, najczęściej skórne, np. pojawienie się zmian łuszczycowych czy opisane w tym przypadku, łysienie plackowate.</p>
<p>[282] Malaviya i wsp. 2006 [ABSTRAKT]</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Pacjent ze zdiagnozowaną łuszczycą został poddany terapii infliksymabem. Wystąpiła u niego apoptoza leukocytów (miejscowa oraz krwi obwodowej).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anti-TNF-α różne działania niepożądane. W tym przypadku wykazano wpływ infliksymabu na zaburzenia układu odpornościowego.</p>
<p>[283] Goncalves i wsp. 2006</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
<p>WNIOSKI</p>	<p>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.</p>
<p>[284] Thielen i wsp. 2006</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	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 łuszczycza 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 kalcyptriolem (0,005%) przyniosło znaczną poprawę w ciągu 6 dni.
WNIOSKI	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.
[285] Sakellariou i wsp. 2007	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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. 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 > 30 mm/w pierwszej godzinie oraz nasilenie proteinurii – poziom białka w moczu dobowym > 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.
WNIOSKI	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- α , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", czego skutkiem może być silniejszy nawrót choroby.
[286] Ruiz-Jimeno i wsp. 2006	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 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.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- α , wystąpienie lub nasilenie chorób demielinizacyjnych. Zatem, należy zachować szczególną ostrożność w terapii tym przeciwciałem u osób, w których rodzinach zdarzały się przypadki chorób demielinizacyjnych.
[287] Yazdani-Biuki i wsp. 2006	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 powtórny rozpoczęciu terapii infliksymabem objawy te ustąpiły.
WNIOSKI	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.
[288] Volpe i wsp. 2006	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<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 kalkypotriolem, a w grudniu 2002 roku odstawiono infliksymab, co w ciągu następnego tygodnia skutkowało 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 kalkypotriolem, bez wstrzymania infliksymabu. Nastąpiła poprawa ale nie doszło do całkowitego cofnięcia zmian skórnych.</p>
WNIOSKI	<p>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 anty-TNF-α, tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.</p>
[289] Tektonidou i wsp. 2007	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 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 trzymania przedmiotów, w wykonywaniu precyzyjnych ruchów palcami, a także niezdolność chodzenia. U pacjenta wykazano zwiększoną szybkość sedimentacji 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 skutkowało 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 skutkowało ustąpieniem zmian neurologicznych po dwóch miesiącach.</p>
WNIOSKI	<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-α, wskazana jest szczególna ostrożność i obserwacja pacjenta podczas leczenia infliksymabem.</p>
[290] Wahie i wsp. 2006	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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, acyetryną 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>
WNIOSKI	<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>
[291] Berthelot i wsp. 2005	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 Leśniowskiego i Crohna. Pięć dni po wstrzymaniu leczenia efalizumabem pacjentowi podano infliksymab (5 mg/kg). Dziewięć dni po podaniu</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>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/μl), 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 Leśniowskiego i 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 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 (mechloreтамina/ 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 sulfą. Kolejnym krokiem leczenia było przeprowadzanie fotoferez pozaustrojowych w połączeniu z zastosowaniem beksarotenu. Reumatoidalne zapalenie stawów leczono natomiast z zastosowaniem sulfasalazyny i hydroksychlorochiny.</p>
WNIOSKI	<p>Opisy dwóch przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności podczas terapii infliksymabem. Działania niepożądane w postaci skórno-chłoniaka T-komórkowego 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>
[292] Adams i wsp. 2006 [ABSTRAKT]	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Dwaj pacjenci ze zdiagnozowanymi chorobami zapalnymi jelit, zostali poddani leczeniu infliksymabem. Biopsje wykazały, że rozwinęła się u nich łuszczycza.</p>
WNIOSKI	<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-α - 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>
[293] Wegscheider i wsp. 2007	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	<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>
[294] Pallotta i wsp. 2006	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<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-α, pacjenci powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy.</p>
<p>[295] Chavez-Lopez i wsp. 2005 [ABSTRAKT]</p>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<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 Leśniowskiego i Crohna. Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania szczególnej ostrożności i stałej obserwacji pacjenta podczas terapii infliksymabem.</p>
<p>[296] Chin i wsp. 2005</p>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<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>
<p>[297] Peramiguel i wsp. 2005</p>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>29-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego i 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 wykwity przypominające łupież różowy. Przez kolejne tygodnie zmiany stopniowo szerzyły się, pokrywając obszary fałdów skórnych (pachy, pachwiny, zgięcia kolan i łokci, pępek, okolice kroczka) oraz dawne blizny i skórę głowy. Zaostrenie 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 kalcyptolem i dipropionianem betametazonu, a następnie zastosowano psoralen w połączeniu z promieniowaniem UVA, co w ciągu dwóch miesięcy poskutkowało zblednięciem prawie wszystkich zmian. Terapię infliksymabem nie została przerwana – cykle leczenia były powtarzane co 4-6 tygodni, a pozostałe niewielkie wykwity łuszczycowe oraz pojawiające się kolejne zmiany skórne były leczone miejscowo.</p>
WNIOSKI	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. choroby Leśniowskiego i Crohna, 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>[298] Germano i wsp. 2005</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>WNIOSKI</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>[299] Eisendle i Fritsch 2005</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>56-letni pacjent z silną łuszczycą uogólnioną, hiperkortyzolemią jątrogenną, 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, acyetryną 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 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>
<p>WNIOSKI</p>	<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>
<p>[300] Starmans-Kool i wsp. 2005</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>41-letni mężczyzna chorujący od 25 lat na ostre zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, a także na trudną do leczenia postać choroby Leśniowskiego i Crohna, z wyleczonym rok wcześniej zespołem Sweeta, przyjmujący stale budezonid 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 dłoń i ramię. 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>
<p>WNIOSKI</p>	<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-α, tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.</p>
<p>[301] Dumont-Berset i wsp. 2004</p>	<p>Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 tułowi 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>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anti-TNF- α 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.
[302] Haerter i wsp. 2004	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 węgalcyklowirem. 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 węgalcyklowirem.</p>
WNIOSKI	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.
[303] Fu i wsp. 2004	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	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.
[304] Adams i wsp. 2004	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>81-letnia kobieta, u której zdiagnozowano chorobę Leśniowskiego i Crohna, została poddana terapii prednizonem, antybiotykami, 6-merkaptopuryną oraz infliksymabem. Cztery tygodnie po trzeciej dawce infliksymabu na tułowi 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>
WNIOSKI	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.
[305] Dereure	Opis przypadków.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
i wsp. 2004	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	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.
[306] Thurber i wsp. 2004 [ABSTRAKT]	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Łuszczycy 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.
[307] Chan i wsp. 2004 [ABSTRAKT]	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Troje pacjentów poddano terapii infliksymabem. Wystąpiły u nich wyraźne objawy atopowego zapalenia skóry.</p>
WNIOSKI	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.
[308] Verea i wsp. 2004	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>46-letnia kobieta ze zdiagnozowaną w 1984 roku chorobą Leśniowskiego i 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>
WNIOSKI	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.
[309] Mahe i wsp. 2003	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnych mechanizmów działania terapii typu anty-TNF-α, ale zaobserwowano wiele działań niepożądanych występujących podczas tego typu leczenia, w tym indukację chłoniaków u niektórych pacjentów. Zalecane jest stałe monitorowanie stanu pacjenta podczas terapii tym

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	przeciwciałem, a także nie podejmowanie leczenia bez wcześniejszej diagnostyki, jeżeli u pacjenta występują niepokojące objawy o nieznanym przyczynie.
<p>[310] 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).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Po trzech wlewach infliksymabu nastąpiła znacząca poprawa w odniesieniu do nasilenia zapalenia stawów oraz zmian łuszczycowych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Po 10 tygodniach terapii infliksymabem u pacjenta wystąpiły: wysoka gorączka, pocenie nocne, kaszel. Badania laboratoryjne wykazały wątrobowokomórkowe i cholestazyjne zaburzenia czynności wątroby, rozsiałą hipergammaglobulinemię, oraz wzrost OB oraz poziomu białka C-reaktywnego, ferrytyny i β_2-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 kwasooporne, a reakcją PCR potwierdzono zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Pacjenta leczono izoniazydym, 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-α nie dają wobec tego wystarczającej pewności dotyczącej wyeliminowania gruźlicy jako powikłania podczas terapii.</p>
<p>[311] Taylor i wsp. 2003</p>	<p>Opis przypadku. 65-letni mężczyzna z 10-letnią historią seropozytywnego, nadżerkowego, 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 negatywnym testem Heaf i prawidłowym RTG klatki piersiowej. Pacjenta objęto leczeniem infliksymabem.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Terapia infliksymabem znacznie zredukowała objawy choroby podstawowej.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Po roku od rozpoczęcia terapii, podczas jednego z wlewów 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 izoniazydym, 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, amikcyna, amoksycylina, 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>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisany przypadek sugeruje, że u pacjentów leczonych infliksymabem wzrasta prawdopodobieństwo infekcji gruźliczej. Dodatkowo, przyjmujący terapię anti-TNF-α (w tym przypadku infliksymab) są szczególnie oporni na leczenie przeciwgruźlicze. Aktywność TNF-α jest niezbędna do tworzenia ziarniaków, które zmniejszają uszkodzenia tkanek przez prątki gruźlicy podczas zakażenia. Inhibicja TNF-α może wobec tego ułatwiać szybkie rozprzestrzenienie zakażenia i następnie powodować opóźnienie w uzyskaniu efektów terapii przeciwgruźliczej. Objawy gruźlicy u chorych poddawanych terapii anti TNF-α mogą być nietypowe, co utrudnia postawienie prawidłowej diagnozy i rozpoczęcie leczenia.</p>
<p>[312] Safa i wsp. 2011</p>	<p>Opis przypadku. 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<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-α. U pacjentki zastosowano leczenie acytretyną, oraz miejscowo – kortykosteroidami i analogami witaminy D, ale po 6 miesiącach nie zaobserwowano poprawy. Po nawrocie objawów zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, pacjentkę objęto leczeniem z ustekinumabem, podskórnie 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. Zaprzeszto podawania ustekinumabu, a po wprowadzeniu metotreksatu w dawce 15 mg/tydzień zmiany skórne uległy znacznej redukcji w przeciągu 2 miesięcy.</p>
WNIOSKI	<p>Opis przypadku wskazuje, że terapia zesztywniającego 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-α.</p>
[313] Imafuku i wsp. 2012	<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 style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p style="text-align: center;">Terapia zarówno adalimumabem, infliksymabem, jak i ustekinumabem redukowała objawy choroby podstawowej.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<p>Opis przypadku wskazuje, że zarówno terapia anti-TNF-α 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-α 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-α, terapia anti-TNF-α ma szersze spektrum immunosupresji i jest mniej wycelowana w leczenie objawów łuszczycy niż inhibitor IL-23.</p>
[314] Andrisani i wsp. 2013	<p>Opis przypadku.</p> <p>26-letnia kobieta z 6-letnią historią choroby Leśniowskiego i Crohna, po resekcji krętnico-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;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p style="text-align: center;">Zaobserwowano dobry efekt terapeutyczny infliksymabu na chorobę Leśniowskiego i Crohna.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 i Crohna ulegają poprawie. Całkowita remisja łuszczycy następuje po 6 miesiącach terapii.</p>
WNIOSKI	<p>Opis przypadku wskazuje, że terapia infliksymabem mimo, że skutecznie redukuje objawy choroby Leśniowskiego i Crohna, może powodować rozległe zmiany łuszczycowe skóry głowy i łysienie. W związku z dużym efektem terapeutycznym infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego i 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>
[315] Sfikakis i wsp. 2005	<p style="text-align: center;">Seria przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 33-letnia kobieta z zesztywniającym 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>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 3: 49-letni mężczyzna z chorobą Behçeta, objęty terapią z infliksymabem (w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni). Pacjent 4: 43-letni mężczyzna z chorobą Behçeta, objęty terapią z zastosowaniem infliksymabu (w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni). Pacjent 5: 48-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona infliksymabem.</p> <p>Żaden z pacjentów nie wskazał łuszczycy w wywiadzie rodzinnym.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA U wszystkich pacjentów obserwowano dobry efekt kliniczny terapii anti-TNF-α na objawy choroby podstawowej.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 limfocytozytów 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 wielojądrowych 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 miesięcy 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 przerwano, 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 podszewkach 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>WNIOSKI</p>	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anti-TNF-α (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-α. 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-α, a nie specyficznym dla danego typu antagonisty.</p>
<p>[316] Kary i wsp. 2006</p>	<p>Seria przypadków. 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. Pacjent 2: 69-letnia kobieta poddawana terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. 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. Pacjent 4: 38 letni mężczyzna leczony infliksymabem w dawce 3 mg/kg w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień). W wywiadzie rodzinnym wykazano, że siostra pacjenta miała zdiagnozowaną łuszczycę. 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. Pacjent 6: 49-letnia kobieta leczona infliksymabem w dawce 200 mg co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem (15 mg/tydzień). Wcześniej pacjentka była leczona etanerceptem (w dawce 25 mg</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjent 4: Podawanie infliksymabu nie dawało wystarczającego efektu terapeutycznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. U pozostałych pacjentów skuteczności nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 infliksymab 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 przzerwano, zastosowano leczenie miejscowe na łuszczycę, 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 łuszczycę 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 infliksymabu pacjent zaobserwował łuszczące się zmiany skórne o średnicy 2-20 mm na kończynach i brzuchu. Zdiagnozowano łuszczycę zwykłą. Ze względu na niewystarczającą poprawę w leczeniu objawów choroby podstawowej, po 2 miesiącach zmieniono rodzaj terapii biologicznej z infliksymabu 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 infliksymabem 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 łuszczycę 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, obecna 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> <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 infliksymabu w dawce 200 mg co 8 tygodni. Zmiany skórne nie uległy pogorszeniu.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Mimo, że leczenie antagonistami TNF-α 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-α 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-α okaże się skuteczna (pod względem choroby podstawowej) czy szkodliwa (wystąpienie objawów łuszczycy) u danego pacjenta.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[317] Deng i wsp. 2006</p>	<p>Seria przypadków. 5 pacjentów, w tym 3 kobiety i 2 mężczyzn, w wieku 34-65 lat, poddawanych terapii anti-TNF-α (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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U wszystkich opisywanych pacjentów zaobserwowano pojawienie się charakterystycznej wysypki po rozpoczęciu terapii anti-TNF-α (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 tułowie, ramionach i rękach. Diagnozy były zróżnicowane, w tym: ziarniniak obrączkowy czy rumień wielopostaciowy. U czterech pacjentów zaprzestano terapii anti-TNF-α i u trzech z nich po zakończeniu stosowania antagonistów TNF-α 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 histiocytozów, które wraz z częściowo zdegenerowanym kolagenem tworzyły strukturę ziarniniaków. W zmianach obecne były eozynofile, rozproszone neutrofile i wielojądrowe komórki olbrzymie. Okolonaczyniowe 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>WNIOSKI</p>	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anti-TNF-α podawana pacjentom niezależnie od wskazania może powodować zmiany skórne o cechach ziarniniakowego zapalenia skóry. Zmiany te nie są specyficzne dla jednego typu terapii anti-TNF-α, 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 anti-TNF-α.</p>
<p>[318] Bovenschen i wsp. 2006</p>	<p>Seria przypadków. Pacjent 1: 24-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego i Crohna, traktowana licznymi lekami przeciwzapalnymi w tym: mesalazyną, prednizolonem, czy azatiopryną. Pacjent 2: 27-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego i Crohna, traktowana licznymi lekami przeciwzapalnymi w tym: mesalazyną, prednizolonem, czy azatiopryną, w ciągu ostatnich kilku miesięcy poddana terapii infliksymabem 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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. Pacjent 2: W ciągu czterech lat pacjentka obserwowała pojawianie się nowych znamion głównie na dłoniach i stopach. Badanie potwierdziło obecność licznych znamion o średnicy około 2 mm. 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 łuszczycowych, 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 tułowie i w górnej części nóg, później na dłoniach i stopach. U opisywanych pacjentów zdiagnozowano wysiewne łagodne znamiona komórkowe barwnikowe.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadków wskazuje, że występowanie wysiewnych łagodnych znamion komórkowych barwnikowych może być konsekwencją terapii immunosupresyjnej, w tym terapii biologicznej z zastosowaniem antagonistów anti-TNF-α. 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>
<p>[319] Sari i wsp. 2006</p>	<p>Opis przypadku. 30-letnia kobieta od trzech lat chorująca na reumatoidalne zapalenie stawów, nie wskazująca zdiagnozowanej łuszczycy 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 anti-TNF-α, stosując etanercept w dawce 50 mg/tydzień.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 antygeny HLA-B27. Biopsja zmian skórnych wykazała łuszczycę zwykłą. Leczenie miejscowe kortykosteroidami 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 łuszczycowe. Po dwóch miesiącach zdecydowano się zamienić typ terapii biologicznej na infliksymab, z dobrym efektem terapeutycznym na chorobę podstawową i brak nawrotu zmian łuszczycowych w przeciągu kolejnych 7 miesięcy.</p>
WNIOSKI	<p>Opisany przypadek wskazuje, że choć terapia anti-TNF-α może indukować występowanie zmian łuszczycowych 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 łuszczycy (w tym przypadku etanercept) był z dobrym rezultatem zastąpiony innym inhibitorem TNF-α (infliksymabem), nie wywołującym zmian skórnych u pacjentki. Uniknięcie rozwoju łuszczycy u predysponowanych pacjentów, przy zastosowaniu innego inhibitora nie jest jednak oczywiste, ponieważ nie w każdym przypadku rozwój zmian łuszczycowych jest zależny od typu antagonisty. Sugeruje się, że u leczonych, u których w efekcie terapii inhibitorem TNF-α wystąpiła łuszczycza, ryzyko jej nawrotu wzrasta po ponownym podjęciu terapii tym samym czynnikiem. Konieczne jest zachowanie ostrożności przy ponownym włączaniu pacjentów do terapii anti-TNF-α, zwłaszcza zmieniając jej typ, ponieważ poszczególne inhibitory TNF-α różnią się czasem potrzebnym do wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>
[320] Cohen i wsp. 2007	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjenci objęci terapią biologiczną (infliksymab, etanercept), nie wskazujący łuszczycy 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 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 zeszytniającym 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 zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, poddany terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 6: 63-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dodatnim 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</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 zeszytniającego 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>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 tułowie, 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</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>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 podszewkach 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>
WNIOSKI	<p>Opis przypadków potwierdza, że terapia anti-TNF-α (infliksymab, etanercept), niezależnie od wskazania na które została wprowadzona, może powodować indukcję łuszczycy lub zmian łuszczycopodobnych. Łuszczycza zależna od inhibitorów TNF-α 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>
[321] de Gannes i wsp. 2007	<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-α – 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-α a wystąpieniem zmian skórnych jak: wysypka, łuszczycza, łuszczycza dłoni i stóp, krostkowica dłoni i stóp.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Zastosowana terapia biologiczna miała korzystny efekt na chorobę podstawową u wszystkich pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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-α. 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 tułowie i kończynach, oraz łuszczycę skóry głowy. 2/15 pacjentów musiało przerwać terapię inhibitorami TNF-α, 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, krostkowe zmiany skórne na dłoniach i stopach. Biopsja potwierdziła łuszczycę. Terapię etanerceptem i leflunomidem została zakończona, a zmiany skórne leczono miejscowo sterydami i kalcypotriolem. 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 blaszek na tułowie, kończynach i dolnej części pleców, oraz stopach. Biopsja potwierdziła łuszczycę. Serologiczne badania wykazały obecność przeciwciał przeciwjadrowych. Terapię 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-α. 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 Bełgęta (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-α, u 9 pacjentów terapię zakończono, z czego u 3 osób leczenie anti-TNF-α wdrożono ponownie bez wystąpienia zmian skórnych (dane dla 18 pacjentów nie były dostępne).</p>
WNIOSKI	<p>Opisane przypadki, oraz dane literaturowe wskazują, że u pacjentów predysponowanych ryzyko indukcji łuszczycy wzrasta po terapii anti-TNF-α (w szczególności wystąpienie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp). Prawdopodobnie inhibicja TNF-α skutkuje miejscowym wzrostem produkcji IFN-α, 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-α zazwyczaj nie ma konieczności zakończenia leczenia biologicznego, a zmiany skórne z powodzeniem mogą być leczone środkami o działaniu miejscowymi.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[322] Ubriani i wsp. 2007	Brak dostępu do pełnej wersji artykułu oraz do abstraktu.
[323] 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 infliksymabem (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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</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>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 zapalenie dróg moczowych.</p> <p>Pacjent 3: Trzy miesiąc po rozpoczęciu terapii etanerceptem u pacjentki wystąpiły rumieniowe i złuszczające się 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	Opis przypadków wskazuje, że u trzech pacjentek z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych różnymi inhibitorami TNF- α 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- α 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- α konieczna jest ostrożność związana z możliwością ujawnienia się dotychczas bezobjawowych infekcji.
[324] 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Brak danych (dostępny tylko abstrakt).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Wśród zaobserwowanych działań niepożądanych były: erytrodermie – 2 pacjentów, krostkowica dłoni i stóp – 1, łuszczycza odwrócona – 1, egzema – 1, dermatoza neutrofilowa – 1, wykwity grudkowe – 1.</p>
WNIOSKI	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.
[325] Perlmutter i wsp. 2009	<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 wycofywaną), 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</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>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 przeciwegruźlicze izoniazidem 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. Zaprzestano podawania etanerceptu. U pacjenta pojawił się uporczywy kaszel, bóle głowy i stany podgorączkowe. Bronchoskopia potwierdziła adenopatię przywłokową i nacieki na płucach. Zdiagnozowano gruźlicę prosówkową i zastosowano leczenie izoniazidem, 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 przeciwegruźlicze izoniazidem, jednak RTG klatki piersiowej wskazało na zmiany charakterystyczne dla prosówkowej gruźlicy. Biopsja zmian potwierdziła rozpoznanie, a pacjenta leczono izoniazidem, rifampicyną, pirazyamidem i ethambutolem.</p>
WNIOSKI	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anty-TNF-α, tak etanerceptem jak i infliksymabem, zwiększa ryzyko zachorowania na gruźlicę. Wdrożone rekomendacje dotyczące stosowania antagonistów TNF-α 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-α oraz ostrożne ponowne wprowadzanie terapii anty-TNF-α u pacjentów, u których była ona przerwana z powodu zdiagnozowanej gruźlicy.</p>
[326] Kowalick i wsp. 2009	<p style="text-align: center;">Opis przypadku.</p> <p>51-letni mężczyzna z oporną na leczenie umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą, przez okres 30 miesięcy poddawany terapii anty-TNF-α kolejno z zastosowaniem infliksymabu (krótkie wlewy w dawce ≈ 5 mg/kg, w schemacie 0, 2, 6 i 14 tydzień), adalimumabu (w dawce 40 mg co dwa tygodnie) i etanerceptu (50 mg dwa razy w tygodniu). 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 style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</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 łuszczykowych.</p> <p>12-tygodniowa terapia adalimumabem nie przyniosła oczekiwanych, terapeutycznych efektów.</p> <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 łuszczykowe powróciły.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<p>Opisany przypadek wskazuje, że immunosupresja podczas długotrwałej terapii TNF-α, u pacjentów z łuszczycą plackowatą może mieć związek z rozwojem czerniaka złośliwego. Rekomenduje się zakończenie terapii antagonistami TNF-α po zaobserwowaniu rozwoju czerniaka.</p>
[327] Lozeron i wsp. 2009	<p style="text-align: center;">Seria przypadków.</p> <p>5 pacjentów (4 mężczyzn 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 skutkowało 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-α (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</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>mg/kg.</p> <p>Pacjent 5: 50-letni mężczyzna z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczony adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Pacjent 1: Nie analizowano. Pacjent 2: Zaobserwowano początkową poprawę po terapii infliksymabem, jednak później brak było efektów terapeutycznych. Zmiana terapii na etanercept też nie przyniosła spodziewanych efektów. Pacjent 3: Nie analizowano. Pacjent 4: Nie analizowano. Pacjent 5: Początkowa poprawa objawów choroby podstawowej po zastosowaniu adalimumabu, następnie utrata korzystnego efektu terapeutycznego. Konieczność podwojenia dawki adalimumabu.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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-α 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> <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 łokciowego wykazały polineuropatię demielinizacyjną. Terapię biologiczną w skojarzeniu z prednizonem kontynuowano.</p>
WNIOSKI	<p>Opisy przypadków wskazują, że neuropatie demielinizacyjne, choć rzadko stwierdzane, mogą być zdarzeniem niepożądanym w trakcie terapii anty-TNF-α. Neuropatie w wyniku stosowania anty-TNF-α wiążą się z blokiem przewodzenia. Zakończenie terapii inhibitorami TNF-α po zdiagnozowaniu neuropatii nie zawsze jest konieczne, a objawy mogą ustąpić po standardowej dla neuropatii terapii. Co więcej, przerwane terapii inhibitorami TNF-α nie zabezpiecza pacjenta przed wystąpieniem nawrotu neuropatii.</p>
[328] Al-Tawfiq i wsp. 2010	<p>Opis przypadku.</p> <p>66-letnia kobieta z łuszczycą (trwającą od 8 lat) oraz cukrzycą typu II i nadciśnienie tętniczym, łuszczycą zajmującą 60% powierzchni ciała, pacjentka traktowana alefaceptem w dawce 15 mg/tydzień bez wyraźnych efektów terapeutycznych, następnie infliksymabem w dawce 100 mg/tydzień.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Terapia infliksymabem znacząco wpłynęła na redukcję zmian łuszczycowych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>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 $0,14 \times 10^9/l$. 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>
WNIOSKI	<p>Opisany przypadek wskazuje, że u pacjentów poddawanych immunosupresyjnemu leczeniu wzrasta ryzyko nokardiozy. Mimo, że nokardiozy są rzadkim zdarzeniem niepożądanym w terapiach anty-TNF-α, konieczne jest zachowanie ostrożności, ponieważ szybka diagnoza i prawidłowe leczenie jest niezbędne do obniżenia śmiertelności zakażonych pacjentów z niedoborami odporności.</p>
[329] Carlesimo i wsp. 2012	<p>Opis przypadku. 43-letni mężczyzna z ciężką łuszczycą plackowatą, od dwóch lat bez rezultatów leczony zarówno miejscowo jak i metotreksatem, cyklosporyną A, acyetryną, etanerceptem oraz adalimumabem. 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Po zastosowaniu infliksymabu obserwowano poprawę w przebiegu choroby podstawowej.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 $0,7 \times 0,5$ 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>
WNIOSKI	<p>Opisany przypadek wskazuje, że stosowanie terapii anty-TNF-α, 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-α.</p>
[330] Hawryluk i wsp. 2011	<p>Opisy przypadków. 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. 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. 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. Pacjent 4: 46-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów i autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, terapia infliksymabem. Pacjent 5: 33-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia infliksymabem w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni przez około 8 lat. Pacjent 6: 58-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona etanerceptem (50 mg/tydzień) przez 4 miesiące.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Pacjent 1: Odpowiedź na leczenie choroby podstawowej bardzo dobra. Po około roku terapii stan zbliżony do remisji. Pacjent 2: Poprawa w zakresie choroby podstawowej. Pacjent 3: Zarówno terapia adalimumabem, jak i wcześniejsza infliksymabem skutkowała znaczną redukcją objawów choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjent 4: Nie analizowano. Pacjent 5: Całkowita remisja choroby podstawowej. Pacjent 6: Całkowita remisja choroby podstawowej.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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-α – certolizumabu razem z cyprofloksacyną, metronidazolem i prednizonem. Zmiany skórne zniknęły, a remisja łuszczycy nastąpiła po wprowadzeniu metotreksatu w dawce 25 mg/tydzień.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<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 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 owrodzenia 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 tułowi. Biopsja zmian wykazała powierzchniowe zapalenie skóry, z okołonaczyniowymi naciekami limfocytów, hiperkeratozę i odkładanie się masy. We krwi zaobserwowano zwiększenie miana przeciwciał anty-dsDNA. Zdiagnozowano toczeń rumieniowaty układowy (polekowy). 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 leukocyto-klastyczne 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>
WNIOSKI	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anty-TNF-α 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-α (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>
[331] Matthews i wsp. 2006	<p style="text-align: center;">Opis przypadków.</p> <p style="text-align: center;">Pacjent 1: 49-letni mężczyzna z zeszywniającym zapaleniem kręgosłupa leczony infliksymabem w połączeniu z metotreksatem.</p> <p style="text-align: center;">Pacjent 2: 68-letnia kobieta z łuszczycowym zapaleniem stawów leczona infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;">Pacjent 3: 54-letnia kobieta z seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczona adalimumabem.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 przeciwjadrowych, a badanie histologiczne zmian pozwoliło zdiagnozować łuszczycę krostkową, którą leczono zwiększając dawkę metotreksatu.</p> <p style="text-align: center;">Pacjent 2: U leczonej rozwinęła się nowa postać – łuszczycy 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 hiperkeratotyczne zmiany skórne, wskazujące na łuszczycę kropelkową. Wywiad rodzinny potwierdzał obecność w rodzinie przypadków łuszczycy plackowatej, wobec tego chorej podano przeciwłuszczycowe leczenie zachowawcze.</p>
WNIOSKI	<p>Opisy przypadków wskazują, że stosowanie terapii blokującej TNF-α 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 rodzinnym przypadek łuszczycy. Należy pamiętać, że wśród leczonych terapią anty-TNF-α przypadki łuszczycy nie są częste (opisano 3 przykłady z około 400 leczonych). Prawdopodobny mechanizm powstania łuszczycy wywołanej opisywanym leczeniem, opiera się na inhibicji TNF-α, która w połączeniu z dodatkowymi czynnikami może w niektórych</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	przypadkach powodować zaburzenia w aktywności limfocytów T w naskórku, wzrost ich proliferacji i w efekcie powstanie zmian skórnych.
[332] Sun i wsp. 2008 [ABSTRAKT]	<p>Pacjenci z łuszczycą traktowani inhibitorami TNF-α (brak danych dotyczących liczby pacjentów, zastosowanego inhibitora, dawki leku – publikacja dostępna tylko w formie abstraktu).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Brak danych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U trzech pacjentów traktowanych terapią anti-TNF-α zaobserwowano tworzenie się trądziku pospolitego.</p>
WNIOSKI	Terapia anti-TNF- α u pacjentów z łuszczycą może powodować powstawanie trądzik pospolitego.
[333] Papadavid i wsp. 2008	<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-α. 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U wszystkich pacjentów poddawanych terapii biologicznej anti-TNF-α 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>
WNIOSKI	Opis przypadków wykazał, że podczas stosowania inhibitorów TNF- α (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- α i nie było związane z podstawową chorobą autoimmunologiczną, na którą podano terapię. Istnieje prawdopodobieństwo, że u genetycznie predysponowanych pacjentów zablokowanie funkcji TNF- α powoduje uruchomienie alternatywnych szlaków aktywacji limfocytów T. Zachodzi konieczność zachowania ostrożności podczas terapii anti-TNF- α i ustalenia wytycznych postępowania przy wystąpieniu zmian łuszczycowych, jak: dodatkowe leczenie miejscowe zmian, dodatkowe leczenie immunosupresyjne, czy/i przerwane stosowania inhibitorów TNF- α
[334] Cachacovich i wsp. 2008	<p>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>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> <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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Pacjent 1: Po kolejnych 6-ciu miesiącach na dłoniach i stopach zaobserwowano nowe, krostkowe zmiany łuszczycowe. Początkowo zwiększono dawkę infliksymabu do 5 mg/kg, a następnie do 7 mg/kg. Zmiany uległy pogorszeniu, a biopsja i badanie immunohistochemiczne potwierdziło łuszczycę idiopatyczną. Zaprzestano 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 podszwach stóp, charakterystyczne dla łuszczycy pospolitej i krostkowej. Dodatkowo, pogorszeniu uległy zmiany obserwowane już wcześniej na łokciach, nogach i plecach. Biopsja potwierdziła nawrót łuszczycy. Podawanie adalimumabu zakończono, pozostawiono tylko metotreksat w dawce 20 mg/tydzień. Zmiany na podszwach stóp zniknęły po 2 miesiącach.</p> <p>Pacjent 3: Po kolejnych 6-ciu miesiącach leczenia obserwowano pojawienie się bolesnych blaszek łuszczycowych na brzuchu i łokciach. Wysypka zaostrzyła się po zwiększeniu dawki infliksymabu do 7 mg/kg, a biopsja potwierdziła łuszczycę krostkową. Po zaprzestaniu podawania infliksymabu wysypka ustąpiła.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 4: W ciągu 6-ciu miesięcy terapii biologicznej na dłoniach i stopach pacjentki pojawiły się zmiany skórne. Zdiagnozowano łuszczycę 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 anti-TNF-α u chorej pojawiła się piekąca wysypka na nogach i tułowi, przypominająca łuszczycę krostkową. Wstrzymano terapię infliksymabem, podając prednizon do czasu zniknięcia wysypki (około 3 tygodnie). Biopsja zmian wskazała na zmiany łuszczycowe pęcherzowo-krostkowe, naciek komórek jednojądrzastych i eozynofilii, co spotykane jest czasem jako reakcja na leki. Około 4 miesiące po odstawieniu leczenia biologicznego wysypka zniknęła.</p>
WNIOSKI	<p>Terapia inhibitorami TNF-α (w tym infliksymabem) pozytywnie wpływa na redukcję zmian łuszczycowych, 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 łuszczycowych, czy indukcję apoptozy w naciekających komórkach dendrytycznych i innych komórkach jednojądrzastych. Opisane przypadki potwierdzają skuteczność terapii infliksymabem zarówno u łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów jak i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Równocześnie wskazują jednak, że u wybranych pacjentów terapia inhibitorami TNF-α może powodować niepożądane efekty w postaci łuszczycowych zmian (u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zmiany powstawały <i>de novo</i>, natomiast u osób z łuszczycowym 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 łuszczycowe obserwuje się u 3% pacjentów ze spondyloartropatiami i u 2,3-5% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Jeden z opisanych pacjentów ponownie powrócił do przerwanej na skutek działań niepożądanych leczenia infliksymabem z doskonałym skutkiem klinicznym. Mechanizm powstawania zmian łuszczycowych tłumaczy się nadprodukcją IFN-α, zaburzeniem równowagi innych cytokin, aktywacją limfocytów Th17 i tworzeniem autooprzeciwciał w trakcie terapii anti-TNF-α.</p>
[335] Asarch i wsp. 2009	<p>Opis przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 55-letni mężczyzna z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą (zajęte 5% powierzchni ciała), leczony infliksymabem. Dodatkowo, z powodu nadciśnienia tętniczego, 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 podskórnym w dawce 40 mg co dwa tygodnie.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 wnikaniem 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 częściową poprawę.</p>
WNIOSKI	<p>Opisane przypadki wskazują, że leczenie łuszczycy inhibitorami TNF-α (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-α 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-α i związana z nią aktywacją lokalnych limfocytów T i komórek dendrytycznych u niektórych pacjentów. Decyzja o zaprzestaniu terapii anti-TNF-α powinna być podejmowana dla każdego pacjenta indywidualnie, ponieważ zmiany skórne mogą w niektórych przypadkach ustąpić podczas terapii, lub po zmianie inhibitora.</p>
[336] Conklin i wsp. 2010 [ABSTRAKT]	<p>Opis przypadku. 17-letni chłopiec z chorobą Leśniowskiego-Crohna objęty terapią infliksymabem.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Brak danych.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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-α przerwano.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje, że u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna na skutek terapii anti-TNF- α mogą rozwinąć się zmiany łuszczycopodobne.
[337] Doyle i wsp. 2004 [ABSTRAKT]	<p>Opis przypadków. Trzech pacjentów objętych terapią inhibitorami TNF-α (brak danych dotyczących zastosowanego inhibitora, dawki leku – publikacja dostępna tylko w formie abstraktu).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Brak danych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Podczas terapii anti-TNF-α 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>
WNIOSKI	Opisy przypadków wskazują, że zmiany skóry głowy na skutek terapii anti-TNF- α 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- α .
[338] Iborra i wsp. 2011	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</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>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Po drugiej dawce infliksymabu zaobserwowano pojawienie się rumieniowatej, rozległej wysypki na podszewach 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>
WNIOSKI	Opis powyższego przypadku pokazuje, że rozwój łuszczycy nastąpił u jednego pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zastosowaniu dwóch różnych inhibitorów TNF- α . 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- α innym, zwłaszcza wówczas gdy pierwsza zastosowana terapia spowodowała działania niepożądane w postaci zmian łuszczycowych. 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- α wynosi dla wszystkich leczonych chorób 1,5-5%.
[339] Imafuku i wsp. 2012	<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 pośladowej lewej. Pacjentka rozpoczęła terapię biologiczną anti-TNF-α 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 ($0,56 \cdot 10^9/l$), 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 wzmożyły się, wobec tego zastosowano terapię wlewami infliksymabu.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje, że terapia zarówno adalimumabem jak i infliksymabem wpływała pozytywnie na redukcję objawów łuszczycy plackowatej i artropatii łuszczycowej. Zastosowanie inhibitorów TNF α powodowało jednak wystąpienie paradoksalnych działań niepożądanych w postaci pseudochłoniaków w miejscu wcześniejszych zmian łuszczycowych. Mechanizm powstania działań

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	niepożądanych to prawdopodobnie, w efekcie zablokowania TNF α , zaburzenie równowagi cytokin i nadprodukcja IFN- α przez plazmocytoidalne komórki dendrytyczne, u chorych genetycznie predysponowanych.
[340] Perman i wsp. 2011	<p>Opis przypadków pediatrycznych.</p> <p>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.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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.</p>
WNIOSKI	Opisane przypadki wskazują, że zmiany łuszczycowe obserwowane są także u dzieci poddawanych terapii przeciwciałami monoklonalnymi anti-TNF- α (adalimumab, infliksymab). U młodych pacjentów leczonych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i nieswoiste zapalenia jelit łuszczycy w efekcie leczenia inhibitorami TNF- α 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- α 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- α 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.
[341] Kase i wsp. 2014	<p>Opis przypadku. 40-letni mężczyzna z 30-letnią historią choroby – łuszczycy zwykłej, nieżonaty, poddany terapii infliksymabem (dawka nieokreślona).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>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. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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 lędźwiowego w płynie mózgowo-rdzeniowym zaobserwowano zwiększoną liczbę komórek 83/mm³, 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.</p>
WNIOSKI	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. 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.
[342] Brunasso i wsp. 2010	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Niewystarczająca odpowiedź na leczenie infliksymabem spowodowała konieczność wykonania całkowitej kolektomii. Powrócono do leczenia infliksymabem w opisanym powyżej schemacie.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 sinych obrzeżach. Biopsja zmian potwierdziła zgorzelinowe zapalenie skóry. Na skutek postępującego wzrostu guzków i owrzodzeń, na prośbę pacjentki leczenie infliksymabem przerwano.</p>
WNIOSKI	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- α . 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.
[343] Chan	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

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
i wsp. 2010	<p>równoczesnym stosowaniem pentoprazolu.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	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-α podczas stosowania konieczna jest ostrożność związana z możliwością uszkodzenia wzroku.
[344] Garcia Aparicio i wsp. 2007	<p>Opis przypadku. 48-letni mężczyzna z 20-letnią historią choroby - zeszywniającego 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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</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>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 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). 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.</p>
WNIOSKI	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.
[345] Abreu i wsp. 2013	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przypadek 1.</p> <p>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 otepienie i ból głowy. Stwierdzono ropne zapalenie opon mózgowych. Leczenie infliksymabem nie zostało przywrócone.</p> <p>Przypadek 2.</p> <p>Przypadek 69-letniego mężczyzny. Ponad 2 tygodnie po drugiej infuzji infliksymabu mężczyzna trafił do szpitala z otepieniem 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>. Terapię infliksymabem nie przywrócono.</p>
WNIOSKI	Terapia infliksymabem może prowadzić do zakażeń.
[346] Criscuoli i wsp. 2009	<p>Opis przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Opis przypadków 3 pacjentów, u których w wyniku leczenia infliksymabem, poza remisją choroby, nastąpiła również remisja cytomegalowirusa.</p>
WNIOSKI	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[347] Duca i wsp. 2013	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Opis przypadku 68-letniego mężczyzny, u którego po niepowodzeniu innych terapii wprowadzono leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg. Po dwóch latach leczenia u pacjenta nie wystąpiły żadne działania niepożądane.
WNIOSKI	-
[348] Eshuis i wsp. 2010	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 łazience z ranami kłutymi brzucha i szyi. Leczenie infliksymabem wstrzymano.
WNIOSKI	Leczenie infliksymabem może prowadzić do zaburzeń psychicznych.
[349] Estrada i wsp. 2009	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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> .
WNIOSKI	W wyniku terapii infliksymabem może dojść do zakażenia.
[350] Gamarra i wsp. 2006	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Przypadek 1. 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 skórną i krwiomoczem. Objawy trwały kilka dni, ale po antybiotykach zaczęły powoli zanikać. Przypadek 2. 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.
WNIOSKI	W wyniku terapii infliksymabem może dojść do zakażenia.
[351] Grosen i wsp. 2013	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA. Opis przypadku 26-letniej kobiety w ciąży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonej 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.
WNIOSKI	Infliksymab może powodować zakażenia i poród przedwczesny u kobiet w ciąży.
[352] Giuiddir i wsp. 2014	Opis przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[ABSTRAKT]	Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA
WNIOSKI	Opis przypadków 4 kobiet, które podczas ciąży przyjmowały infliksymab. Dzieci urodziły się z ciężką neutropenią, która następnie przekształciła się w zakażenie skóry. Stosowanie infliksymabu u kobiet w ciąży może wywołać wystąpienie neutropenii u noworodków.
[353] Hejazi i wsp. 2008	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA
WNIOSKI	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 przewodzenia. Miesiąc później, po zastosowaniu terapii metyloprednizolonem, pacjent odzyskał ostrość wzroku w lewym oku. Stosowanie infliksymabu może przyczynić się do pogorszenia wzroku.
[354] Heraganhally i wsp. 2009	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA
WNIOSKI	Opis przypadku 76-letni mężczyzna, u którego po pierwszej infuzji infliksymabu rozwinęła się ciężka duszność z hipoksemią i niewydolnością oddechową. Leczenie antybiotykami nie skutkowało. Zdiagnozowano śródmiąższowe zapalenie płuc z zwłóknieniem. Stosowanie infliksymabu może powodować zapalenie płuc.
[355] Horai i wsp. 2013	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA
WNIOSKI	Opis przypadku 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 Takayasu, tydzień po rozpoczęciu stosowania perdnisolonu poziom CRP znacznie spadł. Stosowanie infliksymabu może spowodować choroby układu krążenia.
[356] Ismail i wsp. 2011	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA
WNIOSKI	Opis przypadku 51-letni mężczyzna, u którego po 6 tygodniach leczenia infliksymabem wystąpiły odbarwienia skórne obejmujące czoło, policzki i brodę. Zdiagnozowano bielactwo i terapię infliksymabem przerwano. Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do bielactwa.
[357] Kedrin i wsp. 2014	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA
WNIOSKI	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> . Stosowanie infliksymabu może prowadzić do zakażenia.
[358] Kinnunen i wsp. 2012	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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.</p>
WNIOSKI	Leczenie infliksymabem może doprowadzić do uszkodzenia wątroby.
[359] Kosmidou i wsp. 2009	<p>Opis przypadku</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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 rozpowszechnione małe grudki na twarzy i szyi. Po czwartej infuzji infliksymabu objawy zaostrzyły się. Stwierdzono wystąpienie trądziku różowatego. Leczenia nie przerwano.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może skutkować wystąpieniem trądziku różowatego.
[360] Law i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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.</p>
WNIOSKI	Leczenie infliksymabem może doprowadzić do wrzodów odbytnicy.
[361] MacInnenan i wsp. 2011	Brak abstraktu i pełnego tekstu.
[362] Mattox i wsp. 2013 [ABSTRAKT]	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Opis przypadku mężczyzny, u którego przez długotrwałe stosowanie infliksymabu (26 miesięcy) wystąpiło bielactwo. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
WNIOSKI	Długotrwałe stosowanie infliksymabu może doprowadzić do wystąpienia bielactwa.
[361] McCann i wsp. 2013	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może powodować wystąpienie zakażeń.
[364] Rowe i wsp. 2013	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przypadek 1.</p> <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</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	pacjentki szybko uległ pogorszeniu i nastąpiła silna niewydolność wątroby, co doprowadziło do przeszczepu. Przypadek 2. 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do uszkodzenia wątroby.
[365] Sciaudone i wsp. 2011	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do infekcji.
[366] Sen i wsp. 2012 [ABSTRAKT]	Opis przypadku SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Opis przypadku, w którym infliksymab spowodował śródmiąższowe zapalenie płuc. Zaprzerwanie stosowania infliksymabu spowodowało całkowite ustąpienie objawów.
WNIOSKI	-
[367] Stein i wsp. 2013	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do infekcji.
[368] Tissot i wsp. 2006	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może powodować poważne działania niepożądane.
[369] Van i wsp. 2010	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Infliksymab może przyczynić się do wystąpienia nowotworów.
[370] Veerappan i wsp. 2008	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić negatywny wpływ działania infliksymabu.
[371] Veerappan i wsp. 2009	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może powodować zapalenie pęcherzyków płucnych.
[372] Wong i wsp. 2011	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może spowodować wystąpienie zapalenia najądrzy.
[373] Yadav i wsp. 2013	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 40-letni mężczyzna, u którego po 4 latach terapii infliksymabem wykryto szpiczaka.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może powodować wystąpienie nowotworu.
[374] Yeung i wsp. 2014	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 42-letni mężczyzna z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pierwszy raz stosował infliksymab bez działań niepożądanych. Z powodu braku remisji infliksymab wycofano i przeprowadzono kolektomię. 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 u obrzebie jelita krętego. Terapię infliksymabem przerwano.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych.
[375] Sriram i wsp. 2004	Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Opisana razem z profilem bezpieczeństwa. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.
WNIOSKI	Infliksymab jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów.
[376] Ierardi	Opis przypadku.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
i wsp. 2006	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może doprowadzić do niewydolności wątroby.
[377] Zeitz i wsp. 2010	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może powodować wystąpienie infekcji bakteryjnych.
Badania otwarte	
[378] Bruyn i wsp. 2014 [ABSTRAKT]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie stwierdzono żadnych istotnych statycznie różnic w odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciwko grypie u pacjentów stosujących infliksymab w porównaniu do pacjentów nie stosujących leczenia biologicznego.</p>
WNIOSKI	-
Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.[379] Kohn i wsp. 2002	<p>Do badania włączono 13 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy przyjmowali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 77% pacjentów.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Infliksymab był bardzo dobrze tolerowany. Tylko u jednego pacjenta wystąpiła wysypka podczas wlewu.</p>
WNIOSKI	Infliksymab jest bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów.

Tabela 42. Charakterystyka badań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną	
[380] Garcia-Doval i wsp. 2012	Opracowanie wtórne prezentuje dane na temat występowania poważnych działań niepożądanych podczas leczenia tarczycy 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.
WNIOSKI	Brak wystarczających wyników, by stwierdzić częstość występowania działań niepożądanych.
[381] Weber	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie działań niepożądanych w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego. Jedno z badań wykazało częstsze występowanie przeciwciał

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
2004	przeciwwądrowych 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.
WNIOSKI	Leczenie infliksymabem wiąże się z możliwością wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
[383] Winthrop i wsp. 2005	Opracowanie wtórne prezentuje dane dotyczące wystąpienia związku pomiędzy leczeniem inhibitorami TNF-α a gruźlicą. W bazie <i>MedWatch</i> zostało opisanych 70 przypadków gruźlicy spowodowanych leczeniem infliksymabem. Około połowa tych przypadków charakteryzuje się gruźlicą pozapłucną, 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.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia gruźlicy.
[384] Grinblat i wsp. 2008	Opracowanie wtórne prezentuje opis dwóch przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wpływu terapii biologicznej na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów oraz chorobę Crohna. Opis przypadków. 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. Przegląd. Przegląd stanowi 50 opisów przypadków, w których leczenie biologiczne spowodowało wystąpienie zmian łuszczycowych u pacjentów. Najwięcej przypadków dotyczyło wystąpienia łuszczycki plackowatej (29 pacjentów), a następnie łuszczycki krostkowej (26 pacjentów). U kilku pacjentów zaobserwowano więcej niż jeden rodzaj łuszczycki. 66% przypadków stanowiły osoby leczone infliksymabem. U wszystkich pacjentów zmiany zniknęły po przerwaniu terapii.
WNIOSKI	Zmiany łuszczycowe są częstym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania terapii inhibitorami TNF-α.
[385] Roux i wsp. 2007	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.
WNIOSKI	Infliksymab może powodować reakcje alergiczne.
[386] Collamer i wsp. 2008	Opracowanie wtórne przedstawia wyniki dotyczące wpływu terapii blokerami TNF-α 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-α, wystąpiła łuszczyca krostkowa, a u 49% pacjentów łuszczyca plackowata zlokalizowana w nietypowych obszarach ciała (okolice pachwin bądź narządów rozrodczych).
WNIOSKI	Zastosowanie leczenia inhibitorami TNF-α w innych jednostkach chorobowych może spowodować wystąpienie łuszczycki.
[387] Brunasso i wsp. 2011	Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące wpływu leczenia za pomocą inhibitorów TNF-α (infliksymab, etanercept oraz adalimumab) na choroby takie jak: łuszczyca, 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 łuszczyką i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów, tylko jedna osoba leczona była infliksymabem. Wiremii wirusa WZWC i poziom transaminaz były stabilne. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów terapia infliksymabem stosowana była u 24 osób. Podwyższony poziom wirerii 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 wirerii wirusa WZWC, a 3 pacjentów zmarło (1 z powodu rozsianej aspergilozy, 2 z powodu ciężkiego zapalenia naczyń).
WNIOSKI	Leczenie infliksymabem w warunkach zakażenia wirusem WZWC było dość dobrze tolerowane przez pacjentów, jednak może ono powodować podwyższenie poziomu wirerii WZWC oraz poziomu

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	transaminaz.
[388] Dendai i wsp. 2012	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) łuszczycą, 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 łuszczycą plackowata (u 40,58% badanych), następnie łuszczycą typu pęcherzykowego (u 8,70%). Po włączeniu dodatkowego leczenia kortykosteroidami lub zawieszeniu terapii infliksymabem u 86,66% badanych nastąpiła całkowita remisja łuszczycy.
WNIOSKI	Zmiany łuszczycowe są częstym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania terapii infliksymabem.
[389] Dendai i wsp. 2013	Opracowanie wtórne przedstawia wpływ leczenia inhibitorami TNF- α na zapalne choroby jelit. Do przeglądu zakwalifikowano 47 badań (222 pacjentów). U 78,38% pacjentów zdiagnozowano chorobę Crohna. Po leczeniu inhibitorami TNF- α u pacjentów wystąpiły zmiany łuszczycowe. U 69,37% chorych zmiany łuszczycowe spowodowała terapia infliksymabem. Remisja choroby przez leczenie zachowawcze (w przypadku gdy terapii lekami biologicznymi nie przerwano) nastąpiła u 63,96% pacjentów.
WNIOSKI	Łuszczycą jest częstym działaniem niepożądanym wywołanym w skutek leczenia biologicznego. Można jej jednak zapobiec poprzez równoczesne stosowanie leczenia zapobiegawczego.
[390] Garcés i wsp. 2013	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.
WNIOSKI	Występowanie przeciwciał anty-lekowych zmniejsza skuteczność leczenia, jednak równoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny powoduje zmniejszenie występowania tych przeciwciał.
[391] Maneiro i wsp. 2013	Opracowanie wtórne przedstawia dane na temat wpływu występowania przeciwciał przeciwko czynnikom biologicznym (osoby seropozytywne) 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- α .
WNIOSKI	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- α .
[392] Dao i wsp. 2012 [ABSTRAKT]	Przegląd systematyczny opracowany w celu oceny wpływu leków biologicznych (adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu) na częstość występowania infekcji (np. przeziębienia, grypy, zakażenia dróg moczowych).
WNIOSKI	Opracowanie dostępne było jedynie w postaci abstraktu dlatego wyciągnięcie wniosków było niemożliwe ze względu na ograniczoną ilość informacji.
[393] Singh i wsp. 2011	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).
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu wiąże się z częstym występowaniem działań niepożądanych. Terapia infliksymabem jest przerywana częściej niż inne leczenie biologiczne.
[394] Kilic i wsp. 2013	Opracowanie wtórne prezentuje dane na temat występowania działań niepożądanych u 53 osób z chorobami reumatycznymi, które były leczone inhibitorami TNF- α . Średni czas wystąpienia działań niepożądanych (od rozpoczęcia leczenia) wynosił 8,8 \pm 9,2 miesięcy. 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 łuszczycowe, 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)
WNIOSKI	Pacjenci, u których stosowana jest terapia inhibitorami TNF- α , narażeni są na częste występowanie działań niepożądanych, przede wszystkim na infekcje, gruźlicę czy zmiany łuszczykowe skóry.
[395] Toussi i wsp. 2013	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- α . 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.
WNIOSKI	Najczęściej występującymi zakażeniami spowodowanymi stosowaniem terapii inhibitorami TNF- α były zakażenia o lekkim przebiegu.
[396] Birnbaum i wsp. 2014	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis trzech przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczące wpływu terapii infliksymabem na reumatoidalne zapalenie stawów.</p> <p>Opis przypadków.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Przegląd. Przegląd obejmuje 88 pacjentów, u których w skutek terapii inhibitorami TNF-α 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).</p>
WNIOSKI	Leczenie za pomocą inhibitorów TNF- α może doprowadzić do wystąpienia neuropatii. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leczenia.
[397] Cantini i wsp. 2014	Opracowanie wtórne prezentuje wyniki dotyczące wpływu terapii inhibitorami TNF- α na przebieg: zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczyki oraz łuszczykowego 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- α . 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.
WNIOSKI	Leczenie za pomocą inhibitorów TNF- α chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B może prowadzić do reaktywacji wirusa.
[398] Emi i wsp. 2010	Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące występowania przeciwciał anti-infliksymab w następstwie terapii biologicznej stosowanej w leczeniu różnych chorób. Wyniki wskazują na to, iż u 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.
WNIOSKI	Stosowanie inhibitorów TNF- α 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.
[399] Patel i wsp. 2009	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie związku pomiędzy stosowaniem leczenia biologicznego, a ryzykiem wystąpienia nowotworu. Badania wykazały, że inhibitory TNF- α 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.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Autorzy zaznaczają, iż wpływ stosowania inhibitorów TNF- α na wystąpienie nowotworów do tej pory jest słabo zbadany i niepewny.
[400] Fiorino i wsp. 2009	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.
WNIOSKI	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.
[401] Beyer i wsp. 2009	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.
WNIOSKI	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.
[402] Domm i wsp. 2008	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.
WNIOSKI	W niektórych przypadkach leczenie inhibitorami TNF może przyczynić się do pogorszenia stanu zdrowia pacjentów, u których stwierdzono wcześniej przewlekłe infekcje wirusowe. Zaleca się, aby pacjenci, u których planowane jest zastosowanie terapii anti-TNF przechodzili badania na obecność infekcji wirusowych przed rozpoczęciem leczenia.
[403] Pfohler i Ugurel 2008	W publikacji zebrano dane na temat występowania niepożądanych reakcji skórnych u pacjentów leczonych celowanymi terapiami molekularnymi we wskazaniach takich jak łuszczycyca (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.
WNIOSKI	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.
[404] Thielen i wsp. 2005	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, tocień rumieniowaty, łuszczycyca krostkowa, łuszczycyca 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.
WNIOSKI	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.
[405] Behnam	W publikacji opisano dostępne badania dotyczące wpływu stosowania terapii antagonistami TNF (infliksymab oraz etanercept) u osób z zastoinową niewydolnością serca (ang. congestive heart failure,

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
i wsp. 2005	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.
WNIOSKI	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 (łuszczyca).
[406] Bratcher i Korelitz 2006	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.
WNIOSKI	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 niektórych osób może powodować groźne dla zdrowia i życia powikłania.
[407] Callen, 2007	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 przeciwjądrowych oraz choroby skórne.
WNIOSKI	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.
[408] Wallis, 2007	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.
WNIOSKI	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 utajonej gruźlicy niż etanercept.
[409] Bissonnette i wsp. 2009 [ABSTRAKT]	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.
WNIOSKI	Publikacja porównuje działania niepożądane związane z tradycyjnymi terapiami przeciwłuszczycowymi oraz z terapiami nowymi lekami biologicznymi, jednak z uwagi na brak dostępu do pełnej wersji artykułu, wnioski autorów nie są znane.
[410] Dommasch i Gelfand, 2009	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.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	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.
[411] Borrás-Blasco i wsp. 2009 [ABSTRAKT]	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 łuszczycyca lub zaostrzenie istniejących zmian łuszczycowych. 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 niepożądanych związanych z terapiami lekami biologicznymi.
WNIOSKI	U pacjentów stosujących terapię 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.
[412] Fotiadou i wsp. 2011	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 mężczyźni, 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.
WNIOSKI	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.
[413] Montesu i wsp. 2011 [ABSTRAKT]	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).
WNIOSKI	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.
[414] Nozaki i wsp. 2011	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). Terapię antagonistami TNF przerwano u 8 pacjentów, poprawę kliniczną odnotowano dla 3 spośród nich.
WNIOSKI	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.
[415] Cullen i wsp. 2011	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- α (infliksymab N=118, adalimumab N=26, certolizumab pegol) u których, wskutek leczenia zdiagnozowano łuszczycę lub wysypkę, o cechach podobnych do łuszczycy. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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- α na inny, a u 14 z nich konieczne było odstawienie leku. U pozostałych 9 pacjentów, mimo zmian skórnych, leczenie drugim z kolei lekiem anti-TNF- α było kontynuowane, ze względu na objawy schorzeń zapalnych jelit. U 64 pacjentów (43%) przerwano terapię inhibitorami TNF- α z powodu wystąpienia zmian skórnych.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	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.
[416] Fok i wsp. 2012	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	Występowanie sarkoidozy w terapii anti-TNF-α jest zjawiskiem rzadkim i niewyjaśnionym. Decyzja o kontynuacji leczenia inhibitorami TNF-α powinna zostać podjęta w zależności od innych, dostępnych metod leczenia nieswoistego zapalenia jelit, prowadzących do osiągnięcia remisji choroby.
[417] Cleynen i wsp. 2012 [ABSTRAKT]	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów TNF-α, o charakterze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmian łuszczycowych u osób leczonych na łuszczycę, - bóli stawów i zapalenia stawów u osób leczonych z powodu chorób reumatologicznych, - zapalenia u osób leczonych na choroby zapalne jelit.
[418] Joyau i wsp. 2012	<p>Badanie dotyczyło przeszukania bazy <i>French Pharmacovigilance database</i> oraz dostępnej literatury dotyczącej pacjentów leczonych lekami biologicznymi anti-TNF-α, u których wystąpiły objawy łuszczycy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <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-α, 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><u>Dane literaturowe</u>: 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-α, 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>
WNIOSKI	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-α są zmianami <i>de novo</i> . Należy rozważyć, czy konieczne jest kontynuowanie terapii.
[419] Ladizinski i wsp. 2013 [ABSTRAKT]	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.
[420] Mocci i wsp. 2013	<p>Przegląd danych dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF-α w leczeniu chorób zapalnych jelit.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <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. <u>Bakteryjne infekcje skórne</u>: 0,1–7% pacjentów stosujących leki anti-TNF-α. <u>Wirus półpaśca</u>: 1–5% pacjentów stosujących leki anti-TNF-α. <u>Łuszczycza</u>: U 15% pacjentów leczonych na reumatoidalne zapalenie stawów za pomocą anti-TNF-α nastąpił rozwój łuszczycy (częściej u kobiet). <u>Zespół toczniopodobny wywołany antagonistami TNF-α (ang. Alpha Antagonist-Induced Lupus-Like Syndrome, TAILS)</u>: U 2/3 pacjentów leczonych anti-TNF-α wykryto przeciwciała przeciwjądrowe,</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>przeciwciała anti-dsDNA wykryto u 70–90% leczonych (20% infliksymab). <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>
WNIOSKI	<p>Wskutek stosowania inhibitorów TNF-α 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-α. W cięższych przypadkach konieczne jest odstawienie leku.</p>
<p>[421] 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-α: adalimumab, etanercept lub infliksymab. Celem opracowania było oszacowanie ryzyka wystąpienia infekcji u osób stosujących powyższe leki. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie stwierdzono istotnego związku między stosowaniem inhibitorów TNF-α, a zwiększeniem ryzyka ogólnego zakażenia i poważnych infekcji.</p>
WNIOSKI	<p>Ze względu na ograniczenia przeglądu, konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych badań na większej populacji z odpowiednią grupą kontrolną.</p>
<p>[422] Dogra i wsp. 2013</p>	<p>Przegląd przedstawia zestawienie działań niepożądanych wywołanych przez leki biologiczne blokujące TNF-α. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <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 wlewów mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na wlew w przyszłości. <u>Reakcja w miejscu iniekcji</u>: U 62,6% pacjentów stosujących etanercept. <u>Infekcje prątkami gruźlicy</u>: 42/100 pacjentów leczonych anti-TNF-α. Największe ryzyko dotyczy pacjentów stosujących infliksymab (1,5/1000 pacjentolat) i adalimumab (0,9/1000 pacjentolat). <u>Infekcje oportunistyczne</u>: najbardziej narażeni są pacjenci stosujący infliksymab i adalimumab w porównaniu z etanerceptem (na podstawie badań nad reumatoidalnym zapaleniem stawów) <u>Zdarzenia neurologiczne</u>: Zarejestrowane w 17 przypadkach u pacjentów stosujących etanercept i w 2 przypadkach u pacjentów stosujących infliksymab. <u>Zespół toczeniopodobny</u>: Poziom wykrytych przeciwciał przeciwjądrowych zwiększył się z 29% do 53% podczas stosowania anti-TNF-α; 14% leczonych infliksymabem wykazało obecność przeciwciał anti-dsDNA. W 94% przypadków objawy ustępują po odstawieniu leku. <u>Łuszczycyca</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. <u>Zaburzenia czynności wątroby</u>: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wywołanych infliksymabem, bez jakichkolwiek objawów wystąpiło u 8% pacjentów leczonych z powodu łuszczycy. <u>Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C</u>: Na 110 pacjentów leczonych etanerceptem, wykryto 6 przypadków podejrzenia infekcji. <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 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. <u>Trombocytopenia</u>: 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. <u>Neutropenia</u>: Na 111 przypadków neutropenii spowodowanej przez leki anti-TNF-α, 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. <u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</u>: Większość przypadków stanowili pacjenci z chorobami zapalnymi jelit i reumatoidalnym zapaleniem stawów (12% każdy), natomiast łuszczycyca i łuszczycowe zapalenie stawów stanowiły 5,5% przypadków. <u>Działanie teratogenne</u>: 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>
WNIOSKI	<p>Występowanie działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu dotyczy najczęściej reakcji na wlew, infekcji prątkami gruźlicy, infekcji oportunistycznych, wtórnego pojawienia się łuszczycy, trombocytopenii.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[423] De Simone i wsp. 2013 [ABSTRAKT]	Temat publikacji obejmuje odpowiedź immunologiczną, wywołaną przez czynniki anti-TNF- α (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- α lub zmiana na inny, a także wybór leku o innym mechanizmie działania.
[424] Hsu i wsp. 2013	<p>Ocena ryzyka wystąpienia przeciwciał antylekowych u pacjentów otrzymujących etanercept, infliksymab, adalimumab lub ustekinumab w leczeniu łuszczycy.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	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.
[425] Hugh i wsp. 2014	<p>Przegląd literatury dotyczył określenia wpływu różnych rodzajów terapii stosowanych w łuszczycy na działanie układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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-α 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-α wykazano wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości. U pacjentów leczonych inhibitorami TNF-α na łuszczycowe zapalenie stawów wykazano spadek ryzyka wystąpienia miażdżycy naczyń. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycowym zapaleniem stawów wykazano wpływ anti-TNF-α na zmniejszenie sztywności tętnic po 3 miesiącach leczenia. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych inhibitorami TNF-α wykazano niższą częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Spośród 8845 pacjentów 1673 otrzymywało inhibitory TNF-α 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-α=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>
WNIOSKI	Przytoczone wyniki sugerują ogólne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów chorych na łuszczycę i stosujących leki przeciwko TNF- α . 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.
[426] Pompili i wsp. 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Przegląd literatury medycznej dotyczył łącznie 216 pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C, którzy stosowali jeden lub więcej leków anti-TNF-α (mediana czasu obserwacji: 1,2 lat). Zaobserwowano 3 przypadki wycofania leku z powodu podejrzenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p>
WNIOSKI	Leczenie inhibitorami TNF- α 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- α , 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- α , zalecane jest monitorowanie czynności

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	wątroby co trzy miesiące.
[427] Da Silva i wsp. 2014	<p>Artykuł podaje pierwszy przypadek wystąpienia zapalenia nerwu wzrokowego w Brazylii związanego ze stosowaniem leków immunobiologicznych.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	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).
[428] Saougou i wsp. 2010	<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 anty-TNF-α z jednocześnie rozpoznaną chorobą nerek.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</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>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>Przeгляд literatury:</u> 36 pacjentów stosujących leki przeciwko TNF-α (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>
WNIOSKI	Przedstawione w opracowaniu wyniki sugerują, że leczenie infliksymabem u pacjentów dializowanych może być bezpieczne. Konieczne jest jednak przeprowadzenie badań na większej grupie pacjentów.
[429] Poulin i wsp. 2010 [ABSTRAKT]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	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.
[430] Kelesidis i wsp. 2010	<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>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Opis przypadku</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 wlewach infliksymabu zdiagnozowano u niej infekcyjne zapalenie wsierdzia i zakażenie bakterią <i>Listeria monocytogenes</i>.</p> <p>Przeгляд bazy danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>)</p> <p>Przeгляд 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</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>powodu zapalenia opon mózgowych i 1 z powodu posocznicy.</p> <p style="text-align: center;">Przegląd</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 w 6 (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>
WNIOSKI	<p>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 znanymi w bazie danych FDA. Wydaje się, że nie występuje korelacja pomiędzy liczbą wlewów infliksymabu, a częstością występowania zakażeń.</p>
[431] Mancini i wsp. 2010	<p>Opracowanie wtórne przedstawia opis przypadku oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia hepatotoksyczności wywołanej infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p style="text-align: center;">Opis przypadku.</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> <p style="text-align: center;">Przegląd.</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). Hepatotoksyczność ustalano na podstawie poziomu: aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), bilirubiny i fosfatazy we krwi oraz wyniku biopsji wątroby (u 11/17 pacjentów).</p>
WNIOSKI	<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>
[432] Tampoia i wsp. 2009	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	<p>Obecność przeciwciał anti-NuMA-2 w surowicy krwi pacjenta wydaje się nie mieć wpływu na bezpieczeństwo terapii anti-TNF-α. Podczas leczenia infliksymabem miano anti-NuMA-2 pozostało bez zmian, jak również nie pojawiły się inne działania niepożądane.</p>
[433] Puig i wsp. 2010	<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;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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. Pomieży 1, a 2 wlewem 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>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<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 leczone 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>
WNIOSKI	<p style="text-align: center;">Stosowanie infliksymabu podczas ciąży wydaje się być bezpieczne, zarówno dla zdrowia matki jak i płodu.</p>
<p>[434] De Leonardis i wsp. 2009</p>	<p style="text-align: center;">Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadku oraz przegląd systematyczny dotyczący zachorowania na leiszmaniozę trzewną u osób stosujących infliksymab.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p style="text-align: center;">Opis przypadku</p> <p>63-letni mężczyzna z 16-letnią historią łuszczycowego zapalenie 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 leiszmaniozy. Po 3 tygodniach stwierdzono ustąpienie choroby.</p> <p style="text-align: center;">Przegląd literatury</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-α. 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>
WNIOSKI	<p style="text-align: center;">Stosowanie inhibitorów TNF-α 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>
<p>[435] Steels i wsp. 2009</p>	<p style="text-align: center;">Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadku oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia trądziku pod wpływem stosowania infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p style="text-align: center;">Opis przypadku</p> <p>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</p> <p style="text-align: center;">Przegląd stanowi 3 opisy przypadków wystąpienia trądziku po zastosowaniu infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1.</p> <p style="text-align: center;">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.</p> <p style="text-align: center;">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.</p> <p style="text-align: center;">40-letnia kobieta leczona na chorobę Leśniowskiego–Crohna od roku, objawy trądziku wystąpiły po kilku tygodniach leczenia infliksymabem.</p>
WNIOSKI	<p style="text-align: center;">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>
<p>[436] Goiriz i wsp. 2007</p>	<p style="text-align: center;">Opracowanie wtórne prezentuje opis 8 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy lub zmiany typu istniejącej już łuszczycy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-α.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;">Opis przypadków</p> <p>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</p> <p>Przegląd stanowi 14 opisów przypadków. Spośród nich, 9 dotyczyło stosowania infliksymabu (reumatoidalne zapalenie stawów – 2 przypadki, wrzodziejące zapalenie jelita grubego – 1 przypadek, spondyloartropatie – 3 przypadki, zeszywniające zapalenie kręgosłupa – 1 przypadek, choroba Adamantiadesa-Behçeta – 2 przypadki). Zakres czasowy pojawienia się zmian łuszczycowych wynosił 3–9,5 miesiąca. Łuszczycę krostkową pojawiła się w 4 przypadkach, łuszczycę plackowatą w 3 przypadkach, łuszczycę plackowatą połączoną z łuszczycą 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: łuszczycę plackowatą połączoną z łuszczycą krostkową (N=2), łuszczycę krostkową (N=1), łuszczycę plackowatą połączoną z łuszczycą grudkową (N=1) lub łuszczycę grudkową (N=1).</p>
WNIOSKI	Większość zgłoszonych przypadków dotyczyła pojawienia się łuszczycy krostkowej z lub bez towarzyszącej jej łuszczycy plackowatej. Inhibitory TNF-α mogą wpływać na zmianę równowagi pomiędzy różnymi cytokinami w krwi, powodując pojawienie się objawów łuszczycy lub zmianę jej rodzaju u pacjentów już leczonych na łuszczycę.
[437] Wollina i wsp. 2008	<p>W ramach opracowania wtórnego przedstawiono opis 6 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący pojawienia się zmian skórnych pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-α.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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-α, 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), łuszczycę (N=10), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=8), zespół SAPHO (N=3), łuszczycowe zapalenie stawów (N=2), inne (N=15). Najczęściej pojawiającym się działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leków przeciwko TNF-α była: łuszczycę (N=73), łuszczycę krostkową dłoni i stóp (N=37) oraz łuszczycę paznokci (N=6). U 25 pacjentów występowała już wcześniej łuszczycę (brak danych na temat 7 pacjentów), a występowanie choroby w rodzinie stwierdzono u 8 pacjentów (brak danych dotyczących 46 pacjentów). Pierwszy wysyp łuszczycy polekowej rozpoznano u 74 chorych, natomiast zaostrzenie lub nasilenie wcześniej istniejącej łuszczycy odnotowano u 25 pacjentów. Infliksymab stosowało 63 pacjentów, etanercept – 37 i adalimumab – 26 pacjentów. Kilku pacjentów leczono za pomocą więcej niż jednego inhibitora TNF-α. Średni czas do pojawienia się zmian skórnych dla wszystkich badanych inhibitorów TNF-α wynosił 9,5 miesiąca.</p>
WNIOSKI	Jednym z działań niepożądanych wywołanych przez inhibitory TNF-α może być pojawienie się różnych rodzajów zmian skórnych, do których zalicza się: wysyp zmian łuszczycowych (zarówno alergicznych jak i niealergicznych), zaostrzenie istniejącej już łuszczycy z lub bez zmiany jej morfologii, indukcja łuszczycy u pacjentów, którzy nie wykazywali wcześniej symptomów choroby. Wyniki te potwierdzają prawdopodobieństwo istnienia różnych szlaków indukcji łuszczycy polekowej.
[438] Collamer i wsp. 2010	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy pod wpływem leczenia anty-TNF-α.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przegląd stanowi 104 opisy przypadków; 9 pacjentów leczono z powodu łuszczycy, 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. Infliksymab stosowano u 53% chorych, etanercept u 29%, adalimumab u 18%. Nowe przypadki łuszczycy po stosowaniu inhibitorów TNF-α zdiagnozowano u 87% badanych, a u 13% zaobserwowano zaostrzenie choroby (pacjenci z łuszczycowym i reumatoidalnym zapaleniem stawów). Łuszczycę plackowatą, jako działanie niepożądane stanowiła 49% wszystkich przypadków (łuszczycę grudkową – 15%, łuszczycę krostkową – 52%).</p>
WNIOSKI	Wystąpienie łuszczycy, jak również zaostrzenie już obecnego schorzenia, może pojawić się pod wpływem stosowania infliksymabu oraz innych leków przeciwko TNF-α. Częstość występowania tych objawów może wiązać się z predyspozycjami genetycznymi pacjentów. Więcej przypadków wystąpienia łuszczycy polekowej obserwowano u kobiet.
[439] Collamer i wsp. 2008	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy pod wpływem leczenia anty-TNF-α.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>wynosiła 45 lat, 65% badanych stanowiły kobiety; 59% było leczonych infliksymabem, 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 łuszczycy. Nie stwierdzono występowania żadnych statystycznie istotnych czynników predysponujących do rozwoju nowych przypadków łuszczycy. U 66% pacjentów możliwa była kontynuacja leczenia antagonistami TNF-α.</p>
WNIOSKI	<p>Występowanie łuszczycy u chorych leczonych antagonistami TNF-α 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.</p>
[440] Ko i wsp. 2009	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy pod wpływem leczenia anti-TNF-α.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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-α, to: reumatoidalne zapalenie stawów (50,4%), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (16,1%), choroba Leśniowskiego-Crohna (13%), łuszczyca (6,9%). Najczęściej pojawiającym się zdarzeniem niepożądanym była łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (40,5% przypadków) oraz łuszczyca plackowata (33,1%). Najczęściej stosowaną metodą leczenia tych zmian było zastosowanie miejscowo kortykosteroidów (poprawa u 26,8% pacjentów). Zmiana na inny lek przeciwko TNF-α prowadziła do poprawy objawów w 15,4% przypadkach, a najskuteczniejsze było zaprzestanie leczenia przeciwko TNF-α (poprawa u 64,3% chorych).</p>
WNIOSKI	<p>Stosowanie terapii przeciwko TNF-α może prowadzić do wystąpienia łuszczycy. Ponieważ zmiana na inny inhibitor TNF-α nie okazała się skuteczna w ustąpieniu objawów łuszczycy, możliwe jest, że za ten efekt odpowiedzialna jest cała klasa czynników anty TNF-α.</p>
[441] Massara i wsp. 2010	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis 2 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia sarkoidozy pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-α.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Opis przypadków</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>Przegląd. Przegląd stanowi 13 opisów przypadków pacjentów chorych na sarkoidozę wywołaną stosowaniem inhibitorów TNF-α (10 kobiet i 3 mężczyzn). Pacjenci przyjmowali terapię anti-TNF-α najczęściej z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (N=6). Infliksymab stosowano w 5 przypadkach, a etanercept w 8 przypadkach.</p>
WNIOSKI	<p>Terapia przeciwko TNF-α może prowadzić do zachorowania na sarkoidozę, przy czym większość przypadków dotyczyła kobiet.</p>
[442] Dhaille i wsp. 2010	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis dwóch przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący zachorowania na sarkoidozę pod wpływem stosowania terapii przeciwko TNF-α.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Opis przypadków. Przypadek 1. 47-letni mężczyzna chory na łuszcycę 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>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<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>Przegląd. 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>
WNIOSKI	Terapia przeciwko TNF-α może prowadzić do sarkoidozy skórnej lub sarkoido-podobnych zmian trzewnych.
[443] Javot i wsp. 2011 [ABSTRAKT]	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadków wystąpienia sarkoidozy pod wpływem czynników anti-TNF-α, zebranych w bazie danych <i>French Pharmacovigilance system database</i> i w literaturze (przegląd systematyczny).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	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 przeciwciało monoklonalne).
[444] Mahil i wsp. 2013	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-α.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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: łuszczycyca (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>
WNIOSKI	Stwierdzono ryzyko występowania demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF-α. Najwięcej przypadków dotyczyło kobiet i było związane ze stosowaniem etanerceptu.
[445] Cathcart i wsp. 2012 [ABSTRAKT]	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący zachorowania na sarkoidozę pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-α.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>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 miesiący.</p>
WNIOSKI	Sarkoidoza jest jednym z możliwych działań niepożądanych występujących podczas stosowania leków anti-TNF-α i prawdopodobnie najczęściej dotyka chorych leczonych z powodu chorób reumatologicznych.
[446] Famenini i wsp. 2013	Przegląd przedstawia opis jednego przypadku oraz przegląd systematyczny (142 opisów przypadków) dotyczących wystąpienia łuszczycy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-α (infliksymab, adalimumab, etanercept) z powodu chorób reumatologicznych i schorzeń zapalnych jelit.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[ABSTRAKT]	
WNIOSKI	Opracowanie dostępne było jedynie w postaci abstraktu dlatego wyciągnięcie wniosków było niemożliwe ze względu na ograniczoną ilość informacji.
[447] Osório i wsp. 2012	<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-α.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Wśród opisanych 15 przypadków, 11 stanowiły kobiety. 12 pacjentów leczono z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, 1 pacjenta z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, 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 anty-TNF-α.</p>
WNIOSKI	Stosowanie inhibitorów TNF-α może prowadzić do pojawienia się łuszczycy, również w rejonie owłosionej skóry głowy, jak i do łysienia. W przypadkach ostrego zajęcia głowy przez zmiany łuszcycowe rekomendowane jest wycofanie terapii anty-TNF-α i zastąpienie jej leczeniem systemowym.
[448] Lee i wsp. 2002	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia zagrażającej życiu histoplazmozy pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-α, na podstawie informacji zawartych w bazie danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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>
WNIOSKI	Pacjenci przyjmujący leczenie przeciwko TNF-α (głównie infliksymab) mogą być narażeni na wystąpienie infekcji wywołanej grzybem <i>Histoplasma capsulatum</i> , szczególnie jeżeli zamieszkują obszary objęte zwiększonym ryzykiem zachorowania na histoplazmozę.
[449] Wallis i wsp. 2005	<p>Celem opracowania wtórnego był przegląd systematyczny dotyczący odnowienia utajonych infekcji ziarniniakowych pod wpływem stosowania infliksymabu.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</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 leczonych; RR=2,15; p<0,0001).</p> <p>Najczęściej pojawiała się gruźlica (106 dla infliksymabu, 32 dla etanerceptu; RR=1,90; p<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), niegruźlicza mykobakterioza (N=22), kandydoza (N=20), aspergiloza (N=17), listerioza (N=17), kokcydioidomikoza (N=11), kryptokokozja (N=10), nokardioza (N=7), toksoplazmoza (N=4).</p>
WNIOSKI	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.
[450] Costa i wsp. 2007	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia tocznia rumieniowatego pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF-α.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Przegląd stanowi 33 opisów przypadków. Wśród schorzeń leczonych za pomocą inhibitorów TNF-α, najwięcej 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>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF- α możliwe jest wystąpienie tocznia rumieniowatego, jako jednego z działań niepożądanych, czemu mogą również towarzyszyć choroby nerek. Wyniki badań potwierdzają, że u pacjentów opisanych w opracowaniu toczień rumieniowaty pojawił się z powodu stosowania leków anti-TNF- α (w tradycyjnym opisie choroby nie występują w surowicy krwi przeciwciała ANA i anti-dsDNA).
[451] Ramos-Casalas i wsp. 2007	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący 233 opisów przypadków wystąpienia chorób autoimmunologicznych (zapalenie naczyń krwionośnych skóry 113, toczień 92, śródmiąższowe choroby płuc 24, inne 4), po zastosowaniu terapii przeciwko TNF-α. Schorzenia, na które leczono pacjentów to: reumatoidalne zapalenie stawów (N=187; 83%), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=17), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=7), łuszczycowe 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.</p> <p>Infliksymab stosowało 47 pacjentów, etanercept 59 pacjentów, adalimumab 5 pacjentów. W 84% przypadków pacjenci przyjmowali terapię przeciwko TNF-α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Najczęściej diagnozowanym typem zapalenia naczyń było leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, a najczęstszym zgłaszanym objawem skórny był plamica. U ¼ pacjentów zdiagnozowano ostre stadium zapalenia naczyń. Zarejestrowano 2 przypadki zgonów.</p> <p>Toczeń.</p> <p>Infliksymab stosowało 40 pacjentów, etanercept 37 pacjentów, adalimumab 15 pacjentów. W 84% przypadków pacjenci przyjmowali terapię przeciwko TNF-α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Prawie połowa przypadków spełniała 4 lub więcej kryteriów klasyfikacyjnych dla tocznia rumieniowatego układowego.</p>
WNIOSKI	Stosowanie środków anti-TNF- α może wiązać się ze wzrostem liczby przypadków wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych, przede wszystkim zapalenia naczyń krwionośnych skóry, zespołu toczniopodobnego, układowego tocznia rumieniowatego i śródmiąższowego zapalenia płuc.
[452] Garcés i wsp. 2013	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny i metaanalizę badań dotyczących powstawania przeciwciał w trakcie leczenia inhibitorami TNF-α pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropią i nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U pacjentów wykryto przeciwciała ADA (przeciwlekowe) przeciwko zastosowanym inhibitorom TNF-α (infliksymab i adalimumab), które zmniejszyły tempo odpowiedzi na leczenie o 68%. Jednoczesne podanie metotreksatu z wymienionymi lekami skutkowało zmniejszeniem negatywnego efektu.</p>
WNIOSKI	Opis badania wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, ponieważ nadal nie poznano dokładnych mechanizmów zachodzących w organizmie podczas terapii typu TNF- α . Stąd też konieczność stałego monitorowania pacjentów podczas tego typu leczenia i przywiązywania uwagi do potencjalnej immunogenności terapii biologicznych.
[453] Bongartz i wsp. 2006	<p>Celem opracowania było oszacowanie ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz nowotworów w przypadku stosowania terapii inhibitorami TNF u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
WNIOSKI	Przeprowadzona metaanaliza wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz zwiększone ryzyko występowania nowotworów u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych inhibitorami TNF.
[454] Shah i wsp. 2015	Brak abstraktu i pełnego tekstu.
[455] Narula i wsp. 2014 [ABSTRAKT]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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).</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Terapia biologiczna nie wpływa negatywnie na płód i kobiety w ciąży.
[456] Harnett i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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, perdnioznem, kolchicyną i indliksymabem. 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.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może przyczynić się do wytworzenia przeciwciał.
[457] Selvaggi i wsp. 2015	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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).</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań związanych z zespoleniem zbiornika krętniczego z odbytem.
[458] Lorenzetti i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>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.</p>
WNIOSKI	Stosowanie terapii biologicznej może wiązać się z wystąpieniem gruźlicy,
[459] Baert i wsp. 2007 [ABSTRAKT]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Reakcje infuzyjne są indukowane przez obecność przeciwciał anti-infliksymab w surowicy. Stosowanie jednocześnie sterydów może zmniejszyć immunogenność.</p>
WNIOSKI	-
[460] Nanda i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.</p>
WNIOSKI	Występowanie przeciwciał anti-infliksymab może wiązać się z utratą odpowiedzi na leczenie.
[461] Ferrero i wsp. 2004	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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 potwierdzały wpływ leczenia na te zdarzenia.</p>
WNIOSKI	Nie ma wystarczających dowodów aby określić toksyczny wpływ na płód.
[462] Colina i wsp. 2013	<p>Opis przypadku</p> <p>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.</p> <p>Przegląd</p> <p>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.</p>
WNIOSKI	Stosowanie leczenia infliksymabem wiąże się z ryzykiem wystąpienia dysfunkcji wątroby.
[463] Ford i wsp. 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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 wirusem Epsteina-Barr oraz jednego przypadku infekcji <i>Nocardia</i> wśród pacjentów przyjmujących leczenie aktywne. Wykazano również dwukrotnie wyższe wystąpienie infekcji wśród pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne w porównaniu z 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.</p>
WNIOSKI	Terapia lekami biologicznymi wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji.
[464] Veerappan i wsp. 2011	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie stwierdzono negatywnego efektu leczenia biologicznego na strukturę kości i ryzyko ich złamań u pacjentów z IBD.</p>
WNIOSKI	-
[465] Nanau i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W wyniku przeglądu wykazano, że ryzyko zakażenia gruźlicą jest większe w grupie stosującej infliksymab w porównaniu do populacji ogólnej (SIR=18,6; 95%CI: 13,4; 25,8). Wykazano również, że mykobakterioza środowiskowa występuje częściej wśród osób leczonych infliksymabem (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 infliksymabem 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 infliksymabem w porównaniu do populacji ogólnej francuzów.</p>
WNIOSKI	Istnieje ryzyko infekcji związane z terapią infliksymabem.
[466] Subramanian i wsp. 2006	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Opracowanie wtórne przedstawia ryzyko wystąpienia komplikacji pooperacyjnych u pacjentów stosujących infliksymab. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w długości hospitalizacji pooperacyjnej oraz wystąpieniu komplikacji.</p>
WNIOSKI	Nie wykazano ryzyka wystąpienia komplikacji pooperacyjnych u pacjentów przyjmujących infliksymab.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
Williams i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 z placebo (RR=0,77; 95%CI: 0,37-1,59).</p>
WNIOSKI	Nie stwierdzono powiązania w występowaniu nowotworów z przyjmowaniem leczenia biologicznego.
[468] Marchioni i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Opracowanie wtórne przedstawia ryzyko wystąpienia powikłań wśród kobiet w ciąży stosujących leczenie biologiczne. W wyniku przeglądu wykazano, że wśród pacjentek stosujących infliksymab, 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.</p>
WNIOSKI	Nie wykazano negatywnych skutków leczenia infliksymabem kobiet w ciąży.
[471] Nayfe i wsp. 2015	Brak pełnego tekstu i abstraktu.
[472] Narula i wsp. 2015 [ABSTRAKT]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Działania niepożądane wystąpiły u 23% pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 6,7% pacjentów, natomiast śmiertelność wynosiła 1%.</p>
WNIOSKI	-
[473] Mozaffari i wsp. 2015	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu nie ma wpływu na przebieg ciąży.
[474] Narula i wsp. 2014 [ABSTRAKT]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu działań niepożądanych, powikłań pooperacyjnych i śmiertelności pomiędzy grupą pacjentów stosujących infliksymab, a grupą pacjentów stosujących cyklosporynę.</p>
WNIOSKI	-
[475] Shah i wsp. 2014 [ABSTRAKT]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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).</p>
WNIOSKI	-

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[476] Singh i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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).</p>
WNIOSKI	-
[477] Nielsen i wsp. 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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 samodzielnego poronienia, niskiej wagi urodzeniowej lub wad wrodzonych (RR=0,8; 95%CI: 0,5–1,3).</p>
WNIOSKI	Nie stwierdzono istotnego wpływu stosowania infliksymabu na przebieg ciąży.
[478] Blonski i wsp. 2010 [ABSTRAKT]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie odnaleziono wystarczających dowodów aby określić powiązanie pomiędzy leczeniem infliksymabem a występowaniem WZW typu C.</p>
WNIOSKI	-
[479] Lv i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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).</p>
WNIOSKI	Terapia biologiczna jest dobrze tolerowana przez pacjentów.
[480] Yang i wsp. 2012	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu komplikacji pooperacyjnych pomiędzy grupą przyjmującą infliksymab 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 infliksymab a grupą kontrolną. W badaniach, w których infliksymab podawano 12 miesięcy przed operacją wykazano istotnie statystyczną różnicę w występowaniu infekcji pooperacyjnych w skutek stosowania infliksymabu w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=0,43; 95%CI: 0,22–0,83).</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu przed operacją może skutkować wystąpieniem infekcji pooperacyjnych.
[481] Chang i wsp. 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W wyniku metaanalizy nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu (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 infliksymabu (2,8%) w</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	porównaniu do cyklosporyny (0,7%), OR=1,66 (95%CI: 0,26–10,50).
WNIOSKI	Terapia infliksymabem nie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i komplikacji pooperacyjnych w porównaniu do cyklosporyny.
[482] Narula i wsp. 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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).</p>
WNIOSKI	Stosowanie terapii biologicznych wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia komplikacji pooperacyjnych.
[483] Leblanc i wsp. 2011	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych.
[484] Huang i wsp. 2011	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych były: 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>
WNIOSKI	Terapia biologiczna może spowodować wystąpienie działań niepożądanych, jednak częstość ich występowania nie różni się istotnie od częstości występowania w grupie kontrolnej.
[485] Lichtenstein i wsp. 2012	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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<0,001). 3 pacjentów leczonych infliksymabem zmarło wskutek szoku septycznego.</p>
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu u pacjentów z WZJG może wiązać się z wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji.

Produkt leczniczy Remsima® (infiksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 43. Ocena w skali *Jadad* badania z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6]

[ref]	Badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako badanie z randomizacją?	Tak	1	Tak, badanie opisano jako z randomizacją
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	1	Tak, badanie opisano jako podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 74 osoby z grupy placebo, 45 osób z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. oraz 49 osób z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 10 mg/kg m.c.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	0	Randomizacja centralna
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu metody zamaskowania badania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	1	W badaniu zastosowaną centralną randomizację, która jest prowadzona centralnie w centralnym ośrodku prowadzącym badanie i rozdzielającym pacjentów do wszystkich ośrodków klinicznych uczestniczących w badaniu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

Tabela 44. Ocena w skali *Jadad* badania z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]

[ref]	Badanie o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako badanie z randomizacją?	Tak	1	Tak, badanie opisano jako z randomizacją
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	1	Tak, badanie opisano jako podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 56 osób z grupy placebo, 24 osoby z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. oraz 26 osób z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 10 mg/kg m.c.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	0	Randomizacja centralna
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu metody zamaskowania badania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	1	W badaniu zastosowaną centralną randomizację, która jest prowadzona centralnie w centralnym ośrodku prowadzącym badanie i rozdzielającym pacjentów do wszystkich ośrodków klinicznych uczestniczących w badaniu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 45. Ocena w skali Jadad badania z randomizacją Jiang i wsp. 2015 [9]

[ref]	Badanie Jiang i wsp. 2015 [9]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako badanie z randomizacją?	Tak	1	Tak, badanie opisano jako z randomizacją
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	1	Tak, badanie opisano jako podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 19 osób z grupy placebo, 8 osób z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. oraz 7 osób z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 10 mg/kg m.c.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	0	Randomizacja centralna
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu metody zamaskowania badania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	1	W badaniu zastosowaną centralną randomizację, która jest prowadzona centralnie w centralnym ośrodku prowadzącym badanie i rozdzielającym pacjentów do wszystkich ośrodków klinicznych uczestniczących w badaniu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

14.11. OPIS SKALI/KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 46. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

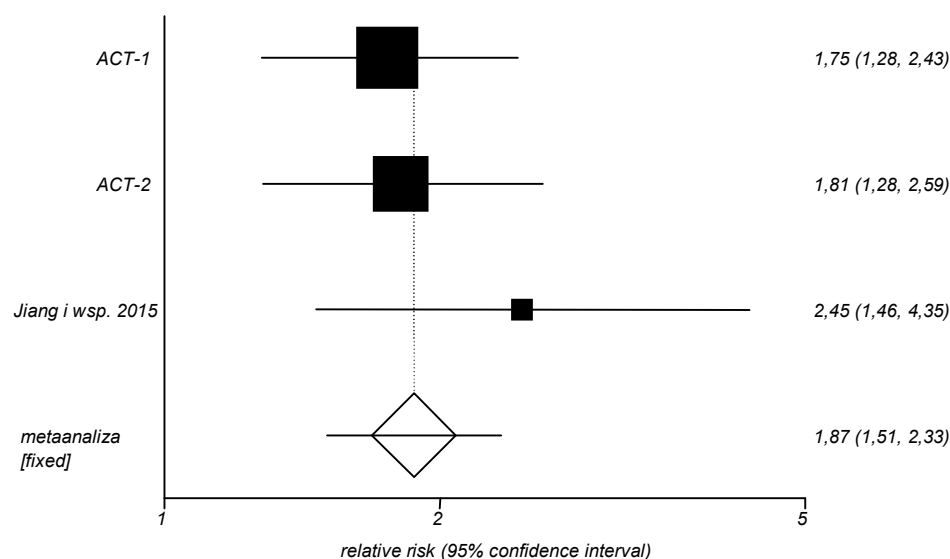
Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Kwestionariusz SF-36 (ang. Short Form 36)	Wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu doniesień: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. <i>Physical Component Score</i>) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. <i>Mental Component Score</i>), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia [3].
Kwestionariusz IBDQ (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)	Pozwala ocenić ogólną jakość życia oraz jakość życia w czterech dziedzinach (objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe, funkcjonowanie emocjonalne oraz funkcjonowanie społeczne). Zakres punktacji w kwestionariuszu wynosi 32-224 punkty. Ocenia on jakość życia w następujących dziedzinach: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, które obejmują liczbę stolców, obecność luźnych stolców oraz krwi w stolcu, bóle brzucha i bóle skurczowe jelit, wzdęcia itp. (zakres: 1-70 pkt); funkcjonowanie systemowe obejmujące zmęczenie i znużenie, poziom energii, złe samopoczucie, zaburzenia snu, utratę masy ciała (zakres 1-35 pkt); funkcjonowanie emocjonalne zawierające niecierpliwość, obawę związaną z koniecznością leczenia chirurgicznego itp. (zakres 1-84 pkt); oraz funkcjonowanie społeczne obejmujące nieobecność w pracy lub szkole, konieczność odwoływania spotkań towarzyskich, niemożność uprawiania sportu itp. (zakres 1-35 pkt). Łącznie można uzyskać maksymalnie 224 punkty, co oznacza najlepszą jakość życia [3].
Skala Mayo	Ocena stanu pacjenta dokonuje się w 4 domenach: częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe oraz ocena przez lekarza prowadzącego. W obrębie każdej domeny zakres możliwej oceny wynosi od 0 do 3 punktów. Większym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Łączna ocena jest sumą ocen częściowych uzyskanych w poszczególnych domenach – 12 punktów. 0 pkt oznacza remisję, 1-4 pkt łagodny przebieg choroby, 5-8 pkt umiarkowany przebieg choroby, 9-12 pkt ciężki rzut WZJG. Częstość oddawania stolca mogła otrzymać następującą punktację: 0 pkt: normalna liczba stolców w ciągu dnia, 1 pkt: 1-2 razy więcej stolców niż normalnie, 2 pkt: 3-5 razy więcej stolców niż normalnie, 3 pkt: ≥5 razy więcej stolców niż normalnie. Krwawienie z odbytnicy: 0 pkt: brak krwawienia, 1 pkt: smugi krwi ze stolcem, 2 pkt: krwawienie podczas stolca, 3 pkt: samoistne krwawienie z odbytnicy. Ustalenia dotyczące endoskopii: 0 pkt: choroba nieaktywna, 1 pkt: choroba umiarkowana (rumień, łagodna kruchość naczyń), 2 pkt: średnie nasilenie choroby (rumień, kruchość naczyń, nadżerki), 3 pkt: ciężka postać choroby (spontaniczne krwawienia, owrzodzenia). Ocena przez lekarza prowadzącego: 0 pkt: remisja choroby, 1 pkt: łagodna postać choroby, 2 pkt: umiarkowana postać choroby, 3 pkt:

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

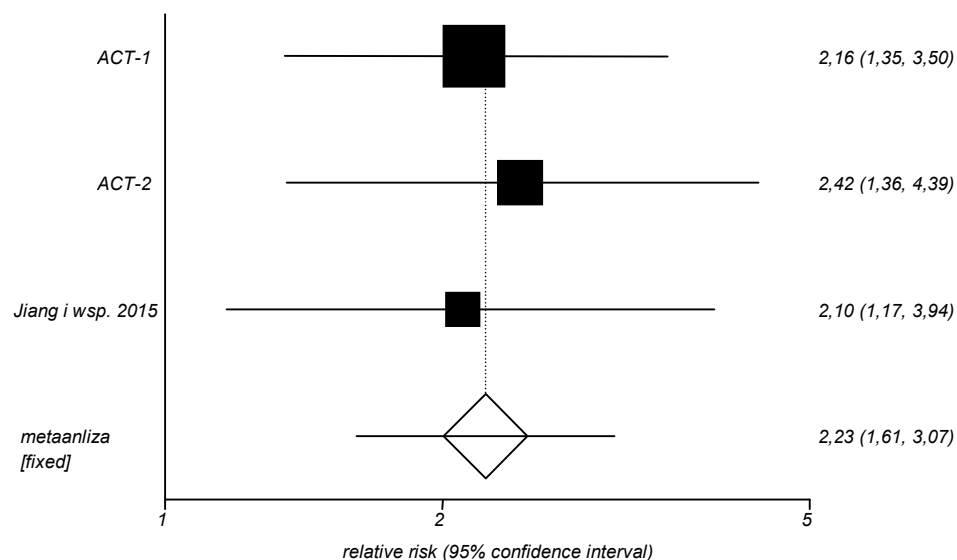


Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	ciężka postać choroby [1].
Skala CAI (ang. <i>Clinical Activity Index</i>)	Ocenia liczbę wypróżnień w ciągu dnia i w nocy, obecność krwi w stolcu, popuszczanie stolca w ciągu dnia i w nocy, bolesne oddawanie stolca oraz stosowanie leków zapierających. Zakres uzyskanych punktów wynosi 0–21 (łagodny przebieg choroby – 0–10 pkt, poważny przebieg choroby – powyżej 10 pkt) [585].
Skala UCEIS (ang. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i>)	Skala oceny stanu pacjenta dokonuje się w 3 domenach: endoskopia naczyń, krwawienia i owrzodzenie. Zakres skali wynosi 0-8 pkt, z czego 0 pkt oznacza remisję choroby, natomiast 8 pkt ciężki rzut WZJG [587].
Skala UCDAI (ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i>)	Ocenia nasilenia objawów WZJG. Oceny stanu pacjenta dokonuje się w 4 domenach: częstość stolca, krwawienie z odbytu, wygląd błony śluzowej jelita oraz ocena aktywności choroby przez lekarza. Każdy z tych elementów obejmuje zakres możliwej oceny 0–3, gdzie 3 pkt to najwyższa ocena aktywności choroby. Remisję choroby określa się jako wyniki UCDAI ≤1 [587].

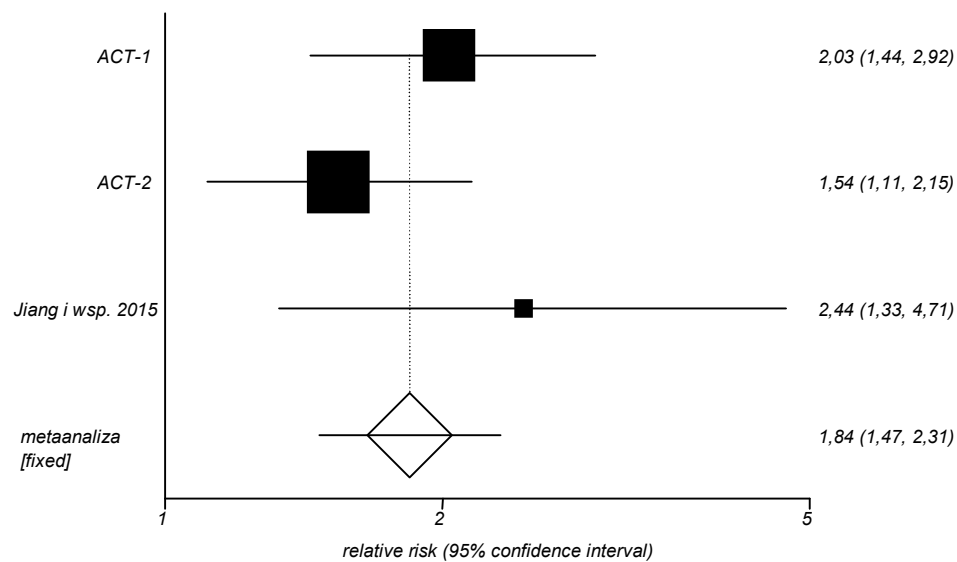
14.12. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ



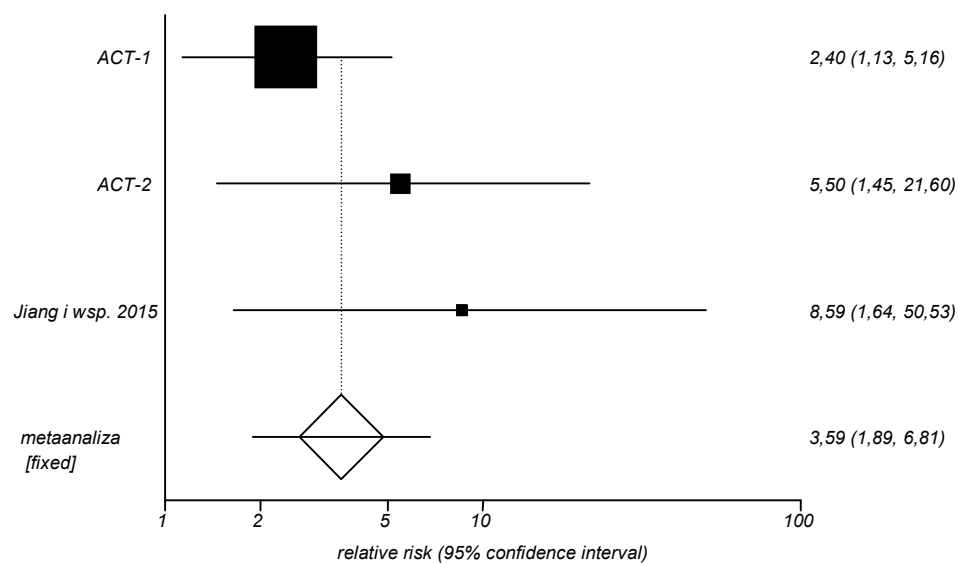
Wykres 1. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie



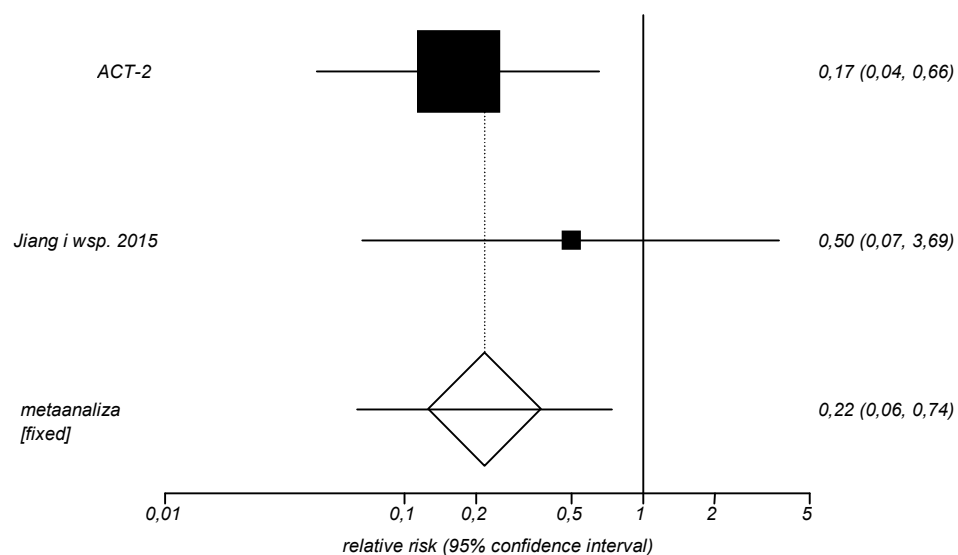
Wykres 2. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa remisji choroby



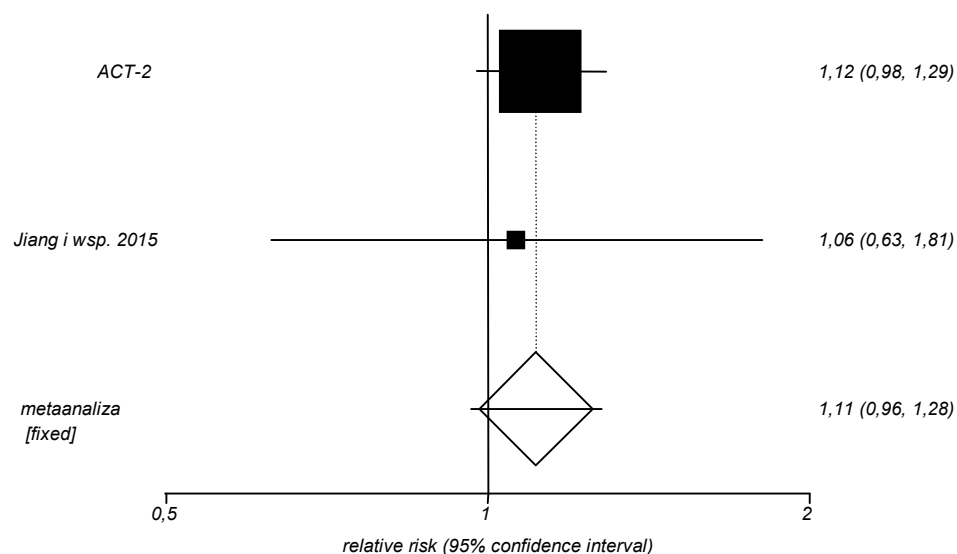
Wykres 3. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem oceny stopnia gojenia się błony śluzowej jelita grubego



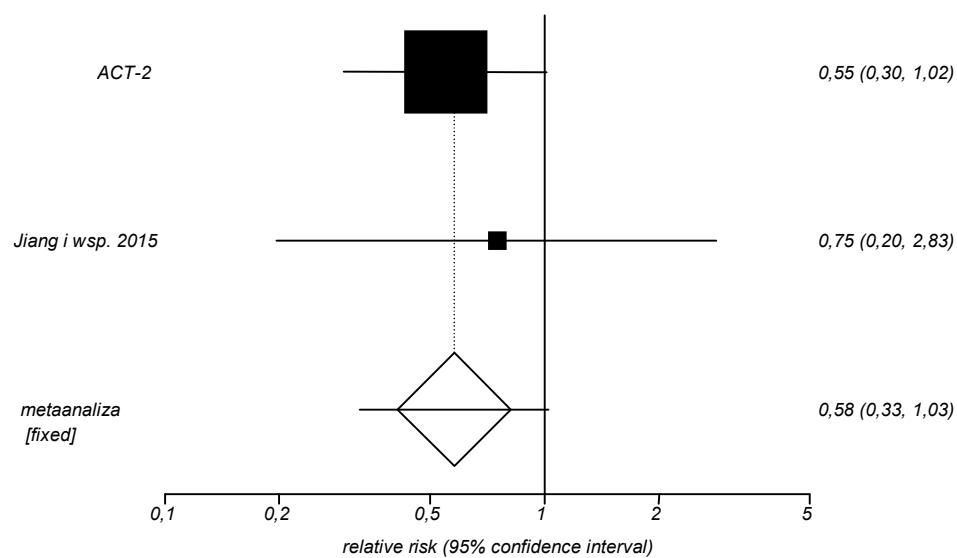
Wykres 4. Skuteczność infliksymabu w porównaniu z placebo pod względem prawdopodobieństwa remisji choroby wolnej od stosowania kortykosteroidów



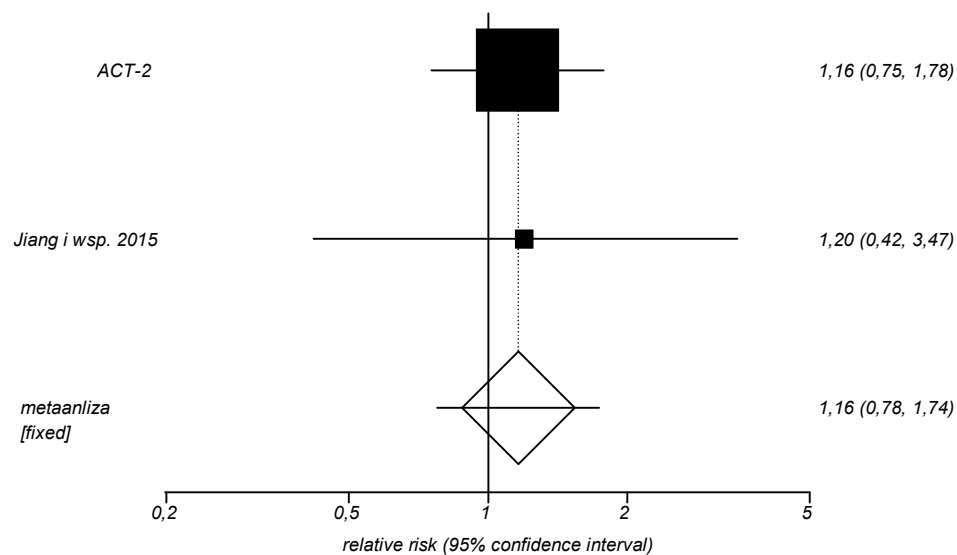
Wykres 5. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych



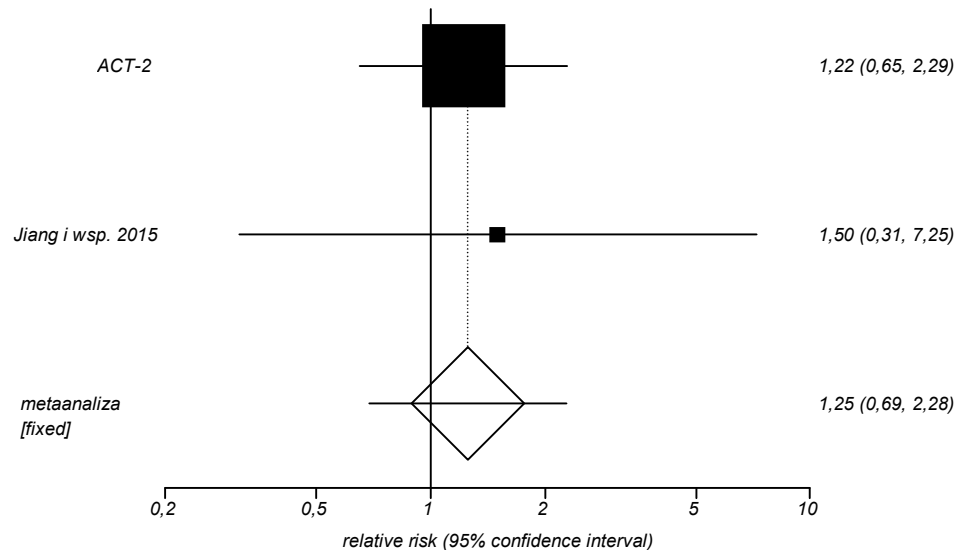
Wykres 6. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem



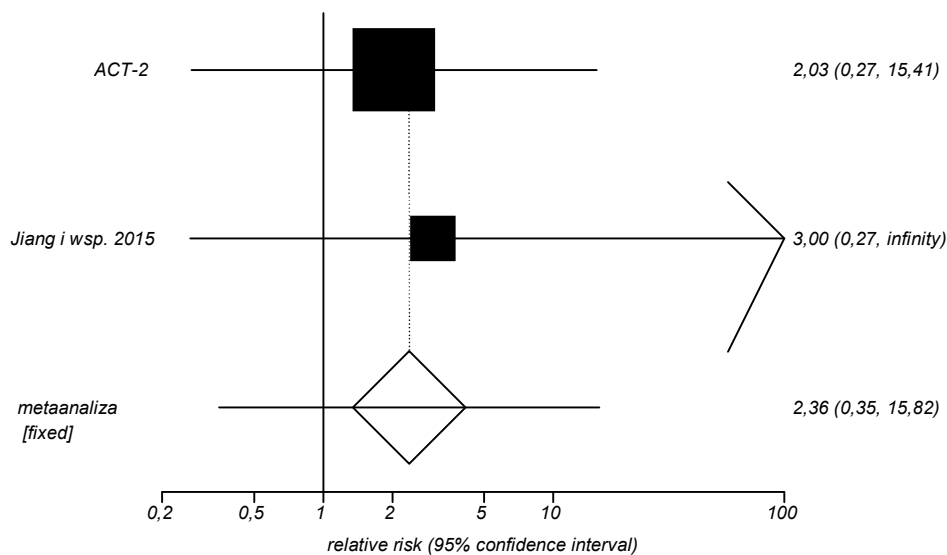
Wykres 7. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych



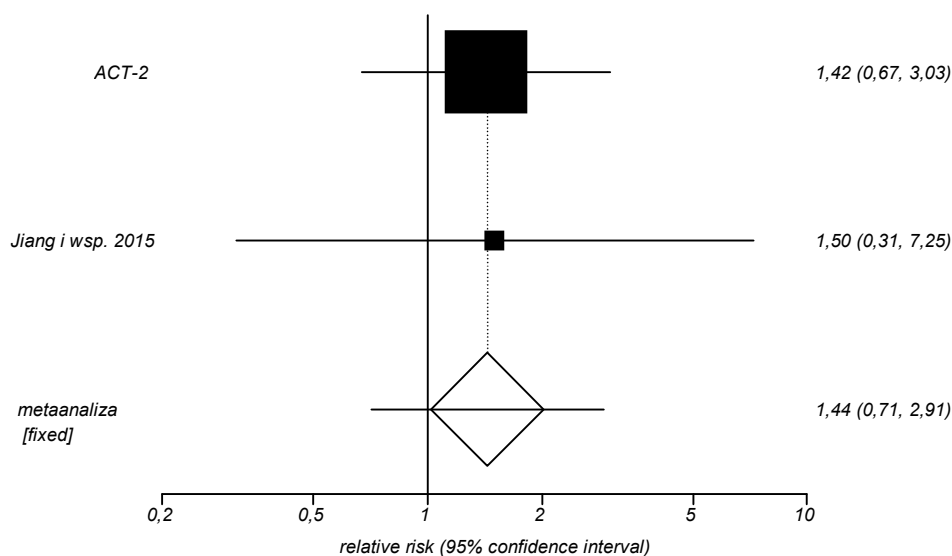
Wykres 8. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia zakażeń



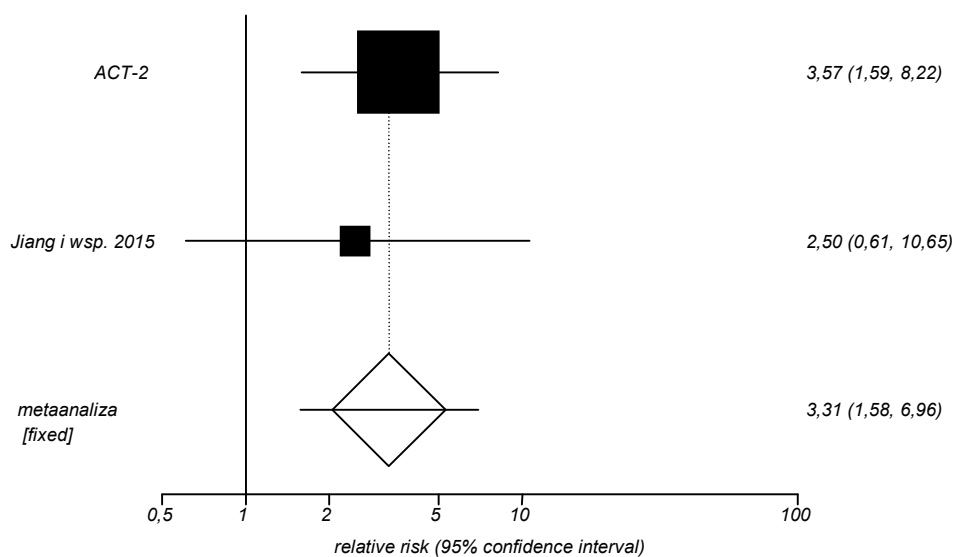
Wykres 9. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia zakażeń wymagających leczenia przeciwbakteryjnego



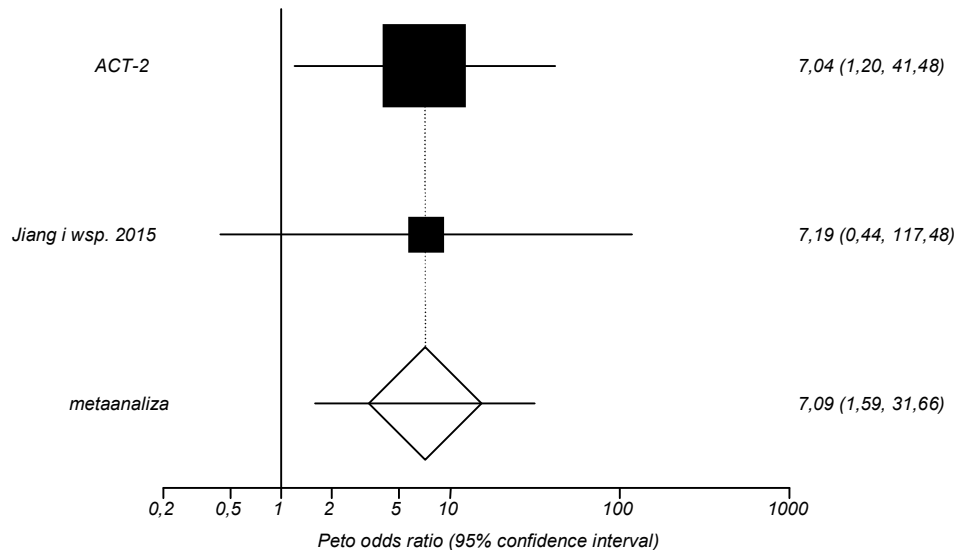
Wykres 10. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń



Wykres 11. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ostrej reakcji na wlew



Wykres 12. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia ostrej przeciwciał przeciwdziałowych



Wykres 13. Infliksymab w porównaniu z placebo a ryzyko wystąpienia przeciwciał antydawnicowego DNA

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



14.13. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE

Tabela 47. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie ACT-1 [1]–[6]

Badanie o akronimie ACT-1 [1]–[6]	
Rodzaj badania: z randomizacją, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby	

Tabela 48. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]

Badanie o akronimie ACT-2 [1]–[4] i [7]–[8]	
Rodzaj badania: z randomizacją, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak	

Tabela 49. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Jiang i wsp. 2015 [9].

Badanie Jiang i wsp. 2015 [9]	
Rodzaj badania: z randomizacją, jednoośrodkowe, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby	

14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 50. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów
	IV D	Opis przypadku
Opinia ekspertów	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® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 51. Opis arkusza skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako badanie z randomizacją (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisatation</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 zaślepienie 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	5 punktów

Tabela 52. Opis skali GRADE

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Badanie z randomizacją lub quasi-randomizowane	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:	Zwiększ punktację w przypadku, gdy:			
Ograniczenia w metodyce 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		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędów reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tabela 53. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane wieloośrodkowych badań z randomizacją lub metaanaliz
B	Dane jednoośrodkowych badań z randomizacją lub badań bez randomizacji
C	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 54. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie z randomizacją podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji
Średnia	Badanie z randomizacją pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie
Niska	Badania o niższej wiarygodności (bez randomizacji).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	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 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 55. Formularz ekstrakcji danych z badań
Badacz: Małgorzata Gawin, Paweł Moćko

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako badanie z randomizacją? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepią 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 ślepią 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

14.15. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 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”

Tabela 56. Ankiety zgodności analizy klinicznej z wymaganiami [529]

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano tę informację)
1. Czy informacje zawarte w analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 27.08.2015 rok)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
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?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w rozdz. 3.3, str. 32–35
2.2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w analizie klinicznej w rozdz. 3, str. 37–35
2.3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; rozdz. 2.3, str. 18–19, rozdz. 14.1, str. 134–140
2.4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, str. 19–21 • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, str. 19–21 • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, str. 19–21 <ul style="list-style-type: none"> • metodyki badań: rozdz. 2.4, str. 19–21
2.5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; rozdz. 7, str. 64–67, rozdz. 14.8, str. 159–174
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak: <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, str. 28–36, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, str. 27–35
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; rozdz. 3, str. 27–35, rozdz. 5, str. 38–62
4.2. 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; rozdz. 14.4, str. 145–149, rozdz. 5, str. 38–62
4.3. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; rozdz. 14.1.1, str. 135–136
4.4. Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; rozdz. 14.1.3, str. 137–140
4.5. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak: <ul style="list-style-type: none"> • 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. 145–149, • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 14.4, str. 145–149,

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
	<ul style="list-style-type: none"> • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 14.4, str. 145–149, • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.4, str. 145–149, • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 14.4, str. 145–149, • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 14.4, str. 145–149, • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 14.4, str. 145–149, • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4, str. 145–149
<p>4.6. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; rozdz. 5, str. 38–62, rozdz. 14.13, str. 271</p>
<p>4.7. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)</p>	<p>Tak; rozdz. 8, str. 67–92 oraz 14.9, str. 174–261 Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2015</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Tak</p>
<p>6. Czy analiza zawiera dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; rozdz. 12, str. 104–131</p>
<p>7. Czy analiza zawiera wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; rozdz. 12, str. 104–131</p>