

# **Inflectra® (infliksymbab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna**

**Analiza kliniczna**



Warszawa

2015



**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Wkład pracy:**

[Redacted]

**Konflikt interesów:**

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

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Alvogen Poland sp. z o.o.  
ul. Książnica 4a  
01-607 Warszawa  
Tel. +48 22 460 92 00  
Fax +48 22 869 07 15

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]



## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>5</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>9</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Cel pracy</b> .....	<b>13</b>
<b>2 Opis problemu zdrowotnego</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Metodyka</b> .....	<b>17</b>
3.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych.....	17
3.1.1 Strategia wyszukiwania.....	17
3.1.2 Selekcja informacji.....	17
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	18
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania.....	18
3.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych .....	19
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych.....	19
3.2 Przegląd systematyczny badań pierwotnych.....	20
3.2.1 Strategia wyszukiwania.....	20
3.2.2 Selekcja informacji.....	20
3.2.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	21
3.2.4 Kryteria wyłączenia z opracowania.....	22
3.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	22
3.2.6 Strategia ekstrakcji danych.....	23
<b>4 Strategia analizy badań</b> .....	<b>24</b>
<b>5 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych i badań pierwotnych</b> .....	<b>25</b>
<b>6 Analiza wyników opracowań wtórnych</b> .....	<b>28</b>
6.1 Oussalah 2010 .....	28
6.2 Wang 2015.....	29
6.3 Podsumowanie.....	30
<b>7 Analiza wyników badań pierwotnych</b> .....	<b>31</b>
7.1 Analiza skuteczności.....	31
7.1.1 Badania kontrolowane.....	31

---

7.1.2	Badania niekontrolowane .....	32
7.1.2.1	Długoterminowa terapia infliksymabem.....	32
7.1.2.2	Obserwacja pacjentów po zakończeniu terapii infliksymabem .....	35
7.2	Analiza bezpieczeństwa.....	37
7.2.1	Długoterminowa terapia infliksymabem.....	37
7.2.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	37
7.2.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	38
7.2.1.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych .....	38
7.2.1.4	Nadwrażliwość na lek .....	39
7.2.1.5	Wysypka .....	39
7.2.1.6	Nudności.....	39
7.2.1.7	Pogorszenie zwłóknienia płuc .....	39
7.2.1.8	Ból mięśni lub stawów.....	40
7.2.1.9	Ból głowy .....	40
7.2.1.10	Reakcja w miejscu infuzji.....	40
7.2.1.11	Infekcje ogółem .....	41
7.2.1.12	Infekcje oportunistyczne .....	41
7.2.1.13	Nowotwory.....	41
7.2.1.14	Zgony .....	42
7.2.2	Obserwacja pacjentów po zakończeniu terapii infliksymabem.....	42
7.2.2.1	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych .....	42
7.2.2.2	Reakcja w miejscu infuzji.....	42
7.2.2.3	Zgony .....	43
<b>8</b>	<b>Dyskusja danych i wyników.....</b>	<b>44</b>
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>47</b>
<b>10</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>48</b>
	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>	<b>49</b>
	<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>51</b>
	<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>55</b>
	<b>Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach</b>	

<b>Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie.....</b>	<b>87</b>
<b>Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>90</b>
<b>Aneks 7. Podsumowanie metodyki badań.....</b>	<b>92</b>
<b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....</b>	<b>103</b>
<b>Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....</b>	<b>107</b>
<b>Aneks 10. IBDQ Irritable Bowel Disease Questionnaire .....</b>	<b>108</b>
<b>Aneks 11. CDAI – Crohn’s Disease Activity Index .....</b>	<b>109</b>
<b>Aneks 12. PDAI – Pediatric Crohn’s Disease Activity Index .....</b>	<b>110</b>
<b>Aneks 13. PDAI – Perianal Crohn’s Disease Activity Index .....</b>	<b>112</b>
<b>Aneks 14. WCS - Wexner Continence Scale.....</b>	<b>114</b>
<b>Aneks 15. HBI - The Harvey-Bradshaw Index.....</b>	<b>115</b>
<b>Aneks 16. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych .....</b>	<b>116</b>
<b>Aneks 17. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej .....</b>	<b>121</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>127</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>128</b>





## Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRP	białko C reaktywne (C-reactive protein)
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	European Medicines Agency
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HBI	Harvey Bradshaw Index
IBD	nieswoiste zapalenia jelit (ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> )
MRI	rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
MTV	maksymalnie tolerowana objętość (ang. <i>Maximum Tolerable Volume</i> )
OB	odczyn Biernackiego
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PDAI	Perianal Crohn's Disease Activity Index
RCT	randomizowane badanie kliniczne (randomized controlled trial)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia Short Form 36
TK	tomografia komputerowa
TNF- $\alpha$	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
USG	badanie ultrasonograficzne
WCS	Wexner Continence score
WZJG	Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu (Inflectra®) w terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leczeniem podtrzymującym infliksymabem, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono utraty odpowiedzi na terapię. Interwencję stanowiła terapia infliksymabem trwająca co najmniej 12 miesięcy od podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Jako komparator wybrano schemat, w którym pacjenci stosowali infliksymab przez 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej, a następnie przerywali terapię infliksymabem lub kontynuowali terapię z wykorzystaniem placebo.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa opracowań pierwotnych i wtórnych. Poszukiwano randomizowanych, kontrolowanych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby, a także otwartych badań kontrolowanych, badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, badań niekontrolowanych, oraz rejestrów pacjentów. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (ClinicalTrials.gov) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych. Z uwagi na cel analizy, tj. długoterminową ocenę infliksymabu w leczeniu podtrzymującym choroby Leśniowskiego-Crohna, w strategii oprócz różnych nazw leku i choroby uwzględniono również słowa kluczowe związane z terapią podtrzymującą. Takie podejście zapewnia zawężenie badań dla infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do badań odnoszących się do fazy podtrzymującej leczenie. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria.

W toku przeszukiwań baz danych oceniono 4500 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 266 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano długoterminową terapię IFX (powyżej 12 miesięcy) z przerwaniem terapii IFX. Do analizy włączono 30 publikacji pierwotnych, w tym 20 badań niekontrolowanych, w których oceniano stosowania IFX w horyzoncie > 12 miesięcy, 4 badania niekontrolowane, w którym obserwacji poddano pacjentów po przerwaniu leczenia IFX, 2 badanie, w którym pacjenci kontynuowali terapię przez 1 rok, a następnie przerywali leczenie IFX, 1 badanie retrospektywne, w którym porównywano skuteczność kontynuacji terapii IFX > 1 roku z wynikami uzyskanymi wśród pacjentów, którzy po co najmniej 1 roku przerywali terapię IFX, 3 badania retrospektywne, w których oceniano dodanie do terapii infliksymabem diety elementarnej bądź żywienia dojelitowego.

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto dwa przeglądy systematyczne, w których opisywano skuteczność długoterminowego stosowania IFX (powyżej 1 roku).

### Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

---

Z dostępnych badań wtórnych wynika, że infliksymab stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku długoterminowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC).

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

Dostępne wyniki sugerują, że stosowanie infliksymabu powyżej 1 roku przynosi korzyści kliniczne. W horyzoncie obserwacji dłuższym niż 1 rok średnio 62,5% pacjentów pozostawało w remisji. W przypadku badań, w których obserwowano pacjentów po zakończeniu terapii infliksymabem ponad połowa pacjentów miała nawrót choroby i ponownie rozpoczęła terapię infliksymabem.

Stosunkowo niewielka liczba zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach pozwala przypuszczać, że infliksymab stosowany powyżej 1 roku jest terapią bezpieczną. Poważne zdarzenia niepożądane przedstawiono jedynie w kilku badaniach, średni odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane wyniósł 5,7%. Z ciężkich zdarzeń niepożądanych dostępne są dane jedynie na temat występowania nowotworów (w 3 badaniach), średni odsetek pacjentów był równy 3,2%. Brak raportowanych w pozostałych badaniach ciężkich zdarzeń niepożądanych pozwala przypuszczać, że nie występowały one wśród pacjentów leczonych infliksymabem. Ponadto, zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie również zostały opisane jedynie w części badań. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, występowały one średnio u 24,3% pacjentów, infekcje oportunistyczne raportowane w jednym badaniu występowały u 20% pacjentów.

Ze względu na brak badań randomizowanych porównujących długoterminowe stosowanie infliksymabu z przerwaniem terapii infliksymabem po trwającej co najmniej 12 miesięcy terapii podtrzymującej wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa interwencji względem komparatora zdefiniowanego w PICO jest mocno ograniczone. Niemniej jednak, brak takich badań nie jest podstawą do stwierdzenia, że kontynuowanie terapii infliksymabem powyżej jednego roku charakteryzuje się mniejszą skutecznością lub gorszym profilem bezpieczeństwa niż przerwanie terapii infliksymabem i ponowne jej rozpoczęcie w momencie nawrotu choroby.

### **Wnioski**

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu (Inflixtra®) w terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leczonych infliksymabem, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono utraty odpowiedzi na terapię.

W toku przeszukiwań baz danych nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano terapię infliksymabem trwającą powyżej 12 miesięcy z przerwaniem terapii infliksymabem u pacjentów pozostających w remisji. W związku z tym wnioskowanie oparto na wynikach badań niekontrolowanych i ograniczono do oceny skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania infliksymabu.

Na podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że terapia infliksymabem przynosi korzyści kliniczne - w horyzoncie obserwacji dłuższym niż 1 rok średnio 62,5% pacjentów pozostawało w remisji. Ponadto, analiza bezpieczeństwa sugeruje, że stosowanie infliksymabu w dłuższym horyzoncie obserwacji jest stosunkowo bezpieczne.

## 1 Cel pracy

Celem pracy jest długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leczeniem podtrzymującym infliksymabem, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	populacja pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z leczeniem podtrzymującym, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię
Rodzaj interwencji (I)	infliksymab (Inflectra®) w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z terapią podtrzymującą trwającą nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej
Komparator (C)	infliksymab (Inflectra®) w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z terapią podtrzymującą trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów w remisji;</li> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, średnia zmiana wyniku CDAI;</li> <li>• wygojenie przetok;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia;</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>

## 2 Opis problemu zdrowotnego

Choroba Leśniowskiego-Crohna (potocznie nazywana chorobą Crohna) należy do grupy nieswoistych zapaleń jelit (NZJ). Jest to przewlekły, zwykle ziarniniakowaty proces zapalny, w którym zmiany chorobowe występują odcinkowo, przedzielone obszarami wolnymi od procesu zapalnego i mogą być zlokalizowane na całej długości przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny. Najczęstsza lokalizacja zmian to końcowy odcinek jelita krętego i początkowy jelita grubego. Ze względu na zajęcie przez proces chorobowy wszystkich warstw ściany jelita, często zdarzają się powikłania w postaci przetok, ropni, zwężeń i spontanicznych perforacji wymagające interwencji chirurgicznej.<sup>1,2</sup>

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna są zróżnicowane. Szacuje się, że rozpowszechnienie choroby wynosi od około 40-50 do około 100 przypadków na 100 000 osób. W krajach europejskich rozpowszechnienie waha się od 1,5 (w Rumunii) do 213 (w Szwecji) przypadków na 100 000 mieszkańców.<sup>3</sup> Obserwuje się, że rozpowszechnienie choroby Leśniowskiego-Crohna jest wyższe w krajach rozwiniętych oraz krajach położonych na północy Europy.<sup>4</sup>

Zapadalność na tę chorobę w krajach europejskich szacowana jest na około 0,3 do 12,7 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie.<sup>5,6</sup> Zapadalność na chLC waha się w zależności od regionu, w którym jest badana. Wielka Brytania, północna Ameryka i północne części Europy to regiony o największej zapadalności.<sup>7</sup>

W duńskim badaniu z 1997 roku pojawia się informacja, że współczynnik zapadalności dla mężczyzn na 100 000 osobolat wzrósł z 3,3 w 1981-1984 roku do 4,1 w 1989-1992 roku. W przypadku kobiet na tym samym obszarze i w tych samych przedziałach czasowych współczynnik zapadalności wzrósł z 4,6 do 6,2. Szczyt zapadalności odnotowano pośród 15-29-latków, ze współczynnikami zapadalności wynoszącym odpowiednio 5,3 oraz 9,1 dla mężczyzn i kobiet.<sup>8</sup> Ostatnie badanie, w którym uwzględniono wszystkie nowe przypadki chLC w Finlandii pomiędzy 2000 i 2007 rokiem, wykazało ogólną zapadalność wynoszącą 9,2 na 100 000 mieszkańców. Współczynnik zapadalności badany w USA, w Olmsted County w stanie Minnesota, wyniósł 5,7 przypadków na 100 000 osobolat pomiędzy 1940 i 1993 rokiem. W okresie objętym badaniem odnotowano wzrost w zapadalności: w 1940-1943 współczynnik zapadalności wynosił 1,0, podczas gdy w latach 1984-1993 wynosił 6,9.<sup>9</sup> Zapadalność w krajach Azji i Afryki jest niska, jakkolwiek badania z tych rejonów sugerują, że zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wzrasta.<sup>10,11</sup> Dane epidemiologiczne wskazują na ciągły wzrost zapadalności na chLC. Szacuje się, że wzrost ten może wynosić w ciągu dekady nawet około 70%.<sup>12 13</sup>

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna w populacji polskiej. Od 2005 roku rozpoczęto w Polsce

tworzenie rejestru chorych z chLC. W sierpniu 2015 roku w rejestrze znajdowało się 6135 chorych z 95 ośrodków w całej Polsce.<sup>14</sup> Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja Polski w czerwcu 2014 wynosiła 38 483 957 osób. Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 40 do 100 przypadków na 100 000 osób, liczba chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce wynosiłaby od około 15 394 do 38 484. Częstość występowania ciężkiej postaci choroby przytaczana w literaturze jest zróżnicowana. Wg danych z przeglądu systematycznego Clark 2003<sup>15</sup> wynosi ona: od 1-4% w badaniu Andersson 1998<sup>16</sup> do 25% wg wytycznych British Society of Gastroenterology z 1996 roku<sup>17</sup>. W badaniu Munkholm 1987 częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby łącznie wynosi 30%.<sup>18</sup> Przyjmując powyższe odsetki, występowanie umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Crohna w Polsce można oszacować na około 3900-9700 osób. Zakładając, że około 50-80% pacjentów wymaga w którymś momencie leczenia chirurgicznego (populacja, u której leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne), liczba pacjentów potencjalnie wymagających leczenia lekami biologicznymi wynosi od 1900 do blisko 7800.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów, w 2014 roku liczba hospitalizacji i zabiegów związanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wyniosła 7 754 – patrz poniższa tabela.

Tabela 2. Liczba hospitalizacji z powodu chLC w 2014 roku wg statystyk JGP.

Grupa	ICD-10	Opis	Liczba hospitalizacji
F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	75
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	22
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	22
	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	57
F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	126
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	114
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	105
	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	161
F58 Choroby zapalne jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	1067
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	769
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	1929
	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	3183
P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	124
		Suma	7754

Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15. a 40. rokiem życia, ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż.<sup>19,20</sup> Nie zaobserwowano różnic w zapadalności ze względu na płeć.<sup>6</sup>

Zauważono predyspozycje rodzinne do wystąpienia chLC – bliźnięta monozygotyczne chorują częściej niż dzygotyczne, krewni pierwszego stopnia są 2-4 razy bardziej zagrożeni wystąpieniem choroby niż populacja ogólna. Żydzi chorują 3-5 razy częściej niż przedstawiciele innych narodowości, a rasa biała 2-5 razy częściej niż osoby rasy kolorowej.<sup>21</sup> Do czynników zaostrzających przebieg choroby należą zakażenia (dróg oddechowych i przewodu pokarmowego), przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a przede wszystkim palenie papierosów.<sup>5,22</sup> Palacze chorują na chorobę Leśniowskiego-Crohna 2 razy częściej niż niepalący, a przebieg choroby jest u nich dużo cięższy.<sup>22</sup>

Rokowanie dotyczące możliwości wyleczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest niepomyślnie, choć zależy od ciężkości choroby, częstotliwości nawrotów i umiejscowienia zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym. U wielu chorych uzyskuje się co najwyżej okresową remisję. Przynajmniej połowa pacjentów musi być operowana w ciągu życia. Wyniki operacji nie są jednak w pełni zadowalające. W chorobie dotyczącej jelita cienkiego częstość nawrotów osiąga do 70%. Niespełna połowa pacjentów leczonych chirurgicznie wymaga ponownej operacji. W chLC z zajęciem jelita grubego rokowanie wydaje się lepsze, chociaż nawet po proktokolektomii pojawiają się wznovy w jelicie krętym u 7-10% chorych.<sup>23</sup> Choroba Leśniowskiego-Crohna rzadko stanowi bezpośrednią przyczynę zgonu, choć w przypadku ciężkiej choroby może dojść do perforacji przewodu pokarmowego zakończonej zgonem.

Całkowita śmiertelność wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest wyższa o około 50% niż w normalnej populacji,<sup>24</sup> przy czym najwyższa jest u pacjentów w przypadku zajęcia okrężnicy oraz z cechami odpowiedzi zapalnej.<sup>25</sup> Choroba w znacznym stopniu wpływa na zdolność do wykonywania pracy. W rok po ustaleniu rozpoznania 75% pacjentów jest nie w pełni zdolnych do pracy, a po 5-10 latach około 15% jest trwale niezdolnych do pracy. Biorąc pod uwagę fakt, że choroba dotyczy głównie młodych osób w wieku produkcyjnym, potencjalne straty dla gospodarki, związane z utratą produktywności chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna mogą być znaczne.<sup>26</sup>

Dokładniejszy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w dokumencie: Analiza problemu decyzyjnego.



## 3 Metodyka

### 3.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT<sup>27</sup> przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w Aneksie 1. Z uwagi na cel analizy, tj. długoterminową ocenę infliksymabu w leczeniu podtrzymującym choroby Leśniowskiego-Crohna, w strategii oprócz różnych nazw leku i choroby uwzględniono również słowa kluczowe związane z terapią podtrzymującą. Takie podejście zapewnia zawężenie badań dla infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do badań odnoszących się do fazy podtrzymującej leczenie.

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

#### 3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie troje badaczy (O.A-S., E.R., I.L.). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 3.1.3). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 14.08.2015.

### 3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod względem zgodności z następującymi kryteriami:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury, w tym:
  - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
  - wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz *The Cochrane Library*,
- opracowanie dotyczyło infliksymabu stosowanego długoterminowo (>12 miesięcy) w terapii podtrzymującej (po uprzedniej terapii indukcyjnej infliksymabem),
- dawka IFX i schemat dawkowania zgodny z Programem Lekowym,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - ocena skuteczności:
    - odsetek pacjentów w remisji,
    - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie,
    - średnia zmiana wyniku CDAI
    - wygojenie przetok
  - ocena bezpieczeństwa:
    - zgony,
    - poważne lub ciężkie zdarzenia niepożądane,
    - zdarzenia niepożądane,
    - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
  - jakość życia.

### 3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

### 3.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (O.A.-S., E.R.). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- liczby i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 5.

### 3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (O.A.-S.). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (B.S.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dotyczących charakterystyki opracowań wtórnych:
  - cel pracy,
  - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
    - populację,
    - interwencje,
    - rodzaj badań,
    - oceniane punkty końcowe.
- dotyczących wiarygodności opracowań wtórnych:
  - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
  - liczba i rodzaj przeszukanych baz danych,
  - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
  - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
  - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
  - rodzaj włączonych badań,
  - sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
  - deklaracja konfliktu interesów,
  - źródła finansowania pracy.

- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
  - skuteczność,
  - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

## 3.2 Przegląd systematyczny badań pierwotnych

### 3.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT<sup>28</sup> przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w Aneksie 1. Z uwagi na cel analizy, tj. długoterminową ocenę infliksymabu w leczeniu podtrzymującym choroby Leśniowskiego-Crohna, w strategii oprócz różnych nazw leku i choroby uwzględniono również słowa kluczowe związane z terapią podtrzymującą. Takie podejście zapewnia zawężenie badań dla infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do badań odnoszących się do fazy podtrzymującej leczenie.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

### 3.2.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie troje badaczy (O.A-S., E.R., I.L.). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 3.2.3). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 14.08.2015.

### 3.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod względem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja – pacjenci od 6 roku życia z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna lub pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechujący się wytworzeniem przetok okołoodbytniczych (którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe), niezależnie od stopnia nasilenia choroby,
- Badana interwencja – infliksymab stosowany powyżej roku, przy czym:
  - pierwszy rok terapii obejmuje terapię indukcyjną i leczenie podtrzymujące stosowane zgodnie z obowiązującym programem lekowym, tj. dawka 5 mg/kg masy ciała podawana w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godz. w 0, 2 i 6 tygodniu (faza indukcji), a następnie co 8 tygodni (faza podtrzymująca),
  - kolejne lata terapii obejmują leczenie podtrzymujące stosowane zgodnie z obowiązującym programem lekowym, tj. 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni.
- Komparator – infliksymab stosowany przez co najmniej rok, a następnie terapia placebo lub przerwanie terapii infliksymabem, przy czym:
  - po co najmniej roku terapii infliksymabem pacjenci przegrali terapię (przy czym nadal byli obserwowani) lub kontynuowali terapię z wykorzystaniem placebo.
  - dopuszczano badania, w których nie podano szczegółowych informacji na temat dawki i schematu terapii indukcyjnej i leczenia podtrzymującego.
- Horyzont czasowy obserwacji >54/56 tyg.
- Badane punkty końcowe:
  - ocena skuteczności:
    - odsetek pacjentów w remisji,
    - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie,
    - średnia zmiana wyniku CDAI,
    - wygojenie przetok,
    - nawrót choroby po odstawieniu infliksymabu,
  - ocena bezpieczeństwa:
    - zgony,
    - poważne lub ciężkie zdarzenia niepożądane,
    - zdarzenia niepożądane,
    - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,

- jakość życia.
- Metodyka badania:
  - randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne,
  - badania nierandomizowane z grupą kontrolną (również retrospektywną),
  - badania niekontrolowane,
  - rejestry.
- W przypadku badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* włączano badania z opublikowanymi wynikami (wyniki opublikowane na stronie *ClinicalTrials.gov* lub jako osobna publikacja).

### 3.2.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Z analizy klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 3.2.3. Dodatkowo uwzględniono następujące kryteria wykluczenia:

- Metodyka badania:
  - artykuły przeglądowe i pogładowe,
  - listy do redakcji,
  - opisy przypadków.
- Punkty końcowe – prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.
- Typ publikacji:
  - badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.
- Badania, w których infliksymab stosowany był do roku, zaś pacjenci obserwowani byli wyłącznie do 54/56 tyg.
- Badania dotyczące interwencji, w których nie podano informacji na temat dawkowania infliksymabu w indukcji i w terapii podtrzymującej lub gdy dawkowanie było niezgodne z ChPL.
- Badania, w których infliksymab podawano po zabiegu operacyjnym w celu podtrzymania remisji lub gdy nie zaznaczono, że zabieg operacyjny był nieskuteczny.

### 3.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Publikacje oceniano pod kątem:

- kryteriów JADAD (dla kontrolowanych badań z randomizacją)
- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu trwania badania,
- protokołu badania,

- opisu udziału sponsora,

Metodykę badań włączonych do niniejszego opracowania opisano w aneksie 7.

### **3.2.6 Strategia ekstrakcji danych**

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (O.A.-S.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez dwóch autorów opracowania (M.F., B.S.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania).

## 4 Strategia analizy badań

Szczegółowe dane (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości ilorazu ryzyka, mediany) ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Ze względu na dużą heterogeniczność raportowanych punktów końcowych, w zakresie skuteczności ograniczono się do opisu wyników każdego badania. W ramach analizy bezpieczeństwa ekstrahowano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach i przedstawiono je w postaci liczby pacjentów (n), u których stwierdzono wystąpienie danego punktu końcowego. Dla każdego analizowanego punktu, na podstawie wyników uzyskanych z poszczególnych badań, obliczono średnią arytmetyczną. Do wykonania analiz użyto arkusza Microsoft Excel 2010.

Wyniki przedstawiono oddzielnie dla badań, w których pacjenci kontynuowali terapię infliksymabem powyżej 1 roku i osobno dla badań, w których pacjentów obserwowano po zakończeniu terapii infliksymabem.



## 5 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych i badań pierwotnych

W toku przeszukiwań baz danych oceniono 4500 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 266 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono poniżej.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), przedstawiono w aneksie 9.

### **Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano długoterminową terapię IFX (powyżej 12 miesięcy) z przerwaniem terapii IFX.**

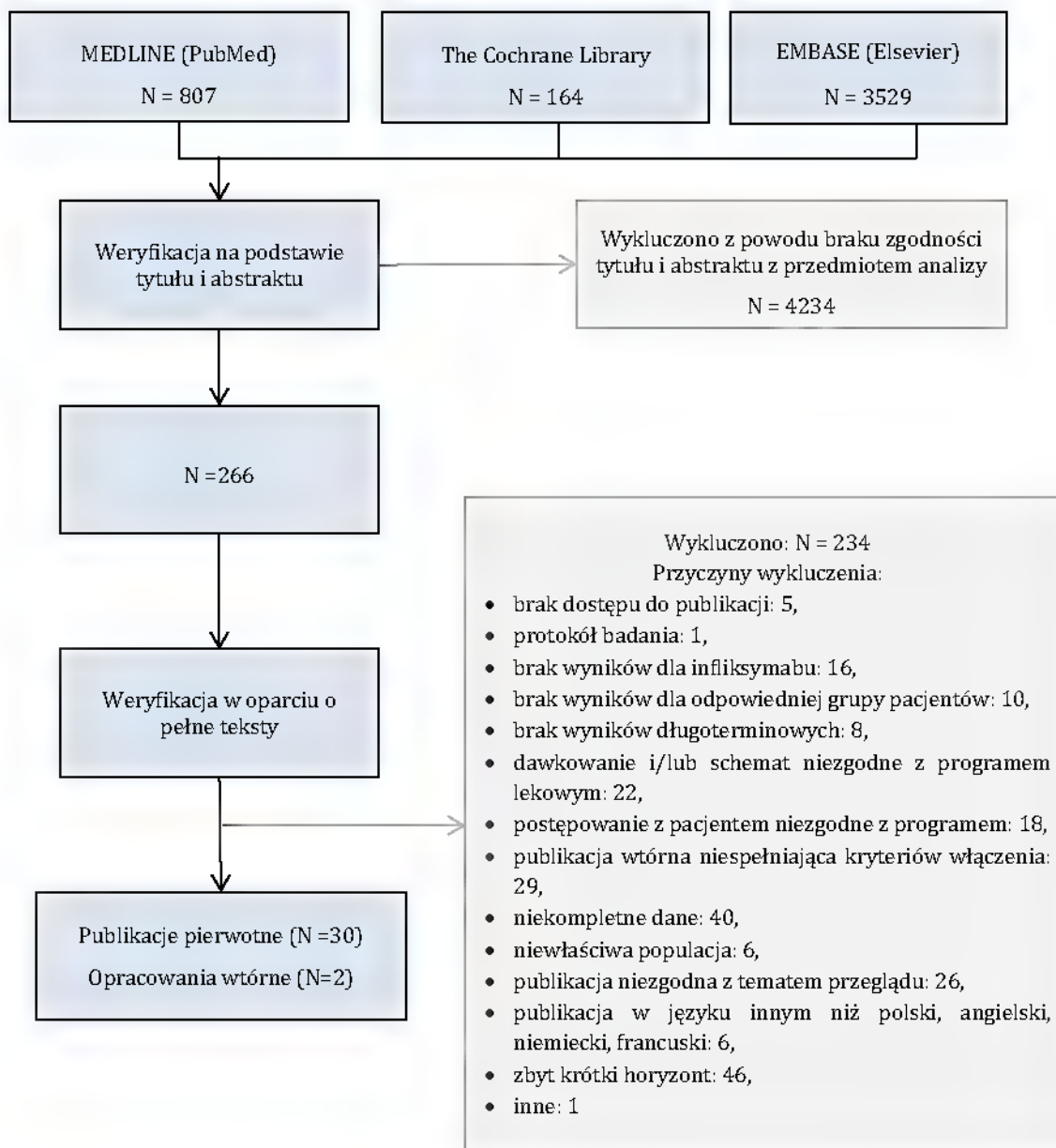
Do analizy włączono następujące badania:

- prospektywne:
  - niekontrolowane, w których oceniano stosowania IFX w horyzoncie > 12 miesięcy: **7 badań** (Hyams 2011, Pallotta 2008, Sakuraba 2014, Sciaudone 2011, Taxonera 2014, Tozer 2012, Nakahigashi 2011)
  - niekontrolowane, w którym obserwacji poddano pacjentów po przerwaniu leczenia IFX: **jedno badanie** (Louis 2012)
  - **jedno badanie**, w którym pacjenci kontynuowali terapię przez 1 rok, a następnie przerywali leczenie IFX: Dai 2014. W publikacji opisano zarówno wyniki po 1 roku leczenia IFX oraz po przerwaniu leczenia IFX.
- retrospektywne:
  - niekontrolowane, w których oceniano stosowania IFX w horyzoncie > 12 miesięcy: **13 badań** (Hukkinen 2014, Kolho 2014, Ma 2014, Ono 2012, Pedersen 2010, Pelletier 2009, Schwartz 2005, Stein 2010, Tursi 2010, Tursi 2014, Antakia 2012, Caviglia 2007, Falaiye 2014),
  - niekontrolowane badania, w których obserwacji poddano pacjentów po przerwaniu leczenia IFX: **3 badania** (Waugh 2010, Chauvin 2014, Domenech 2005),
  - **jedno badanie**, w którym porównywano skuteczność kontynuacji terapii IFX > 1 roku z wynikami uzyskanymi wśród pacjentów, którzy po co najmniej 1 roku przerywali terapię IFX: Gonzaga 2009

- **jedno badanie**, w którym pacjenci kontynuowali terapię przez 1 rok, a następnie przerywali leczenie IFX. W publikacji opisano zarówno wyniki po 1 roku leczenia IFX oraz po przerwaniu leczenia IFX. Wynands 2008
- **trzy badania**, w których porównywano długoterminową terapię IFX w następujących konfiguracjach:
  - IFX vs IFX + stosowanie diety elementarnej: badanie Kamata 2015,
  - IFX + żywienie dojelitowe <900 kcal/dziennie lub brak żywienia dojelitowego vs IFX + żywienie dojelitowe >900 kcal/dziennie: badanie Hirai 2013,
  - IFX + żywienie dojelitowe < 600 kcal/dziennie vs IFX + żywienie dojelitowe ≥ 600 kcal/dziennie: badanie Sazuka 2012.

W toku przeszukiwań nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dotyczących porównania długoterminowej terapii IFX z przerwaniem terapii IFX. Odnaleziono natomiast dwa przeglądy systematyczne, w których opisywano skuteczność długoterminowego stosowania IFX (powyżej 1 roku): przeglądy Oussalah 2010 i Wang 2015, opisano je w rozdziale 6.

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania (porównanie pośrednie) – diagram QUORUM.



## 6 Analiza wyników opracowań wtórnych

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), w których:

- dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów;
- dane uzyskano w wyniku przeszukiwania, co najmniej dwóch wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

Łącznie zidentyfikowano 2 opracowania spełniające powyższe kryteria:

- Oussalah 2010;<sup>29</sup>
- Wang 2015;<sup>30</sup>

Przegląd Wang 2015 dotyczył zastosowania infliksymabu w chorobie Crohna, natomiast w opracowanie Oussalah 2010 omówiono skuteczność inhibitorów TNF- $\alpha$  w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit.

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia infliksymabem przedstawiono poniżej.

### 6.1 Oussalah 2010

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 Feb;11(2):156-75.

Celem przeglądu Oussalah 2010 było zestawienie aktualnych danych, dotyczących długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa inhibitorów TNF- $\alpha$  (infliksymab, adalimumab, certolizumab), stosowanych w terapii nieswoistych zapaleń jelit.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Medline, Cochrane Library, Embase i Ovid Medliner. Dodatkowo przeszukano również abstrakty z corocznych spotkań: *Digestive Disease Week (DDW)*, *United European Gastroenterology Week (UEGW)*, *European Crohn's and Colitis Organisation*. W toku przeszukiwań zidentyfikowano 53 badania oceniające długoterminową (powyżej 1 roku) skuteczność inhibitorów TNF- $\alpha$  stosowanych w terapii nieswoistych zapaleń jelit, wśród których 33 publikacje przedstawiały długoterminowe wyniki dotyczące skuteczności infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC). Spośród 33 badań włączonych do przeglądu Oussalah 2010, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie 2 badania (Caviglia 2007, Gonzaga 2009). Przyczyny wykluczenia pozostałych badań przedstawiono w aneksie 3 (niektóre publikacje zostały wykluczone już na etapie przeglądania streszczeń m.in. prace, które występowały jedynie w formie abstraktów). W tabeli poniżej

przedstawiono wyniki badań Caviglia 2007 i Gonzaga 2009, zidentyfikowanych w przeglądzie Oussalah 2010 oraz włączonych do niniejszej analizy.

Tabela 3. Wyniki badań zidentyfikowanych w przeglądzie Oussalah 2010, włączonych do niniejszej analizy.

Badanie	Typ badania	Główny punkt końcowy	Liczba pacjentów	Czas obserwacji	Wyniki	
					Skuteczność	Bezpieczeństwo
Caviglia 2007	retrospektywne	skuteczność długoterminowej terapii IFX	40	27 miesięcy (mediana)	utrzymanie odpowiedzi klinicznej lub remisji – 32 (80%)	b.d.
Gonzaga 2009	retrospektywne, obserwacyjne	długoterminowa trwałość terapii IFX	153	49,4 miesięcy (średnia)	przerwanie terapii IFX – 42/153 (27%)	pacjenci, z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym – 18 (11,8%)

IFX – infliksymab; b.d. – brak danych

Według autorów przeglądu infliksymab jest skuteczny w utrzymaniu: długoterminowej remisji u pacjentów z postacią luminalną choroby Leśniowskiego-Crohna oraz długoterminowego zamknięcia (wygojenia) przetok.

## 6.2 Wang 2015

Wang Z., Wang J., Fu L., Dong S., Ge y., Zhang J., Huang B., Wang Q., Wang Z. Effectiveness and risk associated with infliximab alone and in combination with immunosuppressors for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *nt J Clin Exp Med.* 2015; 8(4): 4846–4854.

Celem przegląd Wang 2015 była ocena skuteczności oraz ryzyka monoterapii infliksymabem oraz terapii skojarzonej (infliksymab w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (chLC).

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Cochrane Library, Web of Science i Ovid Medliner. W toku przeszukiwań zidentyfikowano 6 badań, z których jedno badanie trwało powyżej roku - Van Assche 2008 (104 tygodnie). Powyższe badanie nie zostało włączone do niniejszej analizy, przyczyną odrzucenia było postępowanie z pacjentem niezgodne z programem lekowym (brak fazy indukcji infliksymabem) – patrz aneks 3. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowego utrzymania remisji oraz ryzyka wystąpienia guza, wyekstrahowane z badania Van Assche 2008.

Tabela 4. Długoterminowe utrzymanie remisji oraz ryzyko wystąpienia guza- wyniki badania Van Assche 2008.

Badanie	Długoterminowe utrzymanie remisji			Ryzyko wystąpienia guza		
	n	N	%	n	N	%
Van Assche 2008	18	40	12,6	1	40	49,9

### 6.3 Podsumowanie

Zidentyfikowano 2 opracowania spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Jeden przegląd stanowił ocenę skuteczności oraz ryzyka monoterapii infliksymabem oraz terapii skojarzonej (infliksymab w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (chLC). Drugi przegląd zawierał zestawienie aktualnych danych, dotyczących długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa inhibitorów TNF- $\alpha$  (infliksymab, adalimumab, certolizumab), stosowanych w terapii nieswoistych zapaleń jelit (w tym choroby Leśniowskiego-Crohna).

Z dostępnych badań wtórnych wynika, że infliksymab stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku długoterminowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC).

## 7 Analiza wyników badań pierwotnych

### 7.1 Analiza skuteczności

Ze względu na heterogeniczność raportowanych w poszczególnych badaniach punktów końcowych analizę skuteczności miała charakter opisowy. W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badań dotyczące długoterminowego stosowania IFX oraz wyniki uzyskane podczas obserwacji pacjentów po zakończeniu terapii IFX.

#### 7.1.1 Badania kontrolowane

Do przeglądu włączono cztery badania kontrolowane. Trzy badania dotyczyły porównania skuteczności infliksymabu podawanego w różnych skojarzeniach z dietą elementarną i żywieniem dojelitowym. Wyniki badań wskazują, że dołączenie do terapii IFX żywienia dojelitowego/diety elementarnej przynosi korzyści kliniczne, por. Tabela 5. W badaniu Gonzaga 2009 obserwowano pacjentów, którzy przegrali leczenie IFX po co najmniej roku leczenia i pacjentów, którzy kontynuowali terapię. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii było nieskuteczne leczenie IFX i zdarzenia niepożądane.

Tabela 5. Skuteczność leczenia – badania kontrolowane.

Badanie	N	Oceniane punkty końcowe
<b>Badania retrospektywne</b>		
Gonzaga 2009	153	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów przerywających leczenie infliksymabem po co najmniej roku leczenia podtrzymującego: 42/153 (27,5%):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nieskuteczne leczenie IFX: 16/42 (38,1%),</li> <li>○ zdarzenia niepożądane: 20/42 (47,6%),</li> <li>○ nieprzestrzeganiem warunków terapii: 2/42 (4,8%),</li> <li>○ brak ubezpieczenia: 2/42 (4,8%),</li> <li>○ zgon: 1/42 (2,4%),</li> <li>○ inne: 1/42 (2,4%).</li> </ul> </li> </ul>
	111	pacjenci kontynuujący leczenie IFX <ul style="list-style-type: none"> <li>• długość terapii IFX, średnia <math>\pm</math> SD: 4,1 <math>\pm</math> 1,7 lat,</li> <li>• konieczność zwiększenia dawki IFX: 56/111 (50,5%).</li> </ul>
	42	pacjenci przerywających terapię IFX po co najmniej roku leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• długość terapii IFX, średnia <math>\pm</math> SD: 3,5 <math>\pm</math> 1,6 lat,</li> <li>• konieczność zwiększenia dawki IFX (podczas terapii IFX): 24/42 (57,2%).</li> </ul>
Kamata 2015	28	IFX + dieta elementarna <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata odpowiedzi: 1/28 (3,6%)</li> </ul>
	97	IFX <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata odpowiedzi: 20/97 (20,6%)</li> </ul>
Sazuka 2012	74	wszyscy pacjenci <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja: 44/74 (59,5%),</li> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie: 30/74 (40,5%)</li> <li>• czas do utraty odpowiedzi: 164,0 <math>\pm</math> 12,6</li> </ul>
	29	IFX + żywienie dojelitowe $\geq$ 600 kcal/dziennie

Hirai 2013	45	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie: 6/29 (20,7%)</li> </ul>
	45	IFX + żywienie dojelitowe < 600 kcal/dziennie <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie: 23/45 (51,1%)</li> </ul> pacjenci żywieni dojelitowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby: 14/45 (31,1%)</li> <li>• interwencja chirurgiczna: 2/45 (4,4%).</li> </ul>
	57	pacjenci bez żywienia dojelitowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby: 33/57 (57,9%),</li> <li>• interwencja chirurgiczna: 2/57 (3,5%).</li> </ul>

## 7.1.2 Badania niekontrolowane

### 7.1.2.1 Długoterminowa terapia infliksymabem

Długoterminowa terapia IFX (powyżej 1 roku) oceniana była w 19 badaniach 6 badaniach prospektywnych 13 badaniach retrospektywnych. Ze względu na heterogeniczność punktów końcowych wyniki każdego badania przedstawiono osobno, por. Tabela 6. Dostępne wyniki sugerują, że stosowanie IFX powyżej 1 roku przynosi korzyści kliniczne. Dostępne wyniki sugerują także, że terapia IFX poprawia jakość życia.

Tabela 6. Skuteczność leczenia – długoterminowa terapia infliksymabem.

Badanie	N	oceniane punkty końcowe
<b>Badania prospektywne</b>		
Pallotta 2008	15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interwencja chirurgiczna: 3/15 (20,0%)</li> <li>• średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym: -53,9,</li> <li>• nawrót choroby: 7 (46,7%):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zwężenie światła jelita: 6,</li> <li>○ zmiany w jelitach: 1.</li> </ul> </li> </ul>
Sakuraba 2014	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana CDAI w porównaniu z okresem początkowym: -115,1</li> </ul>
Sciaudone 2011	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia nawrotu choroby, miesiące, średnia <math>\pm</math> SD: 51,9 <math>\pm</math> 15,9,</li> <li>• średnia liczba ruchów jelit w ciągu dnia 2,7 vs 5,2 przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ, średnia zmiana w porównaniu ze stanem początkowym: 83,8,</li> <li>• średnia zmiana MTV: 55,</li> <li>• ocena nasilenia nietrzymania stolca, średnia zmiana na skali WCS: -2,7.</li> </ul>
Taxonera 2014	59	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność zwiększenia dawki IFX: 16/59 (27,1%),</li> <li>• czas do intensyfikacji dawki, mediana (zakres): 10,7 (8,9-15,7).</li> </ul>
Tozer 2012	22	Wyniki po 24 miesiącach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kliniczna remisja: 8/22 (36,4%),</li> <li>• wyleczenie potwierdzone radiologicznie: 6/22 (27,3%),</li> <li>• kliniczna odpowiedź na leczenie: 7/22 (31,8%),</li> <li>• poprawa stwierdzona radiologicznie: 2/22 (9,1%),</li> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie: 4/22 (18,2%),</li> <li>• utrata odpowiedzi stwierdzona radiologicznie: 6/22 (27,3%).</li> </ul>
	32	Mediana obserwacji 17 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie leczenia IFX: 8/32 (25,0%),</li> </ul>
Nakahigashi	50	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja: 33/50 (66,0%),</li> </ul>



2011		<ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność zwiększenia dawki IFX: 7/50 (14,0%),</li> <li>• interwencje chirurgiczne: 0/50 (0%),</li> <li>• BMI, średnia zmiana w porównaniu z początkiem badania: 0,9, <math>p &lt; 0,0001</math>.</li> <li>• CDAI, średnia zmiana w porównaniu z początkiem badania: -167, <math>p &lt; 0,0001</math>.</li> </ul>
<b>Badania retrospektywne</b>		
Hukkinen 2014	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita: 9 (69,2%),</li> <li>• odpowiedź częściowa: 2 (15,4%),</li> <li>• brak odpowiedzi (nasilenie choroby): 1 (7,7%),</li> <li>• konieczność zwiększenia dawki IFX: 4 (30,8%),</li> <li>• jakość życia, QoL mediana: 6</li> <li>• PDAI, mediana: 1</li> </ul>
Kolho 2014	33	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja/zmiana terapii na azatioprynę: 9/33 (27,3%),</li> <li>• nieskuteczne leczenie infliksymabem: 17/33 (51,5%)</li> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie: 4/33 (12,1%)</li> <li>• interwencja chirurgiczna wśród pacjentów nieskutecznie leczonych IFX: 3/17 (17,6%).</li> </ul>
Ma 2014	117	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ponowna utrata odpowiedzi na leczenie: 60/117 (51,3%),</li> <li>• czas do utraty odpowiedzi na leczenie, tygodnie, mediana (zakres): 99,3 tyg (55,7–168,5).</li> </ul>
Ono 2012	185	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trwała korzyść kliniczna: 157/185 (84,9%),</li> <li>• odsetek pacjentów, u których nie była konieczna operacja: 185/185 (100%),</li> <li>• postępujące zwężenie lub pojawienie się nowego zwężenia światła jelita: 14/185 (7,6%),</li> <li>• objawy obturacji p.pokarmowego: 33/185 (17,8%).</li> </ul>
Pedersen 2010	34	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skumulowane prawdopodobieństwo operacji w 40 miesiącu: 33%</li> </ul>
Pelletier 2009	14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie leczenia IFX: 6/14 (42,9%)</li> </ul>
Schwartz 2005	21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite wygojenie przetok: 11/21 (52,4%),</li> <li>• przerwanie leczenia IFX wśród pacjentów, którzy uzyskali wygojenie przetok: 7/11 (63,6%).</li> </ul>
Stein 2010	64	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność zwiększenia dawki: 12/64 (18,8%),</li> <li>• interwencja chirurgiczna: 14/64 (21,8%),</li> <li>• interwencja chirurgiczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w pierwszym roku badania: 9,3%</li> <li>○ w drugim roku badania: 10,9%</li> <li>○ w 3 roku badania: 1,6%,</li> </ul> </li> <li>• hospitalizacje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ciągu 2 lat od od rozpoczęcia leczenia: 7/64 (10,9%),</li> <li>• w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia: 17/64 (26,5%),</li> </ul> </li> <li>• niezdolność do pracy związana z chLC: 1/64 (1,5%).</li> </ul>
Tursi 2010	39	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja: 33/39 (84,6%),</li> <li>• nawrót choroby: 2/39 (5,1%),</li> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie: 2/39 (5,1%),</li> <li>• interwencja chirurgiczna: 1/39 (2,6%),</li> <li>• CDAI, średnia zmiana w porównaniu z początkiem badania: -159, <math>p &lt; 0,005</math>.</li> <li>• IBDQL: średnia zmiana w porównaniu z początkiem badania: 153, <math>p &lt; 0,005</math>.</li> </ul>
Tursi 2014	58	<p>2 rok badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wygojenie śluzówki: 61,0% pacjentów,</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• wygojenie histopatologiczne: 13,8% pacjentów, 3 rok badania:</li> <li>• konieczność zwiększenia dawki IFX: 2/58 (3,4%),</li> <li>• wygojenie śluzówki: 51,0% pacjentów,</li> <li>• wygojenie histopatologiczne: 6,6% pacjentów,</li> <li>• wygojenie przetok: 6/8 (75%)</li> </ul>
Antakia 2012	14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita: 6/14 (42,9%),</li> <li>• odpowiedź częściowa: 7/14 (50,0%),</li> <li>• brak odpowiedzi: 1/14 (7,1%).</li> </ul>
Caviglia 2007	40	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja: 32/40 (80,0%),</li> <li>• mediana remisji podczas leczenia IFX, miesiące (zakres): 25,5 (4-59),</li> <li>• interwencja chirurgiczna: 8/40 (20,0%),</li> <li>• przerywanie terapii podczas remisji klinicznej: 9/29 (8,1%),</li> <li>• mediana remisji po przerwaniu leczenia, miesiące: 16 (5-30),</li> <li>• długość terapii IFX, miesiące, mediana (zakres): 27 (4-64)</li> <li>• skumulowane prawdopodobieństwo pozostawania w stanie wolnym od progresji choroby wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą w: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12 miesiącu: 97,2%, CI = (91,8-100%),</li> <li>○ 24 miesiącu: 90,3%, CI = (79,7-100)</li> <li>○ 36 miesiącu: 81,7%, CI = (66,9-96,5%),</li> <li>○ 48 miesiącu: 73,5%, CI = (53,3-93,7%),</li> <li>○ 51 miesiącu: 61,3%, CI = (33,6 -88,9%).</li> </ul> </li> </ul>
Falaise 2014	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieskuteczne leczenie infliksymabem: 6/12 (50,0%),</li> <li>• konieczność zwiększenia dawki infliksymabu: 8/12 (66,7%),</li> <li>• interwencja chirurgiczna: 5/12 (41,7%).</li> </ul>

Wyniki badań wskazują, że podczas długoterminowej terapii IFX (powyżej 1 roku) ponad 62% pozostawało w remisji, por. Tabela 7.

Tabela 7. Skuteczność leczenia – długoterminowa terapia infliksymabem – odsetek pacjentów w remisji.

Badanie	N	n	%
Tozer 2012	22	8	36%
Nakahigashi 2011	50	33	66%
Kolho 2014	33	9	27%
Tursi 2010	39	33	85%
Caviglia 2007	40	32	80%
średnia ważona wielkością próby			62,5%

### 7.1.2.2 Obserwacja pacjentów po zakończeniu terapii infliksymabem

Obserwacja pacjentów po zakończeniu IFX była możliwa w dwóch badaniach prospektywnych i czterech badaniach retrospektywnych, por. Tabela 8.

Tabela 8. Obserwacja pacjentów po zakończeniu terapii infliksymabem.

Badanie	N	oceniane punkty końcowe
<b>Badania prospektywne</b>		
Louis 2012	115	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzony nawrót choroby po odstawieniu infliksymabu: 52 (45,2%):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nawrót choroby w pierwszym roku po zakończeniu terapii IFX: 44</li> <li>○ nawrót choroby w pierwszym roku po zakończeniu terapii IFX: 7</li> </ul> </li> </ul>
	52	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ponowne rozpoczęcie leczenia IFX: 52 (100%)</li> </ul>
	52	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas od przzerwania leczenia do ponownej terapii IFX, mediana (zakres): 6,6 miesiący (4,0-10,8)</li> </ul> <p>Skuteczność IFX po ponownym rozpoczęciu terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 dni po rozpoczęciu leczenia ocenie poddano 40 pacjentów:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ remisja: 37/40 (92,5%),</li> <li>○ odpowiedź kliniczna: 39/40 (97,5%),</li> <li>○ pozostałych 12 pacjentów nie poddano ocenie w 30 dniu:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 pacjent został wycofany z badania,</li> <li>▪ pozostałych 11 oceniono przed/po upływie 30 dni, spośród nich jeden pacjent odpowiedział na leczenie, 9 odpowiedziało na leczenie i pozostawało w remisji, natomiast jeden pacjent nie odpowiedział na leczenie.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• przed podaniem 3 dawki IFX ocenie poddano 43 pacjentów:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ remisja: 38/43 (88,4%),</li> <li>○ odpowiedź kliniczna: 42/43 (97,7%),</li> <li>○ pozostałych 9 pacjentów nie poddano ocenie z następujących przyczyn:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brakujące dane: 2,</li> <li>▪ wycofanie z badania z przyczyn innych niż nieskuteczne leczenie: 7.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Dai 2014	109	<p>Wyniki po roku leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: 92/109 (84,4%),</li> <li>• całkowita remisja (remisja kliniczna i wygojenie błony śluzowej): 62/109 (56,9%),</li> <li>• wygojenie śluzówki: 78/109 (71,6%).</li> </ul>
	109	<p>Wyniki po zakończeniu terapii IFX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ponowne rozpoczęcie terapii IFX: 23/109 (21,1%),</li> <li>• odpowiedź na leczenie: 18/23 (78,3%),</li> <li>• CDAI, mediana w momencie wznowienia terapii IFX: 327 (115-369).</li> </ul>
<b>Badania retrospektywne</b>		
Domenech 2005	27	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby po zakończeniu terapii IFX: 11/27 (40,7%),</li> <li>• czas do wystąpienia nawrotu choroby, miesiące, średnia ± SD: 5,2 ± 5,5,</li> <li>• skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia IFX:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjenci z postacią okołodbytniczą choroby: 45%,</li> </ul> </li> <li>• skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia IFX:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjenci z postacią okołodbytniczą choroby: 34%,</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjenci z chorobą bez przetok: 83%.</li> </ul>
<b>Wynands 2008</b>	20	<p>Aktywne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja: 11/19 (57,9%) (jeden pacjent wykluczony w 6 miesiącu z powodu severe adverse reaction to IFX),</li> <li>• konieczność zwiększenia dawki IFX: 8/20 (40,0%),</li> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie: 8/20 (40,0%),</li> </ul> <p>12-miesięczna obserwacja po zakończeniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby po odstawieniu IFX: 8/11 (72,7%) (spośród pacjentów w remisji),</li> <li>• interwencja chirurgiczna (spośród pacjentów w remisji): 2/11 (18,2%)</li> <li>• czas do wystąpienia nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia), miesiące, mediana (zakres): średnia 4,1, mediana 3,</li> <li>• ponowne rozpoczęcie terapii IFX: 9/11 (81,8%)</li> </ul>
<b>Waugh 2010</b>	48	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymanie remisji po zakończeniu leczenia: 35% pacjentów,</li> <li>• nawrót choroby po odstawieniu IFX: 50% pacjentów,</li> <li>• czas do wystąpienia nawrotu choroby, mediana (zakres): 477 dni (95% CI; 290–1339).</li> </ul>
<b>Chauvin 2014</b>	38	<p>Wyniki po odstawieniu terapii IFX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wygojenie śluzówki: 25/38 (65,8%),</li> <li>• nawrót choroby po przerwaniu terapii IFX: 26/38 (68,4%),</li> <li>• czas do wystąpienia nawrotu choroby, miesiące, mediana (zakres): 26,7 (7,8–75,4)</li> <li>• ponowne rozpoczęcie terapii IFX: 26/38 (68,4%),</li> <li>• odsetek pacjentów w remisji w ciągu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ roku po zakończeniu terapii IFX: 56%,</li> <li>○ 2 lat po zakończeniu terapii IFX: 36%.</li> </ul> </li> </ul>

Wyniki badań wskazują, że po zakończeniu terapii IFX ponad połowa pacjentów ma nawrót choroby i ponownie rozpoczyna terapię IFX, por. Tabela 9 i Tabela 10.

Tabela 9. Nawrót choroby po zakończeniu leczenia infliksymabem

Badanie	N	n	%
Louis 2012	115	52	45,2%
Domenech 2005	27	11	40,7%
Wynands 2008	11	8	72,7%
Waugh 2010	48	24	50,0%
Chauvin 2014	38	26	68,4%
średnia ważona wielkością próby			50,6%

Tabela 10. Ponowne rozpoczęcie terapii infliksymabem.

Badanie	N	n	%
Louis 2012	52	52	100,0%
Dai 2014	109	23	21,1%
Wynands 2008	11	9	81,8%
Chauvin 2014	38	26	68,4%
średnia ważona wielkością próby			52,4%

## 7.2 Analiza bezpieczeństwa

W niniejszych rozdziałach (7.2.1 - 7.2.2) przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo analizowano oddzielnie dla badań, w których obserwacja pacjentów odbywała się w sposób ciągły (w trakcie trwania długoterminowej (powyżej 1 roku) terapii infliksymabem – rozdział 7.2.1) i oddzielnie dla badań, w których pacjentów obserwowano po zakończeniu terapii infliksymabem (rozdział 7.2.2). Bezpieczeństwo obu terapii porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- nadwrażliwość na lek;
- wysypka;
- nudności;
- pogorszenie zwłóknienia płuc;
- ból mięśni lub stawów;
- ból głowy;
- reakcja w miejscu infuzji;
- infekcje ogółem;
- infekcje oportunistyczne;
- nowotwory;
- zgony.

### 7.2.1 Długoterminowa terapia infliksymabem

#### 7.2.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wyniósł 23,6 %, por. Tabela 11.

Tabela 11. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Badanie		N	n	%
<b>Prospektywne</b>				
Hyams 2011		33	30	90,9%
<b>Retrospektywne</b>				
Hirari 2013	pacjenci z żywieniem dojelitowym >900kcal/dzień	45	2	4,4%
	pacjenci z żywieniem dojelitowym <900 kcal/dzień lub bez żywienia dojelitowego	57	6	10,5%
Tursi 2010		39	3	7,7%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>				<b>23,6%</b>

### 7.2.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 5,7 %, por. Tabela 12.

Tabela 12. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi.

Badanie		N	n	%
<b>Prospektywne</b>				
Hyams 2011		33	11	33,3%
Sciaudone 2011		12	0	0,0%
<b>Retrospektywne</b>				
Hirari 2013	pacjenci z żywieniem dojelitowym >900kcal/dzień	45	0	0,0%
	pacjenci z żywieniem dojelitowym <900 kcal/dzień lub bez żywienia dojelitowego	57	0	0,0%
	Tursi 2010	39	1	2,6%
	Tursi 2014	58	2	3,4%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>				5,7%

### 7.2.1.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Średni odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 5,4 %, por. Tabela 13.

Tabela 13. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie		N	n	%
<b>Prospektywne</b>				
Hyams 2011		33	1	3,0%
Tozer 2012		22	2	9,1%
<b>Retrospektywne</b>				
Kolho 2014		33*	4	12,1%
Tursi 2010		39	1	2,6%
Tursi 2014		58	2	3,4%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>				5,4%

\* grupa pacjentów, która przerwała leczenie.

#### 7.2.1.4 Nadwrażliwość na lek

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na lek wyniósł 8,2 %, por. Tabela 14.

Tabela 14. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na lek.

Badanie	N	n	%
<b>Retrospektywne</b>			
Antakia 2012	48	2	4,2%
Hukkinen 2014	13	3	23,1%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>			8,2%

#### 7.2.1.5 Wysypka

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka wyniósł 3,3%, por. Tabela 15.

Tabela 15. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka.

Badanie	N	n	%
<b>Retrospektywne</b>			
Antakia 2012	48	1	2,1%
Hukkinen 2014	13	1	7,7%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>			3,3%

#### 7.2.1.6 Nudności

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności wyniósł 3,3 %, por. Tabela 16.

Tabela 16. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności.

Badanie	N	n	%
<b>Retrospektywne</b>			
Antakia 2012	48	1	2,1%
Hukkinen 2014	13	1	7,7%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>			3,3%

#### 7.2.1.7 Pogorszenie zwłóknienia płuc

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie zwłóknienia płuc wyniósł 2,1 %, por. Tabela 17.

Tabela 17. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie zwłóknienia płuc.

Badanie	N	n	%
<b>Retrospektywne</b>			
Antakia 2012	48	1	2,1%

### 7.2.1.8 Ból mięśni lub stawów

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni lub ból stawów wyniósł 1,9 %, por. Tabela 18.

Tabela 18. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni lub ból stawów.

Badanie	N	n	%
<b>Retrospektywne</b>			
Antakia 2012*	48	1	2,1%
Tursi 2014**	58	1	1,7%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>			1,9%

\* ból mięśni; \*\* ból stawów.

### 7.2.1.9 Ból głowy

Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy wyniósł 16,7 %, por. Tabela 19.

Tabela 19. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy.

Badanie	N	n	%
<b>Prospektywne</b>			
Sciaudone 2011	12	2	16,7%

### 7.2.1.10 Reakcja w miejscu infuzji

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu infuzji wyniósł 8,5%, por. Tabela 20.

Tabela 20. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu infuzji.

Badanie	N	n	%
<b>Prospektywne</b>			
Hyams 2011	33	3	9,1%
<b>Retrospektywne</b>			
Caviglia 2007	40	4	10,0%
Hirari 2013	45	2	4,4%
pacjenci z żywieniem dojelitowym >900kcal/dzień			
pacjenci z żywieniem dojelitowym <900 kcal/dzień lub bez żywienia dojelitowego	57	3	5,3%
Hukkinen 2014	13	1	7,7%
Tursi 2014	58	8	13,8%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>			8,5%



### 7.2.1.11 Infekcje ogółem

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje wyniósł 24,3%, por. Tabela 21.

Tabela 21. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje.

Badanie		N	n	%
<b>Prospektywne</b>				
Hyams 2011		33	28*	84,8%
<b>Retrospektywne</b>				
Hirari 2013	pacjenci z żywieniem dojelitowym >900kcal/dzień	45	0	0,0%
	pacjenci z żywieniem dojelitowym <900 kcal/dzień lub bez żywienia dojelitowego	57	3	5,3%
Hukkinen 2014		13	5	38,5%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>				24,3%

\* 3 poważne infekcje.

### 7.2.1.12 Infekcje oportunistyczne

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje oportunistyczne wyniósł 20,0 %, por. Tabela 22.

Tabela 22. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje oportunistyczne.

Badanie		N	n	%
<b>Retrospektywne</b>				
Caviglia 2007		40	8	20,0%

### 7.2.1.13 Nowotwory

Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiły nowotwory wyniósł 3,2 %, por. Tabela 23.

Tabela 23. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły nowotwory.

Badanie		N	n	%
<b>Prospektywne</b>				
Hyams 2011		33	0	0,0%
Tozer 2012		22	1	4,5%
<b>Retrospektywne</b>				
Caviglia 2007		40	2	5,0%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>				3,2%

### 7.2.1.14 Zgony

Średni odsetek zgonów wyniósł 0,7 %, por. Tabela 24

Tabela 24. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek zgonów.

Badanie	N	n	%
<b>Prospektywne</b>			
Hyams 2011	33	0	0,0%
Sciaudone 2011	12	0	0,0%
<b>Retrospektywne</b>			
Caviglia 2007	40	1	2,5%
Tursi 2014	58	0	0,0%
<b>Średnia ważona wielkością próby</b>			0,7%

## 7.2.2 Obserwacja pacjentów po zakończeniu terapii infliksymabem

### 7.2.2.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 45,2 %, por. Tabela 25.

Tabela 25. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	N	n	%
<b>Retrospektywne</b>			
Gonzaga 2009	42*	19	45,2%

\* w badaniu Gonzaga 2009 populacja pacjentów była podzielona na dwie grupy (grupę pacjentów, którzy po roku terapii podtrzymującej infliksymabem przerwali leczenie oraz grupę pacjentów leczonych infliksymabem przez cały czas trwania badania), w badaniu, w zakresie analizy bezpieczeństwa, przedstawiono jedynie wyniki dla grupy pacjentów, którzy po roku terapii podtrzymującej infliksymabem przerwali leczenie.

### 7.2.2.2 Reakcja w miejscu infuzji

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu infuzji wyniósł 2,6 %, por. Tabela 26.

Tabela 26. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu infuzji.

Badanie	N	n	%
<b>Retrospektywne</b>			
Chauvin 2014*	38	1	2,6%

\* w badaniu Chauvin 2014, pacjenci, którzy po przerwaniu terapii mieli nawrót choroby, byli ponownie leczeni infliksymabem.

### 7.2.2.3 Zgony

Odsetek zgonów wyniósł 4,8 %, por. Tabela 27.

Tabela 27. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek zgonów.

Badanie	N	n	%
<b>Retrospektywne</b>			
Gonzaga 2009	42*	2	4,8%

\* w badaniu Gonzaga 2009 populacja pacjentów była podzielona na dwie grupy (grupę pacjentów, którzy po roku terapii podtrzymującej infliksymabem przerwali leczenie oraz grupę pacjentów leczonych infliksymabem przez cały czas trwania badania), w badaniu, w zakresie analizy bezpieczeństwa, przedstawiono jedynie wyniki dla grupy pacjentów, którzy po roku terapii podtrzymującej infliksymabem przerwali leczenie.

## 8 Dyskusja danych i wyników

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu (Inflixtra®) w terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leczeniem podtrzymującym infliksymabem, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono utraty odpowiedzi na terapię. Interwencję stanowiła terapia infliksymabem trwająca ponad 12 miesięcy od podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Jako komparator wybrano schemat, w którym pacjenci stosowali infliksymab przez 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej, a następnie przerywali terapię infliksymabem lub kontynuowali terapię z wykorzystaniem placebo.

Analizę rozpoczęto od wykonania przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych i wtórnych. Poszukiwano randomizowanych, kontrolowanych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby, a także otwartych badań kontrolowanych, badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, badań niekontrolowanych, oraz rejestrów pacjentów. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (ClinicalTrials.gov) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych. Z uwagi na cel analizy, tj. długoterminową ocenę infliksymabu w leczeniu podtrzymującym choroby Leśniowskiego-Crohna, w strategii oprócz różnych nazw leku i choroby uwzględniono również słowa kluczowe związane z terapią podtrzymującą. Takie podejście zapewnia zawężenie badań dla infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do badań odnoszących się do fazy podtrzymującej leczenie. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria.

W toku przeszukiwań baz danych oceniono 4500 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 266 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań nie zidentyfikowano prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych, w których porównywano długoterminową terapię IFX (powyżej 12 miesięcy) z przerwaniem terapii IFX. Do analizy włączono 30 publikacji pierwotnych, w tym badania:

- 20 badań niekontrolowanych, w których oceniano stosowania IFX w horyzoncie > 12 miesięcy (7 prospektywnych i 13 retrospektywnych).
- 4 badania niekontrolowane, w którym obserwacji poddano pacjentów po przerwaniu leczenia IFX (1 prospektywne i 3 retrospektywne)
- 2 badanie, w którym pacjenci kontynuowali terapię przez 1 rok, a następnie przerywali leczenie IFX (1 prospektywne i 1 retrospektywne)

- 1 badanie retrospektywne, w którym porównywano skuteczność kontynuacji terapii IFX > 1 roku z wynikami uzyskanymi wśród pacjentów, którzy po co najmniej 1 roku przerywali terapię IFX.
- 3 badania retrospektywne, w których oceniano dodanie do terapii infliksymabem diety elementarnej bądź żywienia dojelitowego.

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto dwa przeglądy systematyczne, w których opisywano skuteczność długoterminowego stosowania IFX (powyżej 1 roku).

### Wyniki

Dostępne wyniki sugerują, że stosowanie infliksymabu powyżej 1 roku przynosi korzyści kliniczne. W horyzoncie obserwacji dłuższym niż 1 rok średnio 62,5% pacjentów pozostawało w remisji. W przypadku badań, w których obserwowano pacjentów po zakończeniu terapii infliksymabem ponad połowa pacjentów miała nawrót choroby i ponownie rozpoczęła terapię infliksymabem.

Stosunkowo niewielka liczba zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach pozwala przypuszczać, że infliksymab stosowany powyżej 1 roku jest terapią bezpieczną. Poważne zdarzenia niepożądane przedstawiono jedynie w kilku badaniach, średni odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane wyniósł 5,7%. Z ciężkich zdarzeń niepożądanych dostępne są dane jedynie na temat występowania nowotworów (w 3 badaniach), średni odsetek pacjentów był równy 3,2%. Brak raportowanych w pozostałych badaniach ciężkich zdarzeń niepożądanych pozwala przypuszczać, że nie występowały one wśród pacjentów leczonych infliksymabem. Ponadto, zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie również zostały opisane jedynie w części badań. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, występowały one średnio u 24,3% pacjentów, infekcje oportunistyczne raportowane w jednym badaniu występowały u 20% pacjentów.

Ze względu na brak badań kontrolowanych porównujących długoterminowe stosowanie infliksymabu z przerwaniem terapii infliksymabem po trwającej co najmniej 12 miesięcy terapii podtrzymującej wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa interwencji względem komparatora zdefiniowanego w PICO jest mocno ograniczone. Niemniej jednak, brak takich badań nie jest podstawą do stwierdzenia, że kontynuowanie terapii infliksymabem powyżej jednego roku charakteryzuje się mniejszą skutecznością lub gorszym profilem bezpieczeństwa niż przerwanie terapii infliksymabem i ponowne jej rozpoczęcie w momencie nawrotu choroby.

Warto podkreślić, że panel ekspertów europejskich w publikacji z 2013 r. uznał za "właściwe" zaprzestanie stosowania azatiopryny/6-MP, metotreksatu i inhibitorów TNF- $\alpha$  w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub w monoterapii jako leczenie podtrzymujące po 4 lata w przypadku pacjentów krętniczo-okrężniczą luminalną postacią chLC w remisji klinicznej po wcześniejszej operacji lub będących w remisji klinicznej lub endoskopowej.

Przerwanie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  zostało uznane za właściwe po 4 latach u pacjentów w remisji klinicznej i po 2 latach u pacjentów w remisji klinicznej i endoskopowej. W przypadku pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone jako terapię podtrzymującą, przerwanie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  uznano za właściwe po 2 latach dla remisji klinicznej i/lub endoskopowej.<sup>31</sup>

## 9 Ograniczenia

Niniejsza analiza podlega pewnym ograniczeniom.

- Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak kontrolowanych badań porównujących stosowanie infliksymabu powyżej 12 miesięcy z przerwaniem terapii infliksymabem po trwającej 12 miesięcy terapii podtrzymującej. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano projekt randomizowanego badania STOP IT, w którym porównywano kontynuowanie terapii infliksymabem wśród pacjentów z remisją w porównaniu do przerwania terapii infliksymabem utrzymujących remisję. Niestety badanie to jest obecnie na etapie rekrutowania uczestników i wg informacji zawartych na stronach [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) pierwsze wyniki będą dostępne dopiero w listopadzie 2016 roku. Do czasu opublikowania wyników tego badania, najlepszym (i jedynym) źródłem dowodów są wyniki badań niekontrolowanych, w których oceniano stosowanie infliksymabu w dłuższym horyzoncie.
- Stosunkowo niewielka liczba pacjentów w badaniach dotyczących stosowania infliksymabu powyżej jednego roku sprawia, że wiarygodna interpretacja rzadko występujących zdarzeń niepożądanych jest niemożliwe i w pewnym stopniu ogranicza wnioskowanie na temat bezpieczeństwa infliksymabu.

## 10 Wnioski

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu (Inflixtra®) w terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leczonych infliksymabem, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię.

W toku przeszukiwań baz danych nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano terapię infliksymabem trwającą powyżej 12 miesięcy z przerwaniem terapii infliksymabem u pacjentów pozostających w remisji. W związku z tym wnioskowanie oparto na wynikach badań niekontrolowanych i ograniczono do oceny skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania infliksymabu.

Na podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że terapia infliksymabem przynosi korzyści kliniczne, w horyzoncie obserwacji dłuższym niż 1 rok średnio 62,5% pacjentów pozostawało w remisji. Ponadto, analiza bezpieczeństwa sugeruje, że stosowanie infliksymabu w dłuższym horyzoncie obserwacji jest stosunkowo bezpieczne.



## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 28. Strategia przeszukiwania *The Cochrane Library* (14.08.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	infiximab	1193
#2	monoclonal antibody ca2	24
#3	Mab ca2	4
#4	Remicade	60
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1208
#6	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1033
#7	Crohn Disease	2002
#8	Crohn's disease	1803
#9	regional enteritis	31
#10	Crohn's Enteritis	118
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2019
#12	maintenance	23431
#13	long-term	56994
#14	long term	58510
#15	#12 OR #13 OR #14	77269
#16	#5 AND #11 AND #15	164

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) (14.08.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'infiximab'/exp OR 'infiximab' AND [embase]/lim	32 329
#2	monoclonal AND antibody AND ca2 AND [embase]/lim	175
#3	mab AND ca2 AND [embase]/lim	35
#4	remicade AND [embase]/lim	3791
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	32 512
#6	'crohn disease'/exp OR 'crohn disease' AND [embase]/lim	57 067
#7	crohns AND disease AND [embase]/lim	1701
#8	crohn AND disease AND [embase]/lim	64 342
#9	regional AND enteritis AND [embase]/lim	919
#10	crohn AND enteritis AND [embase]/lim	18 197
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	65 112
#12	'maintenance therapy'/exp OR 'maintenance therapy' AND [embase]/lim	856 332
#13	maintenance AND [embase]/lim	235 825
#14	'long term' AND [embase]/lim	685 486
#15	#12 OR #13 OR #14	1 574 217
#16	#5 AND #11 AND #15	3529

Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) (14.08.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"infliximab" [Supplementary Concept]	7344
#2	infliximab	10 209
#3	monoclonal antibody cA2	10 219
#4	MAb cA2	10 211
#5	Remicade	10 233
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	10 245
#7	"Crohn Disease"[Mesh]	31 575
#8	Crohn Disease	33 072
#9	Crohn's disease	42 855
#10	regional enteritis	33 350
#11	Crohn's Enteritis	33 230
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	43 125
#13	maintenance	233 223
#14	long-term	587 253
#15	long term	599 235
#16	#13 OR #14 OR #15	812 348
#17	#6 AND #12 AND #16	807

## **Aneks 2. Prace włączone do opracowania**

### **Opracowania pierwotne**

#### **Badania retrospektywne**

Antakia R, Shorthouse AJ, Robinson K, Lobo AJ. Combined modality treatment for complex fistulating perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2013 Feb;15(2):210-6. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03124.x.

Caviglia R, Ribolsi M, Rizzi M, Emerenziani S, Annunziata M, Cicala M. Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: efficacy and safety long-term follow-up. *World J Gastroenterol.* 2007 Oct 21;13(39):5238-44.

Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, Le Baleur Y, Mesli F, Bastuji-Garin S2, Delchier JC, Amiot A. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Liver Dis.* 2014 Aug;46(8):695-700. doi: 10.1016/j.dld.2014.04.012. Epub 2014 Jun 2.

Domènech E, Hinojosa J, Nos P, Garcia-Planella E, Cabré E, Bernal I, Gassull MA. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Dec;22(11-12):1107-13.

Falaiye TO, Mitchell KR, Lu Z, Saville BR, Horst SN, Moulton DE, Schwartz DA, Wilson KT, Rosen MJ. Outcomes following infliximab therapy for pediatric patients hospitalized with refractory colitis-predominant IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Feb;58(2):213-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a98df2.

Gonzaga JE, Ananthkrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Zadvornova Y, Johnson K, Otterson MF, Binion DG. Durability of infliximab in Crohn's disease: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Dec;15(12):1837-43. doi: 10.1002/ibd.20974. Epub 2009 May 21.

Hirai F, Ishihara H, Yada S, Esaki M, Ohwan T, Nozaki R, Ashizuka S, Inatsu H, Ohi H, Aoyagi K, Mizuta Y, Matsumoto T, Matsui T. Effectiveness of concomitant enteral nutrition therapy and infliximab for maintenance treatment of Crohn's disease in adults. *Dig Dis Sci.* 2013 May;58(5):1329-34. doi: 10.1007/s10620-012-2374-2. Epub 2012 Aug 29.

Hukkinen M., Pakarinen MP, Piekkala M, Koivusalo A, Rintala R, Kolho KL. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Aug;8(8):756-62. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.001. Epub 2014 Jan 18.

Kamata N, Oshitani N, Watanabe K, Watanabe K, Hosomi S, Noguchi A, Yukawa T, Yamagami H, Shiba M, Tanigawa T, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Efficacy of concomitant elemental diet therapy in scheduled infliximab therapy in

patients with Crohn's disease to prevent loss of response. *Dig Dis Sci.* 2015 May;60(5):1382-8. doi: 10.1007/s10620-014-3493-8. Epub 2014 Dec 23.

Kolho KL, Sipponen T. The long-term outcome of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy related to fecal calprotectin values during induction therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Apr;49(4):434-41. doi: 10.3109/00365521.2014.886719. Epub 2014 Mar 6.

Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN. Crohn's disease outpatients treated with adalimumab have an earlier secondary loss of response and requirement for dose escalation compared to infliximab: a real life cohort study. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov;8(11):1454-63. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.007. Epub 2014 Jun 16.

Ono Y, Hirai F, Matsui T, Beppu T, Yano Y, Takatsu N, Takaki Y, Nagahama T, Hisabe T, Yao K, Higashi D, Futami K. Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc.* 2012 Nov;24(6):432-8. doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01315.x. Epub 2012 Apr 12.

Pedersen N, Duricova D, Lenicek M, Elkjaer M, Bortlik M, Andersen PS, Vitek L, Davidsen B, Wewer V, Lukas M, Munkholm P. Infliximab dependency is related to decreased surgical rates in adult Crohn's disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Oct;22(10):1196-203. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833dde2e.

Pelletier AL, Kalisazan B, Wienckiewicz J, Bouarioua N, Soulé JC. Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Feb 1;29(3):279-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03887.x. Epub 2008 Nov 8.

Sazuka S, Katsuno T, Nakagawa T, Saito M, Saito K, Matsumura T, Arai M, Sato T, Yokosuka O. Concomitant use of enteral nutrition therapy is associated with sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Nov;66(11):1219-23. doi: 10.1038/ejcn.2012.120. Epub 2012 Sep 26.

Schwartz DA, White CM, Wise PE, Herline AJ. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Aug;11(8):727-32.

Stein DJ, Ananthakrishnan AN, Issa M, Williams JB, Beaulieu DB, Zadvornova Y, Ward A, Johnson K, Knox JF, Skaros S, Binion DG. Impact of prior irregular infliximab dosing on performance of long-term infliximab maintenance therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Jul;16(7):1173-9. doi: 10.1002/ibd.21164.

Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):9170-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9170.

Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti G, Penna A, Castrignano V. Safety and effectiveness of infliximab for inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Jan;14(1):47-55.

Tursi A, Elisei W, Picchio M, Penna A, Lecca PG5, Forti G6, Giorgetti G, Faggiani R, Zampaletta C, Pelecca G8, Brandimarte G. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. *Eur J Intern Med*. 2014 Jun;25(5):485-90. doi: 10.1016/j.ejim.2014.02.010. Epub 2014 Mar 13.

Waugh AW, Garg S, Matic K, Gramlich L, Wong C, Sadowski DC, Millan M, Bailey R, Todoruk D, Cherry R, Teshima CW, Dieleman L, Fedorak RN. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(9):1129-34. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04446.x. Epub 2010 Aug 30.

Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougenot JF, Chatenoud L, Schmitz J, Cézard JP, Goulet O, Hugot JP, Ruemmele FM. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Mar;46(3):293-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815604cd.

### **Badania prospektywne**

Dai C., Liu WX., Jiang M., Sun MJ. 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.

Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, Johanns J, Lang Y, Markowitz J, Cohen S, Winter HS, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin*. 2011 Mar;27(3):651-62. doi: 10.1185/03007995.2010.547575. Epub 2011 Jan 18.

Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Paintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M; Groupe D'etudes Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):63-70.e5; quiz e31. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.034. Epub 2011 Sep 22.

Nakahigashi M, Yamamoto T. Increases in body mass index during infliximab therapy in patients with Crohn's disease: an open label prospective study. *Cytokine*. 2011 Nov;56(2):531-5. doi: 10.1016/j.cyto.2011.07.013. Epub 2011 Aug 4.

Pallota N., Barberani F., Hassan N.A., Guagnozzi D., Vincoli G., Corazziari E. Effect of infliximab on small bowel stenoses in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2008 Mar 28; 14(12): 1885–1890.

Sakuraba H, Ishiguro Y, Hasui K, Hiraga H, Fukuda S, Shibutani K, Takai Y. Prediction of maintained mucosal healing in patients with Crohn's disease under treatment with infliximab using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Digestion.* 2014;89(1):49-54. doi: 10.1159/000356220. Epub 2014 Jan 20.

Sciaudone G, Pellino G, Riegler G, Selvaggi F. Infliximab in drug-naïve patients with failed ileorectal anastomosis for Crohn's disease: a new chance for sparing the rectum? *Eur Surg Res.* 2011;46(4):163-8. doi: 10.1159/000324398. Epub 2011 Mar 31.

Tozer P, Ng SC, Siddiqui MR, Plamondon S, Burling D, Gupta A, Swatton A, Tripoli S, Vaizey CJ, Kamm MA, Phillips R, Hart A. Long-term MRI-guided combined anti-TNF- $\alpha$  and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Oct;18(10):1825-34. doi: 10.1002/ibd.21940. Epub 2012 Jan 4.

### **Opracowania wtórne**

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 Feb;11(2):156-75.

Wang Z., Wang J., Fu L., Dong S., Ge y., Zhang J., Huang B., Wang Q., Wang Z. Effectiveness and risk associated with infliximab alone and in combination with immunosuppressors for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *nt J Clin Exp Med.* 2015; 8(4): 4846–4854.

### Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
2007	Evaluating the Safety and Efficacy of Biologic Agents in Crohn's Disease. <i>Gastroenterology and Hepatology</i> 3(8 SUPPL. 23): 5-12.	brak dostępu do publikacji
Adedokun 2013	Adedokun OJ, Xu Z, Padgett L, Blank M, Johanns J, Griffiths A, Ford J, Zhou H, Guzzo C, Davis HM, Hyams J. Pharmacokinetics of infliximab in children with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2013 Dec;19(13):2753-62.	zbyt krótki horyzont
af Bjorkesten 2011	af Björkesten CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila PE, Sipponen T, Färkkilä MA. Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2011 Apr;17(4):947-53.	brak wyników długoterminowych
Akobeng 2008a	Akobeng AK. Crohn's disease: current treatment options. <i>Arch Dis Child.</i> 2008 Sep;93(9):787-92.	brak wyników długoterminowych
Akobeng 2008b	Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2008 Jan1;27(1):11-8. Epub 2007 Oct 5. Review.	brak wyników długoterminowych
Al Fadda 2012	Fadda MA, Peedikayil MC, Kagevi I, Kahtani KA, Ben AA, Al HI, Sohaibani FA, Quaiz MA, Abdulla M, Khan MQ, Helmy A. Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a hospital-based clinical study of 312 patients. <i>Ann Saudi Med.</i> 2012 May-Jun;32(3):276-82.	niewłaściwa populacja
Alessandroni 2011	Alessandroni L, Kohn A, Cosentino R, Marrollo M, Papi C, Monterubbianesi R, Tersigni R. Local injection of infliximab in severe fistulating perianal Crohn's disease: an open uncontrolled study. <i>Tech Coloproctol.</i> 2011 Dec;15(4):407-12.	dawkowanie niezgodne z programem lekowym
Álvarez 2011	Alvarez JA, Bermejo F, Algaba A, Hernandez MP, Grau M. Surgical repair and biological therapy for fecal incontinence in Crohn's disease involving both sphincter defects and complex fistulas. <i>J Crohns Colitis.</i> 2011 Dec;5(6):598-607.	niekompletne dane (brak informacji o nieskuteczności operacji)
Alzafiri 2011	Alzafiri R, Holcroft CA, Malolepszy P, Cohen A, Szilagyi A. Infliximab therapy for moderately severe Crohn's disease and ulcerative colitis: a retrospective comparison over 6 years. <i>Clin Exp Gastroenterol.</i> 2011;4:9-17.	nie wszyscy pacjenci kontynuowali terapię infliksymabem w czasie obserwacji
Amiot 2014	Amiot A, Setakhr V, Seksik P, Allez M, Treton X, De Vos M, Laharie D, Colombel JF, Abitbol V, Reimund JM, Moreau J, Veyrac M, Flourié B, Cosnes J, Lemann M, Bouhnik Y. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2014 Sep;109(9):1443-9. doi: 10.1038/ajg.2014.183. Epub 2014 Aug 5. PubMed PMID: 25091063.	publikacja niezgodna z tematem (ogólne informacje dotyczące terapii anty-TNF)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Andrisani 2013	Andrisani G, Frasca D, Romero M, Armuzzi A, Felice C, Marzo M, Pugliese D, Papa A, Mocchi G, De Vitis I, Rapaccini GL, Blomberg BB, Guidi L. Immune response to influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory bowel disease patients treated with anti TNF- $\alpha$ agents: effects of combined therapy with immunosuppressants. <i>J Crohns Colitis</i> . 2013 May;7(4):301-7. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.011. Epub 2012 Jun 5. PubMed PMID: 22673636; PubMed Central PMCID: PMC3862353.	brak wyników dla infliksymabu
Araki 2014a	Araki T, Okita Y, Fujikawa H, Ohi M, Tanaka K, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Redo ileal pouch-anal anastomosis combined with anti-TNF- $\alpha$ maintenance therapy for Crohn's disease with pelvic fistula: report of two cases. <i>Surg Today</i> . 2014 Oct;44(10):1982-5. doi: 10.1007/s00595-014-0831-6. Epub 2014 Jan 18. PubMed PMID: 24442570.	publikacja niezgodna z tematem (opis dwóch przypadków)
Araki 2014b	Araki T, Uchida K, Okita Y, Fujikawa H, Inoue M, Ohi M, Tanaka K, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Impact of postoperative infliximab maintenance therapy on preventing the surgical recurrence of Crohn's disease: a single-center paired case-control study. <i>Surg Today</i> . 2014 Feb;44(2):291-6. doi: 10.1007/s00595-013-0538-0. Epub 2013 Mar 6. PubMed PMID: 23463537.	niekompletne dane (brak informacji o nieskuteczności operacji)
Armuzzi 2008	Armuzzi A, De Pascalis B, Fedeli P, De Vincentis F, Gasbarrini A. Infliximab in Crohn's disease: early and long-term treatment. <i>Dig Liver Dis</i> . 2008 Jul;40 Suppl 2:S271-9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60537-X. PubMed PMID: 18599000.	publikacja niezgodna z tematem
Armuzzi 2013	Armuzzi A, Felice C, Papa A, Marzo M, Pugliese D, Andrisani G, Federico F, De Vitis I, Rapaccini GL, Guidi L. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. <i>J Crohns Colitis</i> . 2013 Dec;7(12):e623-9. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.020. Epub 2013 Jun 27. PubMed PMID: 23810678.	zbyt krótki horyzont
Arnott 2003	Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2003 Jun 15;17(12):1451-7. PubMed PMID: 12823146.	zbyt krótki horyzont
Asgharpour 2013	Asgharpour A, Cheng J, Bickston SJ. Adalimumab treatment in Crohn's disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the EXTEND trial. <i>Clin Exp Gastroenterol</i> . 2013 Aug 30;6:153-60.	publikacja niezgodna z tematem
Assa 2013	Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, Bujanover Y, Shamir R. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis</i> . 2013 Jun;7(5):369-76. doi: 10.1016/j.crohns.2012.03.006. Epub 2012 Apr 5. PubMed PMID: 22483567.	brak wyników dla infliksymabu



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Assche 2008	Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. <i>Gastroenterology</i> . 2008 Jun;134(7):1861-8. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.004. Epub 2008 Mar 8.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (brak fazy indukcji infliksymabem)
Babouri 2013	Babouri A, Buisson A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Tolerability of one hour 10 mg/kg infliximab infusions in patients with inflammatory bowel disease. <i>J Crohns Colitis</i> . 2013 Mar;7(2):129-33. doi: 10.1016/j.crohns.2012.03.007. Epub 2012 Apr 1. PubMed PMID: 22472090.	zbyt krótki horyzont
Babouri 2014	Babouri A, Roblin X, Filippi J, Hébuterne X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Tolerability of one hour 10mg/kg infliximab infusions in inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter cohort study. <i>J Crohns Colitis</i> . 2014 Feb;8(2):161-5. doi: 10.1016/j.crohns.2013.08.004. Epub 2013 Aug 30. PubMed PMID: 23994253.	zbyt krótki horyzont
Baert 2003	Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. <i>N Engl J Med</i> . 2003 Feb 13;348(7):601-8. PubMed PMID: 12584368.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (faza podtrzymująca obejmuje maksymalnie 6 infuzji)
Baert 2007	Baert F, De Vos M, Louis E, Vermeire S; Belgian IBD Research Group. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? <i>Acta Gastroenterol Belg</i> . 2007 Apr-Jun;70(2):163-70. Review. PubMed PMID: 17715629.	nie jest to przegląd systematyczny
Baert 2013	Baert F, Glorieus E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D, Dewit O, Caenepeel P, Louis E, Van Assche G; BIRD (Belgian IBD Research and Development). Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. <i>J Crohns Colitis</i> . 2013 Mar;7(2):154-60. doi: 10.1016/j.crohns.2012.03.018. Epub 2012 Apr 24. PubMed PMID: 22537637.	publikacja niezgodna z tematem
Baert 2014	Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, Lockton S, Rutgeerts P, Vermeire S. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2014 Sep;12(9):1474-81.e2; quiz e91. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.033. Epub 2014 Jan 29. PubMed PMID: 24486408.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem
Bailey 2011	Bailey R.A., MD, FASN; Waters H.C., MS, MBA; Ernst F.R., PharmD, MS; Johnson B.H., MBA; and McKenzie R.S. Infliximab Dosing and Administration Patterns in Patients With Crohn's Disease in a Hospital Outpatient Setting. <i>The American Journal of Pharmacy Benefits</i> Vol. 3, No. 6 .	brak wyników długoterminowych

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Balzola 2012	"Clinical Reviews. Expert Commentary on Recent Key Papers Prepared by Federico Balzola, MD, Garret Cullen, MD, Gwo-Tzer Ho, MRCP, PhD, Richard K Russell, PhD, and Jan Wehkamp, MD. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. Gut 2012;61:229-34."	publikacja niezgodna z tematem
Banovic 2009	Banovic I, Gilibert D, Cosnes J. Perception of improved state of health and subjective quality of life in Crohn's disease patients treated with Infliximab. J Crohns Colitis. 2009 Feb;3(1):25-31.	niekompletne dane (nieznany horyzont badania)
Bebb 2004	Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for Crohn's disease? Aliment Pharmacol Ther. 2004 Jul 15;20(2):151-9. Review. PubMed PMID: 15233694.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukano tylko bazę Medline)
Behm 2008	Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006893. doi: 10.1002/14651858.CD006893. Review. PubMed PMID: 18254120.	zbyt krótki horyzont
Ben-Horin 2015	Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, Kopylov U, Loebstein R, Weiss B, Eliakim R, Del Tedesco E, Paul S, Roblin X. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Aug;42(3):356-64.	publikacja niezgodna z tematem
Beppu 2015	Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K. Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. Dig Endosc. 2015 Jan;27(1):73-81.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Bermejo 2008	Bermejo F, López San Román A, Algaba A, van Domselaar M, Carneros JA, Rivero M, Piqueras B, Valer MP. [Efficacy of premedication with intravenous corticosteroids and antihistaminics in preventing infusion reactions to infliximab]. Gastroenterol Hepatol. 2008 Dec;31(10):629-32. doi: 10.1016/S0210-5705(08)75809-6. Epub 2009 Jan 7. Spanish. PubMed PMID: 19174078.	publikacja w języku obcym
Bernstein 2005	Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2005 Sep;100(9):2031-5. PubMed PMID: 16128948.	zbyt krótki horyzont
Biancone 2003	Biancone L, Tosti C, Fina D, Fantini M, De Nigris F, Geremia A, Pallone F. Review article: maintenance treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jun;17 Suppl 2:31-7. Review. PubMed PMID: 12786610.	nie jest to przegląd systematyczny

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Biancone 2006a	Biancone L, Cretella M, Tosti C, Palmieri G, Petruzzello C, Geremia A, Calabrese E, Pallone F. Local injection of infliximab in the postoperative recurrence of Crohn's disease. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2006 Mar;63(3):486-92. PubMed PMID: 16500402.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (infliksymab podawany miejscowo)
Biancone 2006b	Biancone L, Orlando A, Kohn A, Colombo E, Sostegni R, Angelucci E, Rizzello F, Castiglione F, Benazzato L, Papi C, Meucci G, Riegler G, Petruzzello C, Mocciaro F, Geremia A, Calabrese E, Cottone M, Pallone F. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. <i>Gut.</i> 2006 Feb;55(2):228-33. Epub 2005 Aug 24. PubMed PMID: 16120759; PubMed Central PMCID: PMC1856527.	brak wyników dla infliksymabu
Biancone 2011	Biancone L, Petruzzello C, Orlando A, Kohn A, Ardizzone S, Daperno M, Angelucci E, Castiglione F, D'Inca R, Zorzi F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Sica G, Rizzello F, Mocciaro F, Onali S, Calabrese E, Cottone M, Pallone F. Cancer in Crohn's Disease patients treated with infliximab: a long-term multicenter matched pair study. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2011 Mar;17(3):758-66. doi: 10.1002/ibd.21416. PubMed PMID: 20684009.	brak wyników dla infliksymabu
Billioud 2011	Billioud V, Laharie D, Filippi J, Roblin X, Oussalah A, Chevaux JB, Hébuterne X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: a French multicenter experience. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2011 Jan;17(1):152-9. doi: 10.1002/ibd.21491.	publikacja niezgodna z tematem
Blackhouse 2012	Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D, Tarride JE, Goeree R. Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- $\alpha$ drugs for refractory Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis.</i> 2012 Feb;6(1):77-85. doi: 10.1016/j.crohns.2011.07.007. Epub 2011 Sep 9. PubMed PMID: 22261531.	publikacja niezgodna z tematem
Bodger 2005	Bodger K. Economic implications of biological therapies for Crohn's disease: review of infliximab. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2005;23(9):875-88. Review. PubMed PMID: 16153132.	nie jest to przegląd systematyczny (preszukano tylko bazę Medline)
Bortlik 2013	Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, Komarek A, Lukas M. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis.</i> 2013 Oct;7(9):736-43. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.019. Epub 2012 Nov 29. PubMed PMID: 23200919.	dawkovanie niezgodne z programem lekowym
Bouguen 2009	Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L, Oussalah A, Bigard MA, Bretagne JF, Peyrin-Biroulet L. Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Oct;30(7):749-56. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04089.x. Epub 2009 Jul 6. PubMed PMID: 19583709.	brak wyników dla odpowiedniej grupy pacjentów

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bouguen 2013	Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2013 Aug;11(8):975-81.e1-4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.042. Epub 2013 Jan 30. PubMed PMID: 23376316.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Bressler 2006	Bressler B, Sands BE. Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006 Nov 1;24(9):1283-93. Review. PubMed PMID: 17059510.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukano tylko bazę Medline)
Breynaert 2011	Breynaert C, Ferrante M, Fidler H, Van Steen K, Noman M, Ballet V, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Tolerability of shortened infliximab infusion times in patients with inflammatory bowel diseases: a single-center cohort study. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2011 Apr;106(4):778-85. doi: 10.1038/ajg.2011.61. Epub 2011 Mar 15. PubMed PMID: 21407184.	niekompletne dane (nieznany horyzont badania)
Brookes 2004	Brookes MJ, Green JR. Maintenance of remission in Crohn's disease: current and emerging therapeutic options. <i>Drugs.</i> 2004;64(10):1069-89. Review. PubMed PMID: 15139787.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukano tylko bazę Medline)
Buhl 2014	Buhl S.S., Steenholdt C., Brynskov J., Thomsen O.O., Bendtzen C., Andrew Ainsworth M. Discontinuation of infliximab therapy in patients with Crohn's disease in sustained complete remission (the STOP IT study): protocol for a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. <i>BMJ Open</i> 2014;4:e005887 doi:10.1136/bmjopen-2014-005887.	brak wyników (protokół)
Burisch 2014	Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. <i>Dan Med J.</i> 2014 Jan;61(1):B4778.	publikacja niezgodna z tematem
Cameron 2015	Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, Jamison A, McGrogan P, Bisset WM, Gillett PM, Russell RK, Wilson DC. Anti-TNF therapy for paediatric IBD: the Scottish national experience. <i>Arch Dis Child.</i> 2015 Apr;100(4):399-405. doi: 10.1136/archdischild-2013-305812. Epub 2015 Feb 12.	zbyt krótki horyzont
Candon 2006	Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cézard JP. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. <i>Clin Immunol.</i> 2006 Jan;118(1):11-9. Epub 2005 Aug 25. PubMed PMID: 16125467.	niekompletne dane (nieznany horyzont badania)
Caprilli 2005	Caprilli R, Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, Castiglione F, Cottone M, Meucci G, Paoluzi P, Papi C, Sturniolo GC, Vecchi M. Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel diseases assessed by RAND method: Italian Group for IBD (IG-IBD) position statement. <i>Dig Liver Dis.</i> 2005 Jun;37(6):407-17. Review. PubMed PMID: 15893279.	publikacja niezgodna z tematem

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Carter 2011	Carter CT, Waters HC, Smith DB. Impact of infliximab adherence on Crohn's disease-related healthcare utilization and inpatient costs. <i>Adv Ther.</i> 2011 Aug;28(8):671-83. doi: 10.1007/s12325-011-0048-7. Epub 2011 Aug 3. PubMed PMID: 21818671.	zbyt krótki horyzont
Carter 2012	Carter CT, Waters HC, Smith DB. Effect of a continuous measure of adherence with infliximab maintenance treatment on inpatient outcomes in Crohn's disease. <i>Patient Prefer Adherence.</i> 2012;6:417-26. doi: 10.2147/PPA.S31115. Epub 2012 Jun 5.	zbyt krótki horyzont
Casellas 2007	Casellas F, Rodrigo L, Niño P, Pantiga C, Riestra S, Malagelada JR. Sustained improvement of health-related quality of life in Crohn's disease patients treated with infliximab and azathioprine for 4 years. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2007 Nov;13(11):1395-400. PubMed PMID: 17567874.	publikacja niezgodna z tematem (ocena jakości życia)
Caspersen 2008	Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, Sarto P, Hansen TS, Wewer V, Bendtsen F, Moesgaard F, Munkholm P; Danish Crohn Colitis Database. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2008 Nov;6(11):1212-7; quiz 1176. doi: 10.1016/j.cgh.2008.05.010. Epub 2008 Oct 9. PubMed PMID: 18848503.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Caviglia 2008	Caviglia R, Boskoski I, Cicala M. Long-term treatment with infliximab in inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2008 Sep;7(5):617-32. doi: 10.1517/14740338.7.5.617.	nie jest to przegląd systematyczny
Caviglia 2009	Caviglia Boškoski I, Cicala M. Maintenance treatment with infliximab for the management of Crohn's disease in adults. <i>Biologics.</i> 2009; 3: 39-49.	nie jest to przegląd systematyczny
Çekiç 2015	Çekiç C, Aslan F, Vatanserver S, Topal F, Yüksel ES, Alper E, Dalli A, Ünsal B. Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. <i>Ann Gastroenterol.</i> 2015 Apr-Jun;28(2):241-246.	brak wyników dla infliksymabu
Chaparro 2011	Chaparro M, Panes J, García V, Mañosa M, Esteve M, Merino O, Andreu M, Gutierrez A, Gomollón F, Cabriada JL, Montoro MA, Mendoza JL, Nos P, Gisbert JP. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2011 Feb;45(2):113-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181ebaef9. PubMed PMID: 21242747.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Chaparro 2012	Chaparro M, Andreu M, Barreiro-de Acosta M, García-Planella E, Ricart E, Domènech E, Esteve M, Merino O, Nos P, Peñalva M, Gisbert JP. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. <i>World J Gastroenterol.</i> 2012 Oct 7;18(37):5219-24. doi: 10.3748/wjg.v18.i37.5219. PubMed PMID: 23066316; PubMed Central PMCID: PMC3468854.	niewłaściwa populacja

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Church 2014	Church PC, Guan J, Walters TD, Frost K, Assa A, Muise AM, Griffiths AM. Infiximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2014 Jul;20(7):1177-86. doi: 10.1097/MIB.000000000000083. PubMed PMID: 24865777.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Clare 2009	Clare DF, Alexander FC, Mike S, Dan G, Allan F, Lisa W, Peter HJ. Accelerated infiximab infusions are safe and well tolerated in patients with inflammatory bowel disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2009 Jan;21(1):71-5. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283081afe. PubMed PMID: 19060632.	brak wyników dla pacjentów z chLC
Clark 2003	Clark W, Raftery J, Song F, Barton P, Cummins C, Fry-Smith A, and Burls A. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infiximab for the treatment of Crohn's disease. <i>Health Technol Assess.</i> 2003;7(3):1-67.	zbyt krótki horyzont
Colombel 2003	Colombel JF, Ricart E, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Young-Fadok T, Dozois EJ, Wolff BG, Devine R, Pemberton JH, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infiximab. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2003 Oct;98(10):2239-44. PubMed PMID: 14572574.	niewłaściwa populacja
Colombel 2004	Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infiximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. <i>Gastroenterology.</i> 2004 Jan;126(1):19-31. PubMed PMID: 14699483.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Cornillie 2014	Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, Rutgeerts P, Vermeire S. Postinduction serum infiximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infiximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. <i>Gut.</i> 2014 Nov;63(11):1721-7. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304094. Epub 2014 Jan 28. PubMed PMID: 24474383; PubMed Central PMCID: PMC4215276.	zbyt krótki horyzont
Cottone 2002	Cottone M, Orlando A, Casà A, Oliva L. Maintenance infiximab for Crohn's disease. <i>The Lancet</i> Vol 360 November 16, 2002.	publikacja niezgodna z tematem
Cottone 2011	Cottone M, Criscuoli V. Infiximab to treat Crohn's disease: an update. <i>Clin Exp Gastroenterol.</i> 2011;4:227-38. doi: 10.2147/CEG.S6440. Epub 2011 Sep 26.	nie jest to przegląd systematyczny
Crombe 2011	Crombé V, Salleron J, Savoye G, Dupas JL, Vernier-Massouille G, Lerebours E, Cortot A, Merle V, Vasseur F, Turck D, Gower-Rousseau C, Lémann M, Colombel JF, Duhamel A. Long-term outcome of treatment with infiximab in pediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2011 Oct;17(10):2144-52. doi: 10.1002/ibd.21615. Epub 2011 Feb 1. PubMed PMID: 21287665.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cuffari 2003	Cuffari C, Lichtenstein GR. Maintenance infliximab therapy in patients with Crohn's disease: how long, how much, how frequent? <i>Gastroenterology</i> . 2003 Jun;124(7):1988-90. PubMed PMID: 12806638.	publikacja niezgodna z tematem
Danese 2011	Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- $\alpha$ therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2011 Jul;34(1):1-10. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04679.x. Epub 2011 May 3. Review. PubMed PMID: 21539588.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukano tylko bazę Medline)
de Bie 2011	De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, Van Rheenen PF, Schweizer JJ, Hoekstra JH, Norbruis OF, Tjon A Ten WE, Vreugdenhil AC, Deckers-Kocken JM, Gijsbers CF, Escher JC, De Ridder L. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2011 Jan;33(2):243-50. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04507.x. Epub 2010 Nov 14. PubMed PMID: 21083595.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
de Ridder 2002	de Ridder L, Escher JC, Taminiau JA. [Infliximab therapy in children and adolescents with refractory Crohn's disease in the Netherlands; experience with 23 patients]. <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> . 2002 Oct 5;146(40):1879-83. Dutch. PubMed PMID: 12395595.	publikacja w języku obcym
de Ridder 2004	de Ridder L, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, Houwen RH, Norbruis OF, Derkx BH, Taminiau JA. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2004 Jul;39(1):46-52. PubMed PMID: 15187780.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
de Ridder 2008	de Ridder L, Rings EH, Damen GM, Kneepkens CM, Schweizer JJ, Kokke FT, Benninga MA, Norbruis OF, Hoekstra JH, Gijsbers CF, Escher JC. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2008 Mar;14(3):353-8. PubMed PMID: 18069674.	brak wyników dla odpowiedniej grupy pacjentów
D'Haens 2008	D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. <i>Lancet</i> . 2008 Feb 23;371(9613):660-7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60304-9.	brak wyników dla infliksymabu
D'Inca 2012	D'Inca R, and R. Caccaro (2012). Randomized Controlled Trials in Maintenance of Remission in Crohn's Disease. <i>Reviews on Recent Clinical Trials</i> 7(4): 270-283.	brak dostępu do publikacji

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Domènech 2007	Domènech E, Zabana Y, Garcia-Planella E, López San Román A, Nos P, Ginard D, Gordillo J, Martínez-Silva F, Beltrán B, Mañosa M, Cabré E, Gassull MA. Clinical outcome of newly diagnosed Crohn's disease: a comparative, retrospective study before and after infliximab availability. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Jan 15;31(2):233-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04170.x. Epub 2009 Oct 13.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Dretzke 2011	Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. <i>Health Technol Assess.</i> 2011 Feb;15(6):1-244. doi: 10.3310/hta15060. Review. PubMed PMID: 21291629.	zbyt krótki horyzont
Drobne 2015	Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Casteele N, Compernelle G, Jürgens M1, Ferrante M, Ballet V, Wollants WJ, Cleynen I, Van Steen K, Gils A, Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2015 Mar;13(3):514-521.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.027. Epub 2014 Jul 25.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
DTB 2001	Maintenance drugs for inflammatory bowel disease. <i>DTB Vol 39 No 12 December 2001.</i>	nie jest to przegląd systematyczny
DTB 2003	Inducing remission in inflammatory bowel disease. <i>DTB Vol 41 No 4 April 2003.</i>	nie jest to przegląd systematyczny
DTP 2005	Peacekeeping in Crohn's disease: maintenance of remission. <i>Drugs Ther Perspect</i> 2005; Vol. 21, No. 3.	nie jest to przegląd systematyczny
Duff 2012	Duff S, Sagar PM, Rao M, Dolling S, Sprakes M, Hamlin PJ. Infliximab and surgical treatment of complex anal Crohn's disease. <i>Colorectal Dis.</i> 2012 Aug;14(8):972-6. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02811.x. PubMed PMID: 21899707.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Dulai 2014	Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2014 Sep;12(9):1443-51; quiz e88-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.021. Epub 2014 Jan 22.	brak wyników dla infliksymabu
Eshuis 2013	Eshuis EJ, Peters CP, van Bodegraven AA, Bartelsman JF, Bemelman W, Fockens P, D'Haens GR, Stokkers PC, Ponsioen CY. Ten years of infliximab for Crohn's disease: outcome in 469 patients from 2 tertiary referral centers. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2013 Jul;19(8):1622-30. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f4c4. PubMed PMID: 23552767.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Feagan 2003	Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2003 Oct;98(10):2232-8. PubMed PMID: 14572573.	brak wyników długoterminowych



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Fefferman 2004	Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Shah SA, Farrell RJ. Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2004 Jul;10(4):346-51.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (pacjenci nie otrzymywali terapii podtrzymującej infliksymabem)
Fidder 2009	Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. <i>Gut.</i> 2009 Apr;58(4):501-8. doi: 10.1136/gut.2008.163642. Epub 2008 Oct 2.	brak wyników dla infliksymabu
Fiorino 2010	Fiorino G., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. <i>Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases</i> Gionata Fiorino, b Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet. c. Karger Vol. 26, No. , 2010.	zbyt krótki horyzont badań włączonych do przeglądu
Francis 2008	Francis G., Duggan A. Withdrawal of Immunosuppression in Crohn's Disease Treated With Scheduled Infliximab Maintenance. <i>Gastroenterology</i> Vol. 135, No. 6.	publikacja niezgodna z tematem
Fraser 2010	Fraser G. Low-Dose Maintenance Therapy With Infliximab Prevents Postsurgical Recurrence of Crohn's Disease. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2010;8:1099.	publikacja niezgodna z tematem
Gaertner 2007	Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, Lowry AC, Goldberg SM, Madoff RD, Spencer MP. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? <i>Dis Colon Rectum.</i> 2007 Nov;50(11):1754-60. Epub 2007 Sep 27.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Gaertner 2011	Gaertner WB, Madoff RD, Spencer MP, Mellgren A, Goldberg SM, Lowry AC. Results of combined medical and surgical treatment of recto-vaginal fistula in Crohn's disease. <i>Colorectal Dis.</i> 2011 Jun;13(6):678-83. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02234.x. Epub 2010 Feb 15.	dawkowanie niezgodne z programem lekowym
Garnett 2001	Garnett WR, Yunker N. Treatment of Crohn's disease with infliximab. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2001 Feb 15;58(4):307-16; quiz 317-9. Review. PubMed PMID: 11225167	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Geboes 2005	Geboes K, Rutgeerts P, Opdenakker G, Olson A, Patel K, Wagner CL, Marano CW. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005 Nov;21(11):1741-54.	zbyt krótki horyzont
Ghaly 2015	Ghaly S, Costello S, Beswick L, Pudipeddi A, Agarwal A, Sechi A, Antoniadis S, Headon B, Connor S, Lawrance IC, Sparrow M, Walsh AJ, Andrews JM; AIBDA. Dose tailoring of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy delivers useful clinical efficacy in Crohn disease patients experiencing loss of response. <i>Intern Med J.</i> 2015 Feb;45(2):170-7. doi: 10.1111/imj.12621.	brak wyników dla infliksymabu

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Gibson 2015	Gibson DJ, Murphy DJ, Smyth AE, McEvoy SH, Keegan D, Byrne K, Mulcahy HE, Cullen G, Malone DE, Doherty GA. Magnetic resonance enterography findings as predictors of clinical outcome following antitumor necrosis factor treatment in small bowel Crohn's disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2015 Aug;27(8):956-62.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Gisbert 2009	Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2009 Mar;104(3):760-7. doi: 10.1038/ajg.2008.88. Epub 2009 Jan 27. Review. PubMed PMID: 19174781.	niewłaściwa populacja
Gonvers 2005	Gonvers JJ, Juillerat P, Mottet C, Felley C, Burnand B, Vader JP, Michetti P, Froehlich F. Maintenance of remission in Crohn's disease. <i>Digestion.</i> 2005;71(1):41-8. Epub 2005 Feb 4. Review. PubMed PMID: 15711049.	nie jest to przegląd systematyczny
Gonvers 2007	Gonvers JJ, Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Felley C, Vader JP, Michetti P, Froehlich F. Maintenance of medically induced remission of Crohn's disease. <i>Digestion.</i> 2007;76(2):116-29. doi: 10.1159/000111026. Epub 2008 Feb 7. Review. PubMed PMID: 18239403.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
González-Lama 2008	González-Lama Y, López-San Román A, Marín-Jiménez I, Casis B, Vera I, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Martínez-Silva F, Menchén L, Martínez-Montiel P, Calvo M, Carneros JA, López P, Mendoza JL, Milicua JM, Huerta A, Sánchez F, Abreu L, López-Palacios N, Maté J, Gisbert JP; Group for the Study of Inflammatory Bowel Diseases from Madrid (ENICMAD). Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. <i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2008 Aug-Sep;31(7):421-6.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Gouldthorp e 2013	Gouldthorpe O, Catto-Smith AG, Alex G, Simpson D. Loss of response to long-term infliximab therapy in children with Crohn's disease. <i>Pharmaceuticals (Basel).</i> 2013 Oct 16;6(10):1322-34. doi: 10.3390/ph6101322.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Grover 2007	Grover P, Kamat D. Management of inflammatory bowel disease.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Haennig 2015	Haennig A, Staumont G, Lepage B, Faure P, Alric L, Buscail L, Bournet B, Moreau J. The results of seton drainage combined with anti-TNF $\alpha$ therapy for anal fistula in Crohn's disease. <i>Colorectal Dis.</i> 2015 Apr;17(4):311-9. doi: 10.1111/codi.12851.	dawkowanie niezgodne z programem lekowym
Hamzaoglu 2010	Hamzaoglu H, Cooper J, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Farrell RJ. Safety of infliximab in Crohn's disease: a large single-center experience. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2010 Dec;16(12):2109-16. doi: 10.1002/ibd.21290. PubMed PMID: 20848473.	brak wyników dla infliksymabu

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Hanauer 2002	Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. <i>Lancet</i> . 2002 May 4;359(9317):1541-9. PubMed PMID: 12047962.	zbyt krótki horyzont
Hanauer 2004	Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2004 Jul;2(7):542-53. PubMed PMID: 15224278.	brak wyników długoterminowych
Hanauer 2005 s1438	Hanauer SB. Infliximab: lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's Disease. A BALANCING VIEW: lifetime channeling of infliximab for crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2005 Jul;100(7):1438-9. PubMed PMID: 15984961.	publikacja niezgodna z tematem
Hausmann 2010	Hausmann J, Zabel K, Herrmann E, Schröder O. Methotrexate for maintenance of remission in chronic active Crohn's disease: long-term single-center experience and meta-analysis of observational studies. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2010 Jul;16(7):1195-202. doi: 10.1002/ibd.21166.	brak wyników dla infliksymabu
Hazlewood 2015	Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Kuenzig E, Tomlinson G, Siegel CA, Melmed GY, Kaplan GG. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. <i>Gastroenterology</i> . 2015 Feb;148(2):344-54.e5; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.011. Epub 2014 Oct 16. PubMed PMID: 25448924.	zbyt krótki horyzont badań włączonych do przeglądu
Hibi 2012	Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T. Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2012 Aug;18(8):1480-7. doi: 10.1002/ibd.21886. Epub 2011 Oct 10. PubMed PMID: 21987418.	zbyt krótki horyzont
Hommes 2002	Hommes DW, van de Heistee BH, van der Spek M, Bartelmsman JF, van Deventer SJ. Infliximab treatment for Crohn's disease: one-year experience in a Dutch academic hospital. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2002 Mar;8(2):81-6. PubMed PMID: 11854604.	publikacja w języku obcym
Hyams 2007	Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. <i>Gastroenterology</i> . 2007 Mar;132(3):863-73; quiz 1165-6. Epub 2006 Dec 3. PubMed PMID: 17324398.	zbyt krótki horyzont

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Hyams 2009	Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Mamula P, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2009 Jun;15(6):816-22. doi: 10.1002/ibd.20845. PubMed PMID: 19107783.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Hyder 2006	Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. <i>Dis Colon Rectum.</i> 2006 Dec;49(12):1837-41.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (pacjenci nie otrzymywali terapii podtrzymującej infliksymabem)
Juillerat 2010	Juillerat P, Pittet V, Vader JP, Burnand B, Gonvers JJ, de Saussure P, Mottet C, Seibold F, Rogler G, Sagmeister M, Felley C, Michetti P, Froehlich F; Swiss IBD Cohort Study Group. Infliximab for Crohn's disease in the Swiss IBD Cohort Study: clinical management and appropriateness. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2010 Nov;22(11):1352-7. Erratum in: <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2011 Mar;23(3):294. Tempia-Caliera, Michela [corrected to Schäppi, Michela]. PubMed PMID: 20964261.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem
Kamm 2006	Kamm MA. Review article: biological drugs in Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006 Oct;24 Suppl 3:80-9. Review. PubMed PMID: 16961751.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Kane 2006	Kane S, Dixon L. Adherence rates with infliximab therapy in Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006 Oct 1;24(7):1099-103. PubMed PMID: 16984504.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Karmiris 2005	Karmiris K, Koutroubakis I.E. Role of infliximab in the treatment of fistulizing Crohn's disease. <i>Annals of Gastroenterology</i> 2005, 18(3):297-302.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Katz 2012	Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, Atreja A, Ron Y, Swaminath A, Shah S, Hart A, Lakatos PL, Ellul P, Israeli E, Svendsen MN, van der Woude CJ, Katsanos KH, Yun L, Tsianos EV, Nathan T, Abreu M, Dotan I, Lashner B, Brynskov J, Terdiman JP, Higgins PD, Chaparro M, Ben-Horin S. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2012 Nov;18(11):2026-33. doi: 10.1002/ibd.22902. Epub 2012 Jan 31. PubMed PMID: 22294554.	dawkowanie niezgodne z programem lekowym

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kawalec 2013	Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor- $\alpha$ antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci. 2013 Oct 31;9(5):765-79. doi: 10.5114/aoms.2013.38670. Epub 2013 Nov 5.	brak wyników długoterminowych
Keating 2002	Keating GM, Perry CM. Infliximab: an updated review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. BioDrugs. 2002;16(2):111-48. Review. PubMed PMID: 11985485.	zbyt krótki horyzont badań włączonych do przeglądu
Kelsen 2014	Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, Gupta K, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Dec;59(6):758-62. doi: 10.1097/MPG.0000000000000533. PubMed PMID: 25419596.	brak wyników dla pacjentów z chLC
Keshavarzian 2007	Keshavarzian A, Mayer L, Salzberg B, Garone M, Finkelstein W, Cappa J, Brand M, Hain J, Zelinger D, Hegedus R, Diamond RH, Campbell U, Lane C, Stang P, Watson J, Cominelli F. A multicenter retrospective experience of infliximab in Crohn's disease patients: infusion reaction rates and treatment persistency. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2007 May;3(5):381-90.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Kestens 2013	Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, Ponsioen C, van Tuyl BA, Siersema PD, Fidder HH, Oldenburg B; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul;11(7):826-31. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.012. Epub 2013 Jan 29.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Kevans 2006	Kevans D, Keegan D, Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Infliximab therapy in Crohn's disease: a pragmatic approach? Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jul 15;24(2):351-9.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Kierkus 2012	Kierkus J, Dadalski M, Szymanska S, Szymanska E., Wegner A., Gorczevska M., Oracz G., Woynarowski M., Ryzko J. Terapia podtrzymująca infliksymabem w leczeniu dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna – wpływ na indukcję remisji i gojenie śluzówkowe u dzieci z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce. Przegląd Gastroenterologiczny 2012, 7 (1): 26–30 DOI: 10.5114/pg.2012.27219.	zbyt krótki horyzont
Kim 2013	Kim YJ, Kim JW, Lee CK, Park HJ, Shim JJ, Jang JY, Dong SH, Kim HJ, Kim BH, Chang YW. [Clinical outcome of treatment with infliximab in Crohn's disease: a single-center experience]. Korean J Gastroenterol. 2013 May;61(5):270-8.	publikacja w języku obcym
Laharie 2009	Laharie D, Chanteloup E, Chabrun E, Subtil C, Kowo M, El Hanafi K, DE Lédinghen V. The tolerance and efficacy of a postponed retreatment with infliximab in Crohn's disease primary responders. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Jun 15;29(12):1240-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03997.x. Epub 2009 Mar 14. PubMed PMID: 19416134.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (pacjenci nie otrzymywali terapii podtrzymującej infliksymabem)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lee 2010	Lee JS, Lee JH, Lee JH, Lee HJ, Kim MJ, Lee HJ, Choe YH. Efficacy of early treatment with infliximab in pediatric Crohn's disease. <i>World J Gastroenterol.</i> 2010 Apr 14;16(14):1776-81. PubMed PMID: 20380012; PubMed Central PMCID: PMC2852828.	publikacja niezgodna z tematem
Lees 2009	Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, Cochrane CJ, Aitken S, Fennell J, Rogers P, Shand AG, Penman ID, Palmer KR, Wilson DC, Arnott ID, Satsangi J. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Feb 1;29(3):286-97. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03882.x.	brak wyników dla pacjentów z chLC
Lichtenstein 2005a	Lichtenstein GR. Infliximab: lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's Disease. PRO: maintenance therapy is superior to episodic therapy. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2005 Jul;100(7):1433-5. Review. PubMed PMID: 15984959.	publikacja niezgodna z tematem
Lichtenstein 2005b	Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. <i>Gastroenterology.</i> 2005 Apr;128(4):862-9. PubMed PMID: 15825070.	zbyt krótki horyzont
Lichtenstein 2006a	Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006 May;4(5):621-30. Erratum in: <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006 Jul;4(7):931. PubMed PMID: 16678077.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Lichtenstein 2006b	Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Hanauer SB, Sandborn WJ. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2006 May;101(5):1030-8. PubMed PMID: 16606351.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Lichtenstein 2009	Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, Johanns J, Lang Y, Sandborn WJ. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Aug;30(3):210-26. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04027.x. Epub 2009 Apr 21. PubMed PMID: 19392858.	zbyt krótki horyzont
Lichtenstein 2012a	Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2012 Sep;107(9):1409-22. doi: 10.1038/ajg.2012.218. Epub 2012 Aug 14. PubMed PMID: 22890223; PubMed Central PMCID: PMC3438468	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lichtenstein 2012b	Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, Montello J, Tang L, Cornillie F, Colombel JF. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2012 Jul;107(7):1051-63. doi: 10.1038/ajg.2012.89. Epub 2012 May 22. PubMed PMID: 22613901; PubMed Central PMCID: PMC3390465.	zbyt krótki horyzont
Lichtenstein 2014	Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT™ Registry. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2014 Feb;109(2):212-23. doi: 10.1038/ajg.2013.441. Epub 2014 Jan 7. PubMed PMID: 24394749.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Lindsay 2008	Lindsay J, Punekar YS, Morris J, Chung-Faye G. Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease-modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2008 Jul;28(1):76-87. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03709.x. Epub 2008 Apr 11. PubMed PMID: 18410558.	publikacja niezgodna z tematem
Loftus 2005a	" Loftus EV. Infliximab: lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's Disease. CON: ""lifetime use"" is an awfully long time. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2005 Jul;100(7):1435-8. Review. PubMed PMID: 15984960.	publikacja niezgodna z tematem
Loftus 2007	Loftus Jr, E. V. (2007). Biologic Therapy in Crohn's Disease: Review of the Evidence. <i>Reviews in Gastroenterological Disorders</i> 7(SUPPL. 1): S3-S12.	brak dostępu do publikacji
Lonnkvist 2009	Lönkvist MH, Befrits R, Lundberg JO, Lundahl J, Fagerberg UL, Hjortswang H, van Hage M, Hellström PM. Infliximab in clinical routine: experience with Crohn's disease and biomarkers of inflammation over 5 years. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2009 Oct;21(10):1168-76.	niekompletne dane (brak informacji o indukcji leczenia)
Maser 2006	Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006 Oct;4(10):1248-54. Epub 2006 Aug 22.	brak wyników dla infliksymabu
Matsui 2008	Matsui T. [Maintenance treatment by anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody in Crohn's disease--long-term effects and safety]. <i>Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.</i> 2008 May;105(5):649-58. Review. Japanese. PubMed PMID: 18460853.	publikacja w języku obcym
Molander 2013	Molander P, Sipponen T, Kempainen H, Jussila A, Blomster T, Koskela R, Nissinen M, Rautiainen H, Kuisma J, Kolho KL, Färkkilä M. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF $\alpha$ -blocking agents in IBD. <i>J Crohns Colitis.</i> 2013 Oct;7(9):730-5. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.018. Epub 2012 Nov 21. PubMed PMID: 23182163.	brak wyników dla pacjentów z chLC

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Molnár 2008	Molnár T, Farkas K, Miheller P, Nyári T, Szepes Z, Herszényi L, Müzes G, Nagy F, Tulassay Z, Wittmann T. Is the efficacy of successful infliximab induction therapy maintained for one year lasting without retreatment in different behavior types of Crohn's disease? <i>J Crohns Colitis</i> . 2008 Dec;2(4):322-6. doi: 10.1016/j.crohns.2008.07.003. Epub 2008 Nov 11.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (pacjenci nie otrzymywali terapii podtrzymującej infliksymabem)
Molnár 2012	Molnár T, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period - a single center experience. <i>J Gastrointestin Liver Dis</i> . 2012 Sep;21(3):265-9. PubMed PMID: 23012667.	niekompletne dane (nieznany horyzont badania)
Molnár 2013	Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horváth G, Papp M, Palatka K, Nyári T, Bálint A, Lőrinczy K, Wittmann T. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2013 Jan;37(2):225-33. doi: 10.1111/apt.12160. Epub 2012 Nov 26. PubMed PMID: 23181359.	brak wyników dla infliksymabu
Mortimore 2011	Mortimore M, Gibson PR, Selby WS, Radford-Smith GL, Florin TH; Schering Plough (Australia). Early Australian experience with infliximab, a chimeric antibody against tumour necrosis factor-alpha, in the treatment of Crohn's disease: is its efficacy augmented by steroid-sparing immunosuppressive therapy? <i>The Infliximab User Group. Intern Med J</i> . 2001 Apr;31(3):146-50.	zbyt krótki horyzont
Moss 2008	Moss AC, Fernandez-Becker N, Jo Kim K, Cury D, Cheifetz AS. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2008 Jul;28(2):221-7. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03734.x. Epub 2008 May 12. PubMed PMID: 18485127.	brak wyników dla infliksymabu
Moss 2010	Moss AC, Kim KJ, Fernandez-Becker N, Cury D, Cheifetz AS. Impact of concomitant immunomodulator use on long-term outcomes in patients receiving scheduled maintenance infliximab. <i>Dig Dis Sci</i> . 2010 May;55(5):1413-20. doi: 10.1007/s10620-009-0856-7. Epub 2009 Jun 18. PubMed PMID: 19533357.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Ng 2009	Ng SC, Arebi N, Kamm MA. Medium-term results of oral tacrolimus treatment in refractory inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2007 Feb;13(2):129-34. PubMed PMID: 17206694.	brak wyników długoterminowych
Nuti 2014	Nuti F, Viola F, Civitelli F, Alessandri C, Aloï M, Dilillo A, Del Giudice E, Cucchiara S. Biological therapy in a pediatric Crohn disease population at a referral center. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2014 May;58(5):582-7. doi: 10.1097/MPG.0000000000000276. PubMed PMID: 24343280.	brak wyników dla infliksymabu
O'Donnell 2011	O'Donnell S, Murphy S, Anwar MM, O'Sullivan M, Breslin N, O'Connor HJ, Ryan BM, O'Morain CA. Safety of infliximab in 10 years of clinical practice. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2011 Jul;23(7):603-6. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283479125. PubMed PMID: 21602689.	brak wyników dla pacjentów z chLC



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Onrust 1998	Onrust SV, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. <i>BioDrugs</i> . 1998 Nov;10(5):397-422.	zbyt krótki horyzont
Osterman 2006	Osterman MT, Lichtenstein GR. Infliximab in fistulizing Crohn's disease. <i>Gastroenterol Clin North Am</i> . 2006 Dec;35(4):795-820.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Oussalah 2009	Oussalah A, Roblin X, Laharie D, Filippi J, Flamant M, Faure P, Phelip JM, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Tumour necrosis factor antagonists and inflammatory bowel diseases: a national practice survey. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2009 Oct 15;30(8):854-63. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04097.x. PubMed PMID: 19764940.	publikacja niezgodna z tematem (publikacja dotyczy praktyk stosowanych przez lekarzy)
Papamichael 2015	Papamichael K, Vande Casteele N, Gils A, Tops S, Hauenstein S, Singh S, Princen F, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S, Ferrante M. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2015 Jun;13(6):1103-10. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.026. Epub 2014 Dec 3.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Parashette 2010	Parashette KR, Makam RC, Cuffari C. Infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: a review. <i>Clin Exp Gastroenterol</i> . 2010;3:57-63. Epub 2010 Jun 15.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Pariente 2014	Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2014 Aug;40(4):338-53. doi: 10.1111/apt.12838. Epub 2014 Jun 23. Review. PubMed PMID: 24957164.	zbyt krótki horyzont
Peyrin-Biroulet 2008	Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2008 Jun;6(6):644-53. doi: 10.1016/j.cgh.2008.03.014. PubMed PMID: 18550004.	zbyt krótki horyzont
Peyrin-Biroulet 2011	Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2011 Apr;33(8):870-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04599.x. Epub 2011 Feb 15. Review. PubMed PMID: 21323689.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukano tylko jedną bazę danych PubMed)
Poggioli 2007	Poggioli G, Laureti S, Campieri M, Pierangeli F, Gionchetti P, Ugolini F, Gentilini L, Bazzi P, Rizzello F, Coscia M. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. <i>Ther Clin Risk Manag</i> . 2007 Jun;3(2):301-8.	publikacja niezgodna z tematem

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Poupardin 2006	Poupardin C., Lémann M., Gendre JP., Sabaté IM., Marteau P., Chaussade S., Delchier JC., Bouhnik Y., Chaput JC., Poupon R., Soulé JC., Benhamou Y., Grangé JD., Coffin B. Efficacy of infliximab in Crohn's disease. Results of a retrospective multicenter study with a 15-month follow-up. <i>Gastroenterol Clin Biol</i> 2006;30:247-252	niekompletne dane (brak informacji o schemacie dawkowania)
Regueiro 2003	Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2003 Mar;9(2):98-103.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (pacjenci nie otrzymywali terapii podtrzymującej infliksymabem)
Regueiro 2007	Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2007 Sep;13(9):1093-9. PubMed PMID: 17480021.	brak wyników dla odpowiedniej grupy pacjentów
Regueiro 2014	Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2014 Sep;12(9):1494-502.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.035. Epub 2014 Jan 16. PubMed PMID: 24440221.	niekompletne dane (brak informacji o nieskuteczności operacji)
Reinisch 2012	Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2012 Mar;35(5):568-76. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04987.x. Epub 2012 Jan 18. PubMed PMID: 22251435.	zbyt krótki horyzont
Reinisch 2015	Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Adedokun OJ, Miller M, Tang KL, Rutgeerts P, Cornillie F. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2015 Mar;13(3):539-547.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.09.031. Epub 2014 Sep 19.	zbyt krótki horyzont
Riis 2012	Riis A, Martinsen TC, Waldum HL, Fossmark R. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease. <i>Scand J Gastroenterol</i> . 2012 Jun;47(6):649-57. doi: 10.3109/00365521.2012.672591. Epub 2012 Apr 4. PubMed PMID: 22472026.	niekompletne dane (brak informacji o fazie podtrzymującej)
Rodrigo 2004	Rodrigo L, Pérez-Pariente JM, Fuentes D, Cadahia V, García-Carbonero A, Niño P, de Francisco R, Tojo R, Moreno M, González-Ballina E. Retreatment and maintenance therapy with infliximab in fistulizing Crohn's disease. <i>Rev Esp Enferm Dig</i> . 2004 Aug;96(8):548-54; 554-8. English, Spanish. Erratum in: <i>Rev Esp Enferm Dig</i> . 2004Oct;96(10):737. PubMed PMID: 15449986.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Roumeguer e 2011	Roumeguère P, Bouchard D, Pigot F, Castinel A, Juguet F, Gaye D, Capdepon M, Zerbib F, Laharie D. Combined approach with infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anoperineal Crohn's disease: results from a prospective study. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2011 Jan;17(1):69-76. doi: 10.1002/ibd.21405. PubMed PMID: 20623697.	zbyt krótki horyzont
Rudolph 2008	Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. Long-term durability of Crohn's disease treatment with infliximab. <i>Dig Dis Sci.</i> 2008 Apr;53(4):1033-41. Epub 2007 Oct 13. PubMed PMID: 17934827.	dawkowanie niezgodne z programem lekowym
Ruemmele 2009	Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A, Maurage C, Giniès JL, Viola S, Goulet O, Lamireau T, Scaillon M, Breton A, Sarles J; Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2009 Mar;15(3):388-94. doi: 10.1002/ibd.20788. PubMed PMID: 19023899.	dawkowanie niezgodne z programem lekowym
Rutgeerts 1999a	Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. <i>Gastroenterology.</i> 1999 Oct;117(4):761-9. PubMed PMID: 10500056.	dawkowanie niezgodne z programem lekowym
Rutgeerts 1999b	"Rutgeerts PJ. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease--induction and maintenance of remission. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 1999 Sep;13 Suppl 4:9-15; discussion 38. Review. PubMed PMID: 10597334.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Rutgeerts 2004	Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. <i>Gastroenterology.</i> 2004 Feb;126(2):402-13. PubMed PMID: 14762776.	zbyt krótki horyzont
Rutgeerts 2006a	Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2006 Mar;63(3):433-42; quiz 464. PubMed PMID: 16500392.	zbyt krótki horyzont
Rutgeerts 2006b	Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006 Feb 15;23(4):451-63. Review. PubMed PMID: 16441465.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sakuraba 2012	Sakuraba A, Sato T, Matsukawa H, Okamoto S, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open-labeled prospective study. <i>Int J Colorectal Dis.</i> 2012 Jul;27(7):947-52. doi: 10.1007/s00384-011-1398-y. Epub 2012 Jan 11.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (brak fazy indukcji infliksymabem)
Sakuraba 2015	Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, Kanai T, Hibi T. Combination therapy with infliximab and thiopurine compared to infliximab monotherapy in maintaining remission of postoperative Crohn's disease. <i>Digestion.</i> 2015;91(3):233-8. doi: 10.1159/000375302. Epub 2015 Mar 24.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (brak fazy indukcji infliksymabem)
San José Bermejo 2008	Bermejo F, López San Román A, Algaba A, van Domselaar M, Carneros JA, Rivero M, Piqueras B, Valer MP. Efficacy of premedication with intravenous corticosteroids and antihistaminics in preventing infusion reactions to infliximab. <i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2008;31(10):629-32.	publikacja w języku obcym
Sands 2004a	Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. <i>N Engl J Med.</i> 2004 Feb 26;350(9):876-85. PubMed PMID: 14985485.	zbyt krótki horyzont
Sands 2004b	Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2004 Oct;2(10):912-20. PubMed PMID: 15476155.	zbyt krótki horyzont
Sands 2006	Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006 Apr 15;23(8):1127-36. PubMed PMID: 16611273.	zbyt krótki horyzont
Sartor 2004	Sartor RB. Episodic retreatment versus scheduled maintenance therapy of crohn's disease with infliximab: not so far apart. <i>Gastroenterology.</i> 2004 Feb;126(2):598-601. PubMed PMID: 14762796.	publikacja niezgodna z tematem
Schaible 2000	Schaible TF. Long term safety of infliximab. <i>Can J Gastroenterol.</i> 2000 Sep;14 Suppl C:29C-32C. PubMed PMID: 11023558.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Schaible 2001	Schaible, T. F. (2001). Long Term Safety of Infliximab. <i>Presse Medicale</i> 30(12): 610-613.	brak dostępu do publikacji

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Schnitzler 2009	Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Gut. 2009 Apr;58(4):492-500. doi: 10.1136/gut.2008.155812. Epub 2008 Oct 2. PubMed PMID: 18832518.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Seminerio 2013	Seminerio JL, Loftus EV Jr, Colombel JF, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009. Dig Dis Sci. 2013 Mar;58(3):797-806. doi: 10.1007/s10620-012-2405-z. Epub 2012 Sep 29. PubMed PMID: 23053885.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Siddiqui 2005	Siddiqui MA, Scott LJ. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Drugs. 2005;65(15):2179-208. Review. Erratum in: Drugs. 2006;66(10):1359. PubMed PMID: 16225377.	zbyt krótki horyzont
Singh 2014	Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, Mirocha J, Fariior S, Callejas S, Tripuraneni B, Rabizadeh S, Dubinsky MC. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2014 Oct;20(10):1708-13. doi: 10.1097/MIB.000000000000137. PubMed PMID: 25153505.	zbyt krótki horyzont
Sokol 2010	Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. Gut. 2010 Oct;59(10):1363-8. doi: 10.1136/gut.2010.212712. Epub 2010 Jun 29. PubMed PMID: 20587545.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Sorrentino 2010	Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Jul;8(7):591-9.e1; quiz e78-9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.016. Epub 2010 Feb 4. PubMed PMID: 20139033.	niekompletne dane (brak informacji o nieskuteczności operacji)
Sorrentino 2012	Sorrentino D, Terrosu G, Paviotti A, Geraci M, Avellini C, Zoli G, Fries W, Danese S, Occhipinti P, Croatto T, Zarifi D. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab--a pilot study. Dig Dis Sci. 2012 May;57(5):1341-8. doi: 10.1007/s10620-011-2025-z. Epub 2012 Jan 18. PubMed PMID: 22252267.	zbyt krótki horyzont
Sorrentino 2014	Sorrentino D, Nash P, Viladomiu M, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Stopping anti-TNF agents in patients with Crohn's disease in remission: is it a feasible long-term strategy? Inflamm Bowel Dis. 2014 Apr;20(4):757-66. doi: 10.1097/01.MIB.0000442680.47427.bf. Review. PubMed PMID: 24572206.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sprakes 2012	Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. <i>J Crohns Colitis</i> . 2012 Mar;6(2):143-53. doi: 10.1016/j.crohns.2011.07.011. Epub 2011 Aug 31. PubMed PMID: 22325168.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu infliksymabu)
Stuby 2007	Stuby U, Biesenbach G, Pieringer H. Administration of infliximab in general practitioners' offices is safe. <i>Clin Rheumatol</i> . 2007 Nov;26(11):1863-6. Epub 2007 Feb 24. PubMed PMID: 17322962.	niewłaściwa populacja
Szabó 2014	Szabó D, Kökönyei G, Arató A, Dezsófi A, Molnár K, Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Lovász BD, Golovics PA, Cseh A, Veres G. Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity Indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis</i> . 2014 Aug;8(8):747-55. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.020. Epub 2014 Jan 14.	zbyt krótki horyzont
Takahashi 2010	Takahashi S, Takagi S, Shiga H, Umemura K, Endo K, Kakuta Y, Takahashi S, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Scheduled maintenance therapy with infliximab improves the prognosis of Crohn's disease: a single center prospective cohort study in Japan. <i>Tohoku J Exp Med</i> . 2010 Mar;220(3):207-15. PubMed PMID: 20208416.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (pacjenci nie otrzymywali terapii podtrzymującej infliksymabem)
Talbot 2005	Talbot C, Sagar PM, Johnston MJ, Finan PJ, Burke D. Infliximab in the surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease. <i>Colorectal Dis</i> . 2005 Mar;7(2):164-8. PubMed PMID: 15720356.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Taxonera 2009	Taxonera C, Rodrigo L, Casellas F, Calvet X, Gómez-Camacho F, Ginard D, Castro M, Castro L, Ponce M, Martínez-Montiel P, Ricart E, Gisbert JP, López-San Román A, Morales JM, Casado MA. Infliximab maintenance therapy is associated with decreases in direct resource use in patients with luminal or fistulizing Crohn's disease. <i>J Clin Gastroenterol</i> . 2009 Nov-Dec;43(10):950-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181986917. PubMed PMID: 19448569.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Teshima 2009	Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L, Dieleman LA, Fedorak RN. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. <i>Can J Gastroenterol</i> . 2009 May;23(5):348-52. PubMed PMID: 19440565; PubMed Central PMCID: PMC2706747.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Thayu 2008	Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, Olson A, Johanns J, Marano CW, Heuschkel RB, Veereman-Wauters G, Griffiths AM, Baldassano RN; Reach Study Group. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2008 Dec;6(12):1378-84. doi: 10.1016/j.cgh.2008.07.010. PubMed PMID: 19081527.	zbyt krótki horyzont

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tkacz 2014	Tkacz J, Lofland JH, Vanderpoel J, Ruetsch C. Infliximab dosing patterns in a sample of patients with Crohn's disease: results from a medical chart review. <i>Am Health Drug Benefits</i> . 2014 Apr;7(2):87-93.	zbyt krótki horyzont
Tougeron 2009	Tougeron D, Savoye G, Savoye-Collet C, Koning E, Michot F, Lerebours E. Predicting factors of fistula healing and clinical remission after infliximab-based combined therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. <i>Dig Dis Sci</i> . 2009 Aug;54(8):1746-52. doi: 10.1007/s10620-008-0545-y. Epub 2008 Nov 12. PubMed PMID: 19003531.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Turner 2013	Turner D, Lev-Tzion R. Understanding infliximab in Crohn's disease: the long-term outcomes. <i>Dig Dis Sci</i> . 2013 Mar;58(3):604-7. doi: 10.1007/s10620-012-2504-x. PubMed PMID: 23263930	publikacja niezgodna z tematem
Uchino 2011	Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Matsuoka H, Takesue Y, Takahashi Y, Matsumoto T, Tomita N. Long-term efficacy of infliximab maintenance therapy for perianal Crohn's disease. <i>World J Gastroenterol</i> . 2011 Mar 7;17(9):1174-9. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1174. PubMed PMID: 21448422; PubMed Central PMCID: PMC3063910.	niekompletne dane (brak informacji o nieskuteczności operacji (pacjenci dostali terapię infliksymabem po 2 tygodni od operacji - czy jest to wystarczający okres na stwierdzenie, że operacja nie była skuteczna))
Vadan 2007	Vadan R, L. Gheorghe, et al. (2007). The Long Term Efficacy of Infliximab Therapy in Crohn's Disease: The Experience of a Tertiary Referral Center from Romania. <i>Archives of the Balkan Medical Union</i> 42(1): 5-10.	brak dostępu do publikacji
Vahabnezhad 2014	Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2014 Apr;20(4):606-13. doi: 10.1097/MIB.0000000000000003. PubMed PMID: 24552827.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Van Assche 2009a	Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Immunosuppression in inflammatory bowel disease: traditional, biological or both? <i>Curr Opin Gastroenterol</i> . 2009 Jul;25(4):323-8. doi: 10.1097/MOG.0b013e32832c073a. Review. PubMed PMID: 19417645.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Van Assche 2009b	Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Infliximab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. <i>Eur J Pharmacol</i> . 2009 Nov 25;623 Suppl 1:S17-25. Epub 2009 Oct 18. Review. PubMed PMID: 19837056.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Van Assche 2012	Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, Claessens C, Humblet E, Vande Casteele N, Gils A, Rutgeerts P. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. <i>Gut</i> . 2012 Feb;61(2):229-34. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300755. Epub 2011 Sep 23. PubMed PMID: 21948942.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
van der Hagen 2005	van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Russel MG, Beets-Tan RG, van Gemert WG. Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2005 Apr;48(4):758-67.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
van der Have 2014	van der Have M, Belderbos TD, Fidder HH, Leenders M, Dijkstra G, Peters CP, Eshuis EJ, Ponsioen CY, Siersema PD, van Oijen MG, Oldenburg B; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Screening prior to biological therapy in Crohn's disease: adherence to guidelines and prevalence of infections. Results from a multicentre retrospective study. <i>Dig Liver Dis</i> . 2014 Oct;46(10):881-6. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.006. Epub 2014 Jul 28.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Vande Casteele 2015	Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, Simoens S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. <i>Gastroenterology</i> . 2015 Jun;148(7):1320-9.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031. Epub 2015 Feb 24. PubMed PMID: 25724455.	zbyt krótki horyzont
Velayos 2004	Velayos FS, Sandborn WJ. Pneumocystis carinii pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2004 Sep;10(5):657-60. PubMed PMID: 15472531.	publikacja niezgodna z tematem (opis przypadku)
Vermeire 2007	Vermeire S, Van Assche G., Rutgeerts P., Long term treatment with infliximab in non-fistulising Crohn's disease. <i>Acta Endoscopica</i> vol:37 issue:3 pages:271-283	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
Vernier-Massouille 2008	Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. <i>Gastroenterology</i> . 2008 Oct;135(4):1106-13. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.079. Epub 2008 Jul 3.	niewłaściwa populacja
Viazis 2015	Viazis N, Koukouratos T, Anastasiou J, Giakoumis M, Triantos C, Tsolias C, Theocharis G, Karamanolis DG. Azathioprine discontinuation earlier than 6 months in Crohn's disease patients started on anti-TNF therapy is associated with loss of response and the need for anti-TNF dose escalation. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2015 Apr;27(4):436-41.	brak wyników dla infliksymabu



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Walters 2007	Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2007 Apr;13(4):424-30. PubMed PMID: 17206672.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem
Wanty 2011	Wanty C, Stephenne X, Sokal E, Smets F. [Long-term outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn disease]. <i>Arch Pediatr.</i> 2011 Aug;18(8):863-9. doi: 10.1016/j.arcped.2011.05.022. Epub 2011 Jun 30. French. PubMed PMID: 21723101.	dawkowanie i schemat niezgodne z programem lekowym
Waters 2011	Waters H, Vanderpoel J, McKenzie S, Lunacsek O, Franklin M, Lennert B, Goff J, Augustyn DH. Stability of infliximab dosing in inflammatory bowel disease: results from a multicenter US chart review. <i>J Med Econ.</i> 2011;14(4):397-402. doi: 10.3111/13696998.2011.583152. Epub 2011 May 19. PubMed PMID: 21595522.	zbyt krótki horyzont
Wenzl 2004	Wenzl HH, Reinisch W, Jahnel J, Stockenhuber F, Tilg H, Kirchgatterer A, Petritsch W. Austrian infliximab experience in Crohn's disease: a nationwide cooperative study with long-term follow-up. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2004 Aug;16(8):767-73. PubMed PMID: 15256978.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Wewer 2006	Wewer V, Riis L, Vind I, Husby S, Munkholm P, Paerregaard A. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2006 Jan;42(1):40-5. PubMed PMID: 16385252.	brak wyników dla odpowiedniej grupy pacjentów
Wu 2008	Wu EQ, Mulani PM, Yu AP, Tang J, Pollack PF. Loss of treatment response to infliximab maintenance therapy in Crohn's disease: a payor perspective. <i>Value Health.</i> 2008 Sep-Oct;11(5):820-9. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00335.x. Epub 2008 May 16. PubMed PMID: 18489509.	niekompletne dane (brak informacji o dawkowaniu i schemacie dawkowania infliksymabu)
Yamamoto 2010	Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Prospective clinical trial: enteral nutrition during maintenance infliximab in Crohn's disease. <i>J Gastroenterol.</i> 2010;45(1):24-9. doi: 10.1007/s00535-009-0136-5. Epub 2009 Oct 2. PubMed PMID: 19798465.	zbyt krótki horyzont
Yang 2015	Yang BL, Chen YG1, Gu YF, Chen HJ, Sun GD, Zhu P, Shao WJ. Long-term outcome of infliximab combined with surgery for perianal fistulizing Crohn's disease. <i>World J Gastroenterol.</i> 2015 Feb 28;21(8):2475-82. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2475.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (faza podtrzymująca obejmująca trzy infuzje infliksymabu)
Yoshida 2012	Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, Kamikozuru K, Hida N, Ohda Y, Yokoyama Y, Jimuro M, Takeda N, Kato K, Kikuyama R, Nagase K, Hori K, Nakamura S, Miwa H, Matsumoto T. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2012 Sep;18(9):1617-23. doi: 10.1002/ibd.21928. Epub 2011 Nov 13. PubMed PMID: 22081474.	postępowanie z pacjentem niezgodne z programem (brak fazy indukcji infliksymabem)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Zabana 2010	Zabana Y, Domènech E, Mañosa M, Garcia-Planella E, Bernal I, Cabré E, Gassull MA. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Mar;31(5):553-60. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04206.x. Epub 2009 Nov 30. PubMed PMID: 20002026.	brak wyników dla pacjentów z chLC
Zorzi 2012	Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, Calabrese E, Condino G, Petruzzello C, Ascolani M, Pallone F, Biancone L. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2012 Jun;35(12):1397-407. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05100.x. Epub 2012 Apr 22. PubMed PMID: 22519466.	zbyt krótki horyzont

## Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Tabela 31. Kryteria włączenia i wyłączenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Antakia 2012	(1) wiek co najmniej 17 lat; (2) leczenie skojarzone infliksymabem i lekami antymetabolicznymi we wskazaniu aktywnej chLC	(1) ciężka ostra lub opóźniona reakcja na infuzję IFX, (2) początkowe wskazanie dla IFX będące głównie objawami pozajelitowymi bez znaczącej aktywności chLC, (3) utrzymanie aktywnej postaci luminalnej i/lub przetokowej choroby, (4) stomia, (5) ciąża lub karmienie piersią
Caviglia 2007	pacjenci z chLC, leczenie IFX w terapii podtrzymującej przez rok, dla których okres obserwacji po przerwaniu IFX wyniósł co najmniej 6 miesięcy	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Chauvin 2014	dzieci i młodzież w wieku 2-20 lat, nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$ , hospitalizowani w okresie styczeń 2005 – grudzień 2010, oporna IBD z dominującym zapaleniem jelita grubego (WZJG, chLC lub niespecyficzna IBD), rozpoczęcie leczenia infliksymabem	(1) brak znaczącego zapalenia jelita grubego, (2) rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF- $\alpha$ w warunkach pozaszpitalnych przed rozpoczęciem badania, (3) nie rozpoczęcie leczenia IFX w momencie włączenia do badania, (4) rozpoczęcie leczenia innym inhibitorem TNF- $\alpha$ (adalimumab lub certolizumab pegol) w czasie trwania badania, (5) stosowanie IFX w innym wskazaniu
Dai 2014	pacjenci z chLC otrzymujący infuzję IFX w leczeniu podtrzymującym przez co najmniej 1 rok do czerwca 2006	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Domenech 2005	(1) remisja po leczenie wg schematu 5 mg/kg IFX w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące IFX co 8 tyg.; (2) dostępne dane umożliwiające retrospektywną ocenę objawów, zużycia leku i parametrów laboratoryjnych dla okresu obserwacji co najmniej 1 rok	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Falaiye 2014	pacjenci, którym umieszczono setony w przetokach odbytu i którzy byli leczeni IFX w latach 2007-2013 w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Helsinkach	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Gonzaga 2009	kryteria włączenia do badania REACH: (1) wiek 6-17 lat, (2) Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30, (3) diagnoza chLC potwierdzona endoskopowo i za pomocą biopsji, co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania, (4) rozpoczęcie leczenia lekami immunomodulującymi co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania, (5) stabilna dawka leków immunomodulujących przez co najmniej ostatnie 2 tygodnie	wcześniejsze leczenie infliksymabem lub innym inhibitorem TNF- $\alpha$
Hirai 2013	pacjenci z luminalną postacią chLC leczeni IFX zgodnie ze standardowym schematem	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Hukkinen 2014	dzieci z IBD włączone do leczenia podtrzymującego IFX, dla których dostępna była próbka stolca dostarczona w fazie indukcji leczenia IFX	(1) pierwotny brak odpowiedzi na leczenie, (2) nie dostarczenie wymaganej próbki stolca
Hyams 2011	(1) wiek co najmniej 17 lat, (2) co najmniej roczna terapia IFX zgodnie z obowiązującym schematem oraz leki antymetaboliczne, (3) co najmniej 2 infuzje IFX w ciągu ostatnich 6 miesięcy, (4) dawka leków antymetabolicznych stabilna od co najmniej 3 miesięcy i utrzymana przez okres trwania badania, (5) remisja wolna od kortykosteroidów w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania	(1) ostra lub opóźniona reakcja na infuzję IFX w wywiadzie, (2) początkowe wskazanie do leczenia IFX to przetokowa postać choroby bez wyraźnych oznak luminalnej chLC, (3) utrzymanie się aktywnej postaci choroby przetokowej, jelita czczego lub przeważające zmiany w obrębie jelita cienkiego, (4) ciężkie objawy pozajelitowe, (5) ciąża lub karmienie piersią
Kamata 2015	(1) chLC potwierdzona endoskopowo i histologicznie; (2) uzyskanie podstawowej odpowiedzi na leczenie indukcyjne IFX w dawce 5 mg/kg podawanej w tygodniach 0, 2 i 6 lub ADA w dawce 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w tygodniu 2; (3) zaplanowane leczenie podtrzymujące IFX w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni lub ADA 40 mg co drugi tydzień	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Kolho 2014	(1) chLC z zajęciem jelita cienkiego i/lub jelita grubego; (2) pacjenci z aktywną chLC, którzy nie odpowiedzieli na mezalaminę, dietę elementarną, kortykosteroidy lub leczenie immunosupresyjne; (3) pacjenci leczeni IDX w indukcji, a następnie podtrzymaniu leczenia	(1) pacjenci z ciężkimi objawami anorektalnymi; (2) pacjenci, którzy mieli ciasne zwężenia jelit lub aktywne przetoki jelitowe
Louis 2012	pacjenci z chLC, którzy byli leczeni IFX w terapii podtrzymującej	brak korzyści klinicznych ze stosowania IFX

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Ma 2014	chorzy z chLC w obrębie jelita cienkiego leczeni IFX ze względu na obecność przetok i/lub steroidozależność i/lub nietolerancję azatiopryny i/lub manifestacje pozajelitowe	pacjenci z objawową stenozą zostali wykluczeni z analizy
Nakahigashi 2011 Ono 2012	pacjenci z chLC leczeni IFX w jednym z trzech opisanych schematów pacjenci z chLC w obrębie jelita krętego z klinicznymi objawami zwężeń	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Pallotta 2008	pacjenci z chLC leczeni IFX zgodnie ze standardowym schematem	(1) ciąża, (2) przeciwwskazania do stosowania IFX lub oceny radiologicznej, (3) obecność ropni i przetok
Pedersen 2010	(1) choroba Leśniowskiego-Crohna, (2) wiek powyżej 16 lat, (3) skuteczna indukcja remisji klinicznej za pomocą IFX	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Pelletier 2009	pacjenci z objawową postacią okołodbytową chLC i obecnością przetok	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Sakuraba 2014	pacjenci z chLC w obrębie jelita grubego i postacią okołodbytową leczeni za pomocą zespolenia krętniczno-obytniczego, z nawrotem choroby wymagającym proktektomii, nie odpowiadający na leczenie konwencjonalne i nieleczeni wcześniej IFX	wcześniejsze leczenie IFX, nadwrażliwość na jakiegokolwiek białko mysie lub inny składnik IFX
Sazuka 2012	pacjenci z chLC otrzymujący leczenie podtrzymujące IFX przez minimum 3 lata	pacjenci, którzy nigdy nie byli leczeni IFX zgodnie ze schematem leczenia w terapii podtrzymującej (co 8 tyg.)
Schwartz 2005	pacjenci z chLC, którzy odpowiedzieli na 3 dawki IFX w standardowym schemacie indukcji i otrzymali co najmniej pierwszą dawkę podtrzymującą IFX	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Sciaudone 2011	pacjenci z chLC i przetokami przyjmujący leczenie skojarzone inhibitorem TNFalfa i tiopuryną	pacjenci z objawami niedrożności światła naczyń i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi
Stein 2010	pacjenci z IBD leczeni doustnie lekami immunosupresyjnymi przez co najmniej 3 miesiące, podniesione wskaźniki procesu zapalnego	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Taxonera 2014	(1) wyniki dla pacjentów w komputerze i w formie papierowej, (2) brak wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ , (3) kompletne dane kliniczne, endoskopowe i histologiczne dostępne dla 36-miesięcznego okresu obserwacji, (4) wykluczenie aktywnego zapalenia wątroby typu B, aktywnego zakażenia wirusem cytomegalii i gruźlicy	(1) nieokreślone zapalenie jelita grubego, (2) nieskalasyfikowana choroba zapalna jelit

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Tozer 2012	pacjenci z chLC, leczeni iFX w indukcji i podtrzymaniu, będący w remisji klinicznej wolnej od steroidów, u których przerwano leczenie podtrzymujące iFX z przyczyn innych niż utrata odpowiedzi lub działania niepożądane związane ze stosowaniem iFX	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Tursi 2010	dzieci z chLC, leczeni iFX w co najmniej 3 dawkach w przypadku szczególnie ciężkiej postaci choroby (steroidozależność/oporność i/lub niepowodzenie leczenia immunosupresyjnego) w latach 2000-2004	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Tursi 2014	(1) wiek co najmniej 17 lat; (2) leczenie skojarzone infliksymabem i lekami antymetabolicznymi we wskazaniu aktywnej chLC	(1) ciężka ostra lub opóźniona reakcja na infuzję iFX, (2) początkowe wskazanie dla iFX będące głównie objawami pozajelitowymi bez znaczącej aktywności chLC, (3) utrzymanie aktywnej postaci luminalnej i/lub przetokowej choroby, (4) stomia, (5) ciąża lub karmienie piersią
Waugh 2010	pacjenci, którzy przeszli ileokolonoskopię przed i po rocznej terapii podtrzymującej iFX i u których przerwano leczenie iFX po roku	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia
Wynands 2008	pacjenci z chLC, leczenie iFX w terapii podtrzymującej przez rok, dla których okres obserwacji po przerwaniu iFX wyniósł co najmniej 6 miesięcy	brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia

## Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie

Tabela 32. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Liczba pacjentów	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Czas trwania choroby lata [średnia(SD)]	Obecność przetoki [n (%)]	CDAI [średnia (SD)]
Antakia 2012	48*	38 (20-82)*	17 (35,4)	11,5 (2-33)*	48 (100)	b.d.
Caviglia 2007	40	45,4 (17,9)	18 (45)	9,2 (0,3-22,2)	6 (15)	245,0 (99,3)
Chauvin 2014	92**	32 (24-43)***	35 (38)	b.d.	34 (37)	b.d.
Dai 2014	109	32 (19-64)**	41 (37,6)	6,2	b.d.	328****
Domenech 2005	27	32,5 (18-63)**	15 (55,6)	94 (6-216)**	b.d.	b.d.
Falaiye 2014	12	dane podane łącznie dla pacjentów z chLC, WZJG i IBD	dane podane łącznie dla pacjentów z chLC, WZJG i IBD	dane podane łącznie dla pacjentów z chLC, WZJG i IBD	b.d.	b.d.
Gonzaga 2009	42	39 (13)	18 (43)	14,7 (10,7)	14 (33)	b.d.
	111	40 (15)	44 (40)	13,3 (10,0)	32 (14)	b.d.
Hirai 2013	45	35,7 (1,5)****	35 (77,8)	b.d.	19 (42,2)	b.d.
	57	31,2 (1,3)****	42 (73,7)	b.d.	17 (29,8)	b.d.
Hukkinen 2014	13	14,4 (14,0-16,0)*	11 (84,6)	0,2 (0-1,7)*	13 (100)	35 (26-37)*
Hyams 2011	33	12,8 (2,1)	20 (60,6)	2,0 (1,5)	b.d.	41,7 (8,8)*
Kamata 2015	28	36,4 (1,9)****	25 (89,3)	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Liczba pacjentów	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Czas trwania choroby lata [średnia(SD)]	Obecność przetoki [n (%)]	CDAI [średnia (SD)]
	97	35,9 (1,0)****	76 (78,4)	b.d.	b.d.	b.d.
Kolho 2014	57	dane podane łącznie dla pacjentów z chLC, WZJG i IBD	dane podane łącznie dla pacjentów z chLC, WZJG i IBD	dane podane łącznie dla pacjentów z chLC, WZJG i IBD	b.d.	22,5 (5-50)*,•
Louis 2012	115	32 (26-39)***	49 (43)	7,8 (4,5-11,9)***	3 (3)	37 (19-61)***
Ma 2014	117	38,8 (29,9-51,7)***	53 (45,3)	b.d.	b.d.	7 (5-13)***,••
Nakahigashi 2011	50	30 (1,6)****	32 (64)	3,3 (0,5)****	0	310 (10)****
Ono 2012	185	31,0 (12-63)***	131 (70,8)	7 (0,08-33)***	b.d.	b.d.
Pallotta 2008	15	29,3 (18-52)**,♦	11 (73,3)	10,8 (2,5-15,5)**,♦♦	b.d.	148,1 (28-330,2)**
Pedersen 2010	132	34 (15-66)*	56 (42)	pacjenci z Danii 6 (0-33)*	b.d.	b.d.
	113	31 (16-67)*	53 (47)	pacjenci z Czech 5 (0-39)*	b.d.	b.d.
Pelletier 2009	18***	30,5 (24-66)*	11(61,1)	b.d.	4 (22,2)	b.d.
Sakuraba 2014	13	29,8 (12-44)**	9 (69,2)	10,6 (4,2-20,4)**	0	225,4 (98-499)**
Sazuka 2012	29	30,8 (1,63)	25 (86,2)	pacjenci z żywieniem dojelitowym ≥600 kcal/dzień 97,4 (18,3)	b.d.	b.d.
	45	31,4 (1,59)	31 (68,9)	pacjenci z żywieniem dojelitowym <600 kcal/dzień 87,5 (12,0)	b.d.	b.d.
Schwartz 2005	21	25,6 (15-50)*	b.d.	3 (0,08-17,1)*	21 (100%)	b.d.
Sciaudone 2011	12	36,6 (18-56)*	7 (58,3)	7,33 (1-18)*	b.d.	334,5 (220-426)*
Stein 2010	64	38,4 (14,6)	25 (39)	15,6 (10,6)	19 (29,7)	b.d.
Taxonera 2014	59	38,9 (38,9)	33 (55,9)	6 (1-12)***	b.d.	b.d.



Badanie	Liczba pacjentów	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Czas trwania choroby lata [średnia(SD)]	Obecność przetoki [n (%)]	CDAI [średnia (SD)]
Tozer 2012	32	dane podane łącznie dla pacjentów stosujących IFX i ADA	dane podane łącznie dla pacjentów stosujących IFX i ADA	dane podane łącznie dla pacjentów stosujących IFX i ADA	32 (100)	b.d.
Tursi 2010	39	31,05 (15-55)**	18 (53,8)	4 (1-7)**	4 (10,3)	295 (258-346)**
Tursi 2014	58	32,7 (20-67)*	26 (44,8)	48 (6-120)*	9 (15,5)	9 (8-16)*,**
Waugh 2010	48	37 (1,8)	22 (46)	12 (1,2)	b.d.	b.d.
Wynands 2008	20	10,7 (2,2)	12 (60)	3,0 (0,5-7,9)*	6 (30)	b.d.

b.d. –brak danych; IFX – infliksymab; CDAI - Crohn's Disease Activity Index; chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; WZJG – Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego; IBD – nieswoiste zapalenia jelit; PCDAI - Pediatric Crohn's Disease Activity Index; HBI - Harvey Bradshaw Index; \* mediana (zakres); \*\*średnia (zakres); \*\*\* mediana (rozstęp kwartylny); \*\*\*\* średnia (SE); \*\*\*\*\* mediana; ♦ wiek w momencie diagnozy choroby; ♦♦ w obliczeniach średniego czasu trwania choroby pominięto dwóch pacjentów, ze względu na przypuszczalne błędy w publikacji (np. pacjentowi w wieku 18 lat przypisano czas trwania choroby 30 lat); \*PCDAI; \*\*HBI; ♦ 14 pacjentów otrzymało leczenie podtrzymujące; ♦♦ 38 pacjentów otrzymało leczenie podtrzymujące; ♦♦♦ 14 pacjentów otrzymało leczenie podtrzymujące;

## Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Tabela 33. Przyczyny nieukończenia badania.

Badanie	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]
Antakia 2012	brak danych
Caviglia 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>po 12 miesiącach obserwacji 4 (10%) pacjentów przerwało badanie: 1 AE, 1 względy osobiste, 2 brak skuteczności leczenia</li> </ul>
Chauvin 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie leczenia IFX przed 2006 rokiem 54 (59%), po 2006 roku 38 (41%)</li> </ul>
Dai 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>utrata z obserwacji 12 (11%) pacjentów</li> </ul>
Domenech 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>4/27 (14,8%) wykluczono z analizy z powodu nawrotu choroby w fazie podtrzymującej</li> </ul>
Falaiye 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenie leczenia IFX u 18 (62%) pacjentów: nieskuteczne leczenie u 12 (67%) i działania niepożądane u 6 (33%); w populacji z chLC niepowodzenie leczenia IFX u 6/12 pacjentów (50%)</li> </ul>
Gonzaga 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>42 (27,5%) chorych przerwało leczenie IFX (pacjenci stanowili grupę kontrolną)</li> </ul>
Hirai 2013	brak danych
Hukkinen 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 (15,4%) pacjentów przerwało leczenie IFX i otrzymało ADA</li> </ul>
Hyams 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>po trzech latach 4/33 pacjentów nadal pozostawało w badaniu, przyczyny przerwania badania: działania niepożądane (n=1), utrata z obserwacji (n=1), remisja (n=2), opuszczenie badania przez badacza (n=2), zmiana w leczeniu (n=1), przejście do ośrodka dla dorosłych (n=1), dopuszczenie do obrotu (n=21)</li> </ul>
Kamata 2015	brak danych
Kolho 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>33 (58%) pacjentów przerwało leczenie IFX</li> </ul>
Louis 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>17 (14,8%) pacjentów nie ukończyło badania do 30 miesiąca</li> </ul>
Ma 2014	brak danych
Nakahigashi 2011	brak danych
Ono 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 (7,3%) pacjentów przerwało leczenie IFX</li> </ul>
Pallotta 2008	brak danych
Pedersen 2010	brak danych
Pelletier 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 (43%) pacjentów przerwało terapię podtrzymującą IFX</li> </ul>
Sakuraba 2014	brak danych

Badanie	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]
Sazuka 2012	brak danych
Schwartz 2005	brak danych
Sciaudone 2011	brak danych
Stein 2010	brak danych
Taxonera 2014	brak danych
Tozer 2012	brak danych
Tursi 2010	brak danych
Tursi 2014	brak danych
Waugh 2010	brak danych
Wynands 2008	brak danych

## Aneks 7. Podsumowanie metodyki badań

Tabela 34. Podsumowanie metodyki badań.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Antakia 2012	retrospektywne, seria przypadków	brak danych	20	48, w tym 14 otrzymało leczenie podtrzymujące	pacjenci z chLC po przebyciu sepsy kontrolowanej antybiotykami oraz drenażu chirurgicznym złożonych przetok odbytu	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych
Caviglia 2007	retrospektywna analiza prospektywnie gromadzonych danych pacjentów	1 ośrodek, Włochy	27 (4-64), podtrzymanie leczenia 9,2 lata (przedział 0,3-22,2)	40	50 pacjentów (40 CD i 10 UC); łagodna do umiarkowanej postaci IBD (CDAI 150-350 lub mniej u pacjentów steroidozależnych)	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	u 3 pacjentów (7,5%) odstęp między dawkami zmniejszono do 6 tyg., u 2 pacjentów (5%), odstęp między dawkami wydłużono do 12 tyg.	brak danych

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Chauvin 2014	badanie retrospektywne, niekontrolowane	1 ośrodek, Francja	47,1 (4,4-110,2), w grupie indukcji 55 (10,2-110,2), w grupie podtrzymania 38,4 (4,4-66,9)	92 (54 w grupie indukcji, 38 w grupie podtrzymania)	pacjenci z chLC w wieku co najmniej 17 lat, leczeni IFX i lekami antymetabolicznymi	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych, opisane tylko źródło wynagrodzenia autorów
Dai 2014	prospektywne badanie obserwacyjne	1 ośrodek, Chiny	roczna obserwacja (brak leczenia po 1 roku leczenia IFX)	109	pacjenci, którzy przeszli ileokolonoskopię przed i po rocznej terapii podtrzymującej IFX i u których przerwano leczenie IFX po roku	przerwanie leczenia infliksymabem po roku terapii	brak	nie dotyczy	nie
Domenech 2005	badanie retrospektywne, niekontrolowane	3 ośrodki, Hiszpania	średnia 8,8±11,2 miesięcy (2-46)	27 pacjentów z chLC (13 z postacią luminalną, 14 z postacią okołodbytową)	pacjenci z chLC leczeni indukcją a później terapią podtrzymującą z wykorzystaniem IFX przez rok czasu	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	badanie finansowane z grantów naukowych

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Falaiye 2014	retrospektywne, niekontrolowane badanie kohortowe	1 ośrodek, USA	mediana 923 dni	29 dzieci z IBD, w tym 12 pacjentów z chLC	dzieci i młodzież z IBD, nieleczeni wcześniej IFX, u których rozpoczęto podawanie IFX	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg., możliwa intensyfikacja dawki	brak	18 (62%) pacjentów wymagało zwiększenia dawki, w tym 8/12 (67%) w populacji z chLC	badanie finansowane z grantów naukowych
Gonzaga 2009	retrospektywne, kontrolowane badanie obserwacyjne	1 ośrodek, USA	pacjenci, którzy przegrali IFX: średnia 42,4±19,1 miesiąca, dla kontynuacji IFX: średnia 49,4±19,8 miesiąca	153 (42 chorych w grupie przerywania IFX, 111 chorych w grupie kontynuacji IFX)	pacjenci z chLC otrzymujący infuzję IFX w leczeniu podtrzymującym przez co najmniej 1 rok; porównanie pacjentów, którzy przegrali leczenie z pacjentami, którzy kontynuowali IFX	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg., możliwa intensyfikacja dawki	przerwanie leczenia IFX vs kontynuacja leczenia IFX	intensyfikacja dawki u 57,2% w grupie przerywającej leczenie i u 50,5% w grupie kontynuującej terapię IFX	opisane źródła wynagrodzenia autorów, badanie finansowane z grantu
Hirai 2013	wieloośrodkowe, retrospektywne, niekontrolowane badanie kohortowe	7 ośrodków, Japonia	średnia 554,1 dni (525,3 i 558,9 dni odpowiednio w grupie IFX z żywieniem dojelitowym i bez)	102 pacjentów z CD (45 pacjentów z żywieniem dojelitowym)	pacjenci z chLC, leczeni zgodnie ze standardowym schematem indukcji i podtrzymania leczenia IFX, dla których dostępne były dane z co najmniej rocznego okresu obserwacji	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	żywienie dojelitowe w skojarzeniu z terapią IFX	nie dotyczy	brak danych

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Hukkinen 2014	badanie retrospektywne, niekontrolowane	1 ośrodek, Finlandia	okres obserwacji 2 lata; mediana czasu stosowania IFX 16 miesięcy (11-22 miesięcy)	13	dzieci z chLC leczeni IFX, u których zastosowano setony w leczeniu złożonych przetok odbytu	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	badanie finansowane z grantów naukowych
Hyams 2011	przedłużona faza otwarta randomizowanego badania REACH	17 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie Zachodniej i Izraelu	obserwacja do 3 lat; ekspozycja średnio 85,4 tyg., obserwacja średnio 93,4 tyg.	60 pacjentów w fazie przedłużonej (w tym u 33 dawkowanie zgodne z programem lekowym)	dzieci z chLC, leczenie IFX w badaniu REACH	w fazie randomizowanej badania indukcja IFX w dawce 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie podtrzymanie co 8 lub 12 tyg.	brak	w fazie przedłużonej możliwość przyjmowania IFX 5 mg/kg co 8 tyg., co 12 tyg., lub w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni	tak (Centocor Research & Development i Schering-Plough)
Kamata 2015	badanie retrospektywne	brak danych o liczbie ośrodków, Japonia	średnia 799±398 dni w grupie diety elementarnej i 771±497 dni w drugiej grupie	125 (28 w grupie diety elementarnej i 97 w grupie diety >900 kcal)	pacjenci z luminalną postacią chLC leczeni IFX zgodnie ze standardowym schematem	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	dieta elementarna ≥900 kcal/dzień vs dieta <900 kcal/dzień	nie dotyczy	brak danych

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Kolho 2014	retrospektywne badanie kohortowe	1 ośrodek, Finlandia	mediana 1,1 lat (IQR: 0,71-4,4 lat)	57	dzieci z IBD włączone do leczenia podtrzymującego IFX	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg., możliwa intensyfikacja dawki	brak	25/76 (33%) pacjentów z IBD wymagało modyfikacji dawki w ciągu 1 roku (głównie skrócenie odstępu między dawkami do 6-7 tyg.)	tak (The Finnish Pediatric Research Foundation Helsinki, Sigrid Jusélius Foundation, University Central Hospital Research Fund)
Louis 2012	prospektywne wieloośrodkowe badanie kohortowe	20 ośrodków, Francja i Belgia	28	115	chorzy z chLC leczeni co najmniej 1 rok IFX zgodnie ze standardowym schematem, będący w remisji od co najmniej 6 miesięcy, przerwanie IFX i obserwacja przez co najmniej 1 rok	przerwanie leczenia infliksymabem po roku terapii	brak	nie dotyczy	badanie finansowane z grantów naukowych



Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Ma 2014	retrospektywne badanie kohortowe	1 ośrodek, Kanada	mediana 170 tyg. (zakres 21,4 -435,4 tygodni) dla IFX	218 (117 pacjentów było leczonych IFX, 101 było leczonych ADA)	pacjenci z chLC, którzy uzyskali podstawową odpowiedź na leczenie indukcyjne IFX lub ADA	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg., możliwa intensyfikacja dawki	adalimumab	brak danych	nie
Nakahigashi 2011	otwarte badanie prospektywne	1 ośrodek, Japonia	60 tyg.	50	pacjenci z chLC leczenie IFX w terapii indukcyjnej, a następnie w podtrzymaniu leczenia	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	nie
Ono 2012	badanie retrospektywne	1 ośrodek, Japonia	24	185	pacjenci z chLC, którzy byli leczeni IFX w terapii podtrzymującej	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	badanie finansowane z grantów naukowych

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Pallotta 2008	prospektywne badanie obserwacyjne	brak danych o liczbie ośrodków, Włochy	mediana 38 miesięcy (zakres 7-58 miesięcy)	20 (15 pacjentów otrzymywało terapię podtrzymującą IFX)	chorzy z chLC w obrębie jelita cienkiego leczeni IFX ze względu na obecność przetok i/lub steroidozależność i/lub nietolerancję azatiopryny i/lub manifestacje pozajelitowe	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych
Pedersen 2010	retrospektywne badanie kohortowe	3 ośrodki, Dania i Czechy	w populacji duńskiej 37,5 (6-92), w populacji czeskiej 38 (13-89)	245	pacjenci z chLC leczeni IFX w jednym z trzech opisanych schematów	trzy schematy leczenia: (1) tylko indukcja IFX w dawce 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg.; (2) indukcja z ciągłą terapią podtrzymującą (co 6-8 tyg.); (3) indukcja z epizodyczną terapią podtrzymującą	brak	tylko indukcja (47%), indukcja z ciągłą terapią podtrzymującą (14%), indukcja z epizodyczną terapią podtrzymującą (39%); u 2 pacjentów dawka zwiększona do 10 mg	badanie finansowane z grantów naukowych

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Pelletier 2009	badanie retrospektywne	brak danych o liczbie ośrodków, Francja	18 (3,5-41,5)	16 (14 pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą IFX)	pacjenci z chLC w obrębie jelita krętego z klinicznymi objawami zwężenia	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych
Sakuraba 2014	badanie prospektywne	1 ośrodek, Japonia	3 lata	13	pacjenci z chLC leczeni IFX	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	nie
Sazuka 2012	retrospektywne badanie kohortowe	1 ośrodek, Japonia	mediana 85 tygodni (średnia 101,7; zakres 25-402)	74	pacjenci z chLC leczeni IFX w terapii podtrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy po skutecznej indukcji IFX	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych
Schwartz 2005	retrospektywna analiza pacjentów	1 ośrodek, USA	mediana 68 tygodni (35-101)	21	pacjenci z objawową postacią okołodbytową chLC i obecnością przetok	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Sciaudone 2011	badanie prospektywne	1 ośrodek, Włochy	57,4 (36-92)	12	pacjenci z chLC w obrębie jelita grubego i postacią okołodbytową leczeni za pomocą zespolenia krętniczobocznego, z nawrotem choroby, nie odpowiadający na leczenie konwencjonalne i nieleczeni wcześniej IFX	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych
Stein 2010	retrospektywne badanie obserwacyjne	1 ośrodek, USA	3 lata	104 (64 pacjentów w grupie standardowego leczenia podtrzymującego)	pacjenci z chLC otrzymujący leczenie podtrzymujące IFX przez minimum 3 lata	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg., możliwa intensyfikacja dawki	w drugiej grupie pacjenci, którzy mieli odstępstwa od schematu dawkowania IFX w terapii podtrzymującej obejmujące dłuższe przerwy w stosowaniu IFX	brak danych	badanie finansowane z grantu badawczego (Centocor, Horsham, PA)

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Taxonera 2014	niekontrolowane, retrospektywne badanie obserwacyjne	1 ośrodek, Hiszpania	mediana czasu ekspozycji na IFX: 13,1 miesiący (IQR: 8,1-23,3)	59	pacjenci z chLC, którzy odpowiedzieli na 3 dawki IFX w standardowym schemacie indukcji i otrzymali co najmniej pierwszą dawkę podtrzymującą IFX	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.; ocena konieczności intensyfikacji dawki	brak	16/59 (27%) wymagało intensyfikacji dawki	brak danych
Tozer 2012	prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe	1 ośrodek, Wielka Brytania	mediana 2,5 roku	41 (32 leczonych IFX, 9 adalimumabem po nieskuteczności IFX)	pacjenci z chLC i przetokami przyjmujący leczenie skojarzone inhibitorem TNFalfa i tiopuryną	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	badanie finansowane częściowo z grantu naukowego (Schering-Plough)
Tursi 2010	badanie retrospektywne	brak danych o liczbie ośrodków, Włochy	średnia 26 miesiący (zakres: 8-44)	62 (39 z CD i 23 z UC)	pacjenci z IBD leczeni doustnie lekami immunosupresyjnymi przez co najmniej 3 miesiące, podniesione wskaźniki procesu zapalnego	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych
Tursi 2014	retrospektywne badanie kohortowe	6 ośrodków, Włochy	36 miesiący	126 (59 leczonych IFX i 66 leczonych ADA)	pacjenci z chLC leczeni inhibitorami TNFalfa	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	adalimumab	nie dotyczy	brak danych

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji, miesiące, mediana (przedział)	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (dawka i schemat indukcji i podtrzymania)	Porównanie (N)	Opis modyfikacji dawki IFX	Udział sponsora
Waugh 2010	niekontrolowane, retrospektywne badanie obserwacyjne	1 ośrodek, Kanada	mediana czasu obserwacji po przerwaniu IFX: 4,1 lat (0,5-6,7); mediana czasu leczenia: 15,6 miesięcy (1,0-67,3)	48	pacjenci z chLC, leczeni iFX w indukcji i podtrzymaniu, u których przerwano leczenie podtrzymujące IFX z przyczyn innych niż utrata odpowiedzi	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	badanie częściowo finansowane z grantu (CCFC i CFI)
Wynands 2008	retrospektywna analiza przypadków	2 ośrodki, Francja	15 miesięcy	38 pacjentów otrzymało indukcję, z czego 20 było leczonych IFX w terapii podtrzymującej	dzieci z chLC, leczeni IFX w co najmniej 3 dawkach w przypadku szczególnie ciężkiej postaci choroby	indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.	brak	nie dotyczy	brak danych

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Tabela 35. Punkty końcowe dotyczące terapii indukcyjnej uwzględnione w badaniach.

Publikacja	Punkty końcowe
Antakia 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita,</li> <li>• odpowiedź częściowa,</li> <li>• brak odpowiedzi,</li> <li>• nawrót choroby,</li> <li>• konieczność wykonania protektomii w związku z nawrotem choroby,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
Caviglia 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu choroby wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
Chauvin 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii infliksymabem i określenie czynników ryzyka związanych z nawrotem choroby,</li> <li>• bezpieczeństwo,</li> <li>• skuteczność ponownego włączenia leczenia IFX po wystąpieniu nawrotu choroby.</li> </ul>
Dai 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wygojenie śluzówki po pierwszym roku leczenia,</li> <li>• odsetek pacjentów z nawrotem choroby w drugim roku obserwacji (po 1 roku leczenia),</li> <li>• remisja.</li> </ul>
Domenech 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa po indukcji leczenia,</li> <li>• nawrót choroby w trakcie trwania leczenia podtrzymującego i po jego zakończeniu,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
Falaiye 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieskuteczne leczenie infliksymabem,</li> <li>• konieczność zwiększenia dawki infliksymabu,</li> <li>• kolektomia całkowita,</li> <li>• remisja wolna od sterydów w 6 miesiącu i 1 roku</li> </ul>
Gonzaga 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów przerywających leczenie infliksymabem po roku leczenia podtrzymującego,</li> <li>• czas do przerwania leczenia infliksymabem po roku leczenia podtrzymującego.</li> </ul>
Hirai 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
Hukkinen 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita,</li> <li>• odpowiedź częściowa,</li> <li>• brak odpowiedzi,</li> <li>• bezpieczeństwo,</li> <li>• zmiana na skali PCDAI,</li> <li>• wygojenie przetok,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>
Hyams 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność choroby,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
Kamata 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie.</li> </ul>
Kolho 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie leczenia infliksymabem,</li> <li>• nieskuteczne leczenie infliksymabem,</li> <li>• remisja/zmiana terapii na azatioprynę,</li> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
Louis 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia nawrotu choroby i czynniki związane z nawrotem choroby,</li> <li>• skuteczność ponownej terapii IFX, u pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu choroby,</li> <li>• bezpieczeństwo i tolerowalność.</li> </ul>
Ma 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ponowna utrata odpowiedzi na leczenie wymagająca zwiększeniem dawki,</li> <li>• czas do utraty odpowiedzi,</li> <li>• czynniki związane z ponowną utratą odpowiedzi.</li> </ul>
Nakahigashi 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• remisja,</li> <li>• stopień odżywienia pacjenta.</li> </ul>
Ono 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trwała korzyść kliniczna,</li> <li>• odsetek pacjentów, u których nie była konieczna operacja,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
Pallotta 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby,</li> <li>• zmiana CDAI,</li> <li>• odsetek pacjentów, u których konieczna była operacja.</li> </ul>



Pedersen 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie 3 miesiące po ostatniej dawce IFX,</li> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• brak odpowiedzi zdefiniowany jako brak poprawy lub pogorszenia objawów.</li> </ul>
Pelletier 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie całkowita,</li> <li>• odpowiedź na leczenie częściowa,</li> <li>• nawrót choroby.</li> </ul>
Sakuraba 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby stwierdzony endoskopowo,</li> <li>• remisja stwierdzona endoskopowo.</li> </ul>
Sazuka 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do utraty odpowiedzi,</li> <li>• utrata odpowiedzi.</li> </ul>
Schwartz 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cessation of fistulous drainage,</li> <li>• czas do cessation of fistulous drainage,</li> <li>• całkowite wygojenie przetok.</li> </ul>
Sciaudone 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia,</li> <li>• PDAI,</li> <li>• WGS,</li> <li>• liczba ruchów jelit w ciągu dnia,</li> <li>• maximum tolerable volume (MTV) measurement.</li> </ul>
Stein 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba hospitalizacji i operacji związanych z chLC,</li> <li>• niezdolność do pracy związana z chLC</li> </ul>
Taxonera 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• różnice w odsetku pacjentów wymagających intensyfikacji dawki w kohortach pacjentów z chLC i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego,</li> <li>• różnice w czasie bez konieczności intensyfikacji dawki IFX pomiędzy kohortami,</li> <li>• czas od podania pierwszej dawki IFX do zwiększania dawki IFX,</li> <li>• wpływ typu choroby i konieczności intensyfikacji dawki na koszty podania IFX.</li> </ul>
Tozer 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• wyleczenie radiologiczne,</li> <li>• procedury chirurgiczne,</li> <li>• przerwanie leczenia,</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
Tursi 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja,</li> <li>• nawrót choroby,</li> <li>• utrata odpowiedzi na leczenie, zabieg chirurgiczny,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• CDAL,</li><li>• IBDQL,</li><li>• bezpieczeństwo.</li></ul>
Tursi 2014	<ul style="list-style-type: none"><li>• remisja,</li><li>• bezpieczeństwo,</li><li>• wygojenie błony śluzowej,</li><li>• wyleczenie histopatologiczne</li></ul>
Waugh 2010	<ul style="list-style-type: none"><li>• nawrót choroby po przerwaniu terapii IFX,</li><li>• określenie czynników związanych z nawrotem choroby.</li></ul>
Wynands 2008	<ul style="list-style-type: none"><li>• remisja,</li><li>• nawrót choroby,</li><li>• bezpieczeństwo.</li></ul>

## Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

W celu odnalezienia badań, zawierających długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, posłużono się następującymi słowami kluczowymi: infliximab, crohn, long term, maintenance. Pod uwagę wzięto jedynie zakończone badania.

Tabela 36. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health (clinicaltrials.gov).

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT02057016	Long-term Scheduled Therapy With Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: a Single-centre Observational Pilot Study	infliksymab	brak	brak	brak
NCT00261976	Long-term Safety Follow-up of REMICADE (RESULTS)	infliksymab	brak	brak (w informacjach dodatkowych znajduje się odnośnik do raportu, w którym przedstawione są wyniki badania)	brak
NCT00553176	Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool Registry	brak (badanie obserwacyjne, pacjenci leczeni różnymi schematami, włączając infliksymab)	brak	brak	brak

## Aneks 10. IBDQ Irritable Bowel Disease Questionnaire

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

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

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

## Aneks 11. CDAI – Crohn’s Disease Activity Index

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

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

\* Dodatkowy punkt za obecność każdego z powikłań:

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

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

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

## Aneks 12. PCDAI – Pediatric Crohn’s Disease Activity Index

Skalę PCDAI opracowano i zatwierdzono w 1990 roku. Została ona zaprojektowana specjalnie dla dzieci. Wyniki skali PCDAI mogą wahać się w zakresie 0-100, przy czym wyższy wynik oznacza bardziej zaawansowaną postać choroby. Wynik <10 punktów oznacza nieaktywną postać choroby, 11-30 punktów łagodną postać choroby, >30 punktów umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby. Redukcja wyniku o 12,5 punktów jest dowodem poprawy.

Parametr	Opis	Punkty		
Ból brzucha	Brak	0		
	Łagodny – krótki, nie zakłóca codziennej aktywności	5		
	Umiarkowany/ciężki – codzienny, trwale wpływa na codzienną aktywność, nocny	10		
Stolce (w ciągu jednego dnia)	Uformowane stolce lub najwyżej 1 luźny stolec, brak krwi	0		
	Najwyżej 2 częściowo uformowane stolce z niewielką ilością krwi lub od 2 do 5 luźnych stolców bez lub z niewielką ilością krwi	5		
	Krwawienie przy każdym wypróżnieniu lub $\geq 6$ luźnych stolców lub nocne biegunki	10		
	Brak ograniczeń codziennej aktywności, dobre	0		
Funkcjonowanie pacjenta – ogólne samopoczucie	Sporadyczne trudności w codziennej aktywności, nieco poniżej przeciętnego	5		
	Częste ograniczenia codziennej aktywności, bardzo słabe	10		
<b>Testy laboratoryjne</b>				
Hematokryt [%]	< 10 lat (kobiety i mężczyźni)	11-14 (mężczyźni)	0	0
	> 33	> 35	2,5	2,5
	28-32	30-34	5	5
	< 28	< 30	0	0
	15-19 (mężczyźni)	11-19 (kobiety)	0	0
	> 37	> 34	2,5	2,5
	32-36	29-33	5	5
OB [mm/hr]	< 20		0	
	20-50		2,5	

Parametr	Opis	Punkty
Stężenie albumin [g/dl]	> 50	5
	> 35	0
	31-35	5
	< 31	10
Badania		
Wskaźnik Cole'a [%]	>85	0
	80-85	10
	<80	20
Badanie palpacyjne brzucha	Brak tkiwości i oporu	0
	Nieznaczna tkiwość lub wyczuwalny guz	5
	Wyraźna tkiwość i guz	10
Zmiany okołodbytnicza	Brak	0
	Niewiele	5
	Aktywne przetoki, drenaż, tkiwość lub ropień	10
Manifestacje pozajelitowe		
Gorączka $\geq 38,5$ °C przez 3 dni w ciągu ostatniego tygodnia, owrzodzenia jamy ustnej, określone zapalenie stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry	Brak	0
	1	5
	$\geq 2$	10

## Aneks 13. PDAI – Perianal Crohn’s Disease Activity Index

Skala PDAI została opracowana w 1995 roku w celu oceny nasilenia okołodbytovej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC). Składa się ona z 5 kategorii (wydzielina, ból, ograniczenie aktywności seksualnej, typ choroby okołodbytovej, stopień stwardnienia). Każda kategoria oceniana jest na 5-punktowej skali Likerta w zakresie od braku objawów (0 punktów) do ciężkich objawów (4 punkty), wyższy wynik oznacza bardzo ciężką postać choroby.

Kategoria	Opis	Punkty
Wydzielina	Brak	0
	Minimalna ilość śluzowej wydzieliny	1
	Średnia ilość śluzowej lub ropnej wydzieliny	2
	Duża ilość wydzieliny	3
	Brak ograniczenia aktywności	0
Ból/ograniczenie aktywności	Łagodne dolegliwości, brak ograniczenia aktywności	1
	Średni dyskomfort, pewne ograniczenie aktywności	2
	Wyraźny dyskomfort, wyraźne ograniczenie aktywności	3
	Silny ból, poważne ograniczenie aktywności	4
Ograniczenia aktywności seksualnej	Brak ograniczenia aktywności seksualnej	0
	Niewielkie ograniczenie aktywności seksualnej	1
	Umiarkowane ograniczenie aktywności seksualnej	2
	Wyraźne ograniczenie aktywności seksualnej	3
Typ choroby okołodbytovej	Niezdolność do angażowania się w czynności seksualne	4
	Brak okołodbytovej choroby/objawy skórne	0
	Szczelina odbytu / rozdarcie błony śluzowej	1
	< 3 przetok odbytu	2
	≥ 3 przetok odbytu	3
Stopień stwardnienia	Owrzodzenia zwieracza odbytu lub przetoki ze znacznym osłabieniem skóry	4
	Brak stwardnienia	0
	Minimalne stwardnienie	1



Kategoria	Opis	Punkty
	Umiarkowane stwardnienie	2
	Znaczne stwardnienie	3
	Ropień	4

## Aneks 14. WCS - Wexner Continence Scale

WCS jest powszechnie stosowaną skalą, której głównym celem jest ocena nasilenia nietrzymania stolca.

Typ nietrzymania stolca	Częstość				
	Nigdy	Rzadko	Czasami	Często	Zawsze
Stolec stały	0	1	2	3	4
Stolec luźny	0	1	2	3	4
Gazy	0	1	2	3	4
Konieczność noszenia pampersa	0	1	2	3	4
Zmiana stylu życia	0	1	2	3	4

Nigdy - 0; rzadko - <1 raz na tydzień; czasami - ≤ 1 raz na tydzień; często - <1 raz na dobę; zawsze ≥ 1 raz na dobę. Wynik: 0 pkt - doskonała kontrola nad oddawaniem stolca; 20 pkt - całkowite nietrzymanie stolca.

## Aneks 15. HBI - The Harvey-Bradshaw Index

HBI został opracowany w 1980 roku, jako uproszczona wersja skali CDAI, oceniająca wyłącznie aspekty kliniczne w ciągu ostatniej doby, tj. samopoczucie, ból brzucha, liczbę luźnych stolców, obecność guza w jamie brzusznej oraz powikłania pozajelitowe. Wyższy wynik wskazuje na cięższy przebieg choroby. Wynik 3 i mniej punktów wskazuje na remisję choroby, wynik 8-9 punktów wskazuje na ciężką postać choroby.

Kategoria	Opis	Punkty
Ogólne samopoczucie	Bardzo dobre	0
	Nieco poniżej przeciętnego	1
	Słabe	2
	Bardzo słabe	3
	Straszne	4
Ból brzucha	Brak	0
	Łagodny	1
	Umiarkowany	2
	Ciężki	3
Liczba luźnych stolców	Należy podać liczbę stolców występujących w ciągu ostatniej doby	
Obecność guza w jamie brzusznej	Brak	0
	Wątpliwy	1
	Potwierdzony, konkretny	2
	Potwierdzony i tkliwy	3
Powikłania	Brak	+ 1 punkt za każde powikłanie
	Ból stawów	
	Zapalenie błony naczyniowej oka	
	Rumień guzowaty	
	Afty	
	Zgorzelinowe zapalenie skóry	
	Szczelina odbytu	
	Nowe przetoki	
Ropień		

## **Aneks 16. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych**

### **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. (URPL)**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych doniesień dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu infliksymabu.

### **European Medicines Agency (EMA)**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną infliksymab (Inflectra®, Remicade®, 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.

Leków, zawierających substancję czynną infliksymab (Inflectra®, Remicade®, 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 wyżej wymienionych leków. Leków zawierających infliksymab 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.<sup>32</sup>

### **Food and Drug Administration (FDA)**

W komunikacie ze stycznia 2015 roku odnaleziono ostrzeżenia dotyczące występowania poważnych infekcji oraz nowotworów. Pacjenci leczeni preparatem Remicade® mają zwiększone ryzyko rozwoju poważnych infekcji, które mogą prowadzić do hospitalizacji, a nawet śmierci. Podawanie leku należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica (sepsa). Przed rozpoczęciem leczenia, a także w trakcie trwania terapii pacjenci powinni być sprawdzani pod kątem obecności utajonej infekcji gruźliczej. Pacjentów narażonych na rozwój inwazyjnych zakażeń grzybiczych (w tym histoplazmozy, kandydozy, aspergilozy, blastomykozy i pneumocystozy) należy poddać empirycznemu leczeniu przeciwgrzybiczemu. Zastosowanie produktu leczniczego Remicade®, należy dokładnie rozważyć u pacjentów z przewlekłymi i nawracającymi zakażeniami. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem rozwoju objawów i symptomów infekcji w trakcie oraz po zakończeniu terapii preparatem Remicade®.<sup>33</sup>

U dzieci i młodzieży leczonej preparatami z grupy blokerów TNF (w tym Remicade®) odnotowano występowanie chłoniaków oraz innych nowotworów, w tym nowotworów prowadzących do zgonu. Po wprowadzeniu leków będących blokerami TNF do obrotu, odnotowano przypadki wystąpienia ostrej przewlekłej białaczki, podczas leczenia tymi środkami reumatoidalnego zapalenia stawów, a także innych chorób, w których stosuje się blokery TNF. Jednak u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jak i z chorobą Crohna, ryzyko rozwoju nowotworu może być nawet kilka krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.<sup>33</sup>

W komunikacie z marca 2013 roku zidentyfikowano ostrzeżenia dotyczące występowania raka skóry oraz raka z komórek Merkela u pacjentów leczonych blokerami TNF, w tym Remicade®. Dodatkowo zwrócono 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.<sup>33</sup>

W komunikacie z listopada 2013 roku odnaleziono doniesienia dotyczące żywych szczepionek. Nie ma wystarczających danych na temat stosowania żywych szczepionek podczas terapii blokerami TNF, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia infekcji, stosowanie żywych szczepionek nie jest zalecane podczas leczenia infliksymabem.<sup>34</sup>

W komunikacie z lutego 2011 roku przestrzegano przed stosowaniem preparatu Remicade® w połączeniu z abataceptem. W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie blokerów TNF i abataceptu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, bez zwiększenia korzyści klinicznych. W niniejszym komunikacie podkreślano także, że należy zachować ostrożność przy zmianie jednego leku biologicznego na inny, ponieważ nakładanie aktywności biologicznej może zwiększać ryzyko infekcji.<sup>33</sup>

W komunikacie z marca 2009 roku przedstawiono ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia podczas stosowania infliksymabu takich zdarzeń niepożądanych jak: poważne infekcje, chłoniak T-komórkowy śledzionowo-wątrobowy, reaktywacja HBV, hepatotoksyczność, powikłania u pacjentów z niewydolnością serca, zmiany hematologiczne, nadwrażliwość na lek, zmiany neurologiczne, nowotwory, reakcje autoimmunologiczne. Zgłaszane przez pacjentów zakażenia obejmowały: czynną gruźlicę (w tym reaktywację utajnionej formy gruźlicy), zakażenia grzybicze (w tym histoplazmoza, kandydoza, aspergilozy, blastomykozy, pneumocystozy), a także bakteryjne, wirusowe oraz inne infekcje wywoływane przez patogeny oportunistyczne. Obserwowane u pacjentów leczonych blokerami TNF, przypadki występowania rzadkiego chłoniaka T-komórkowego śledzionowowątrobowego miały bardzo agresywny przebieg i prowadziły do śmierci. Wszystkie przypadki wystąpienia tego typu chłoniaka podczas stosowania preparatu Remicade® obserwowano u młodych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego. Jednak wszyscy ci pacjenci otrzymywali infliksymab w skojarzeniu z

azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Reaktywacja HBV, podczas stosowania blokerów TNF była obserwowana u pacjentów będących nosicielami wirusa i w niektórych przypadkach prowadziła do śmierci. W większości doniesień dotyczących reaktywacji HBV pacjenci oprócz blokerów TNF otrzymywali także inne leki hamujące aktywność układu odpornościowego, co również mogło przyczynić się do nawrotu choroby. Po wprowadzeniu preparatu Remicade® do obrotu stosunkowo rzadko opisywano przypadki wystąpienia u pacjentów ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak ostra niewydolność wątroby, żółtaczka, zapalenie wątroby oraz zastój żółci. Natomiast autoimmunologiczne zapalenie wątroby zdiagnozowano tylko w nielicznych przypadkach. Wśród pacjentów stosujących Remicade® opisano także przypadki leukopenii, neutropenii, trombocytopenii i pancytopenii, z czego niektóre z nich kończyły się zgonem. Stosowanie Remicadu® wiązało się u niektórych pacjentów z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, czasami wymagających hospitalizacji. Większość reakcji nadwrażliwości takich jak 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 toczniopodobnego.<sup>35</sup>

W grudniu 2004 FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centocor) 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, żółtaczka, zapalenie wątroby czy cholestaza. Dodatkowo w niektórych przypadkach zdiagnozowano także występowanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby.<sup>36</sup>

W październiku 2004 roku FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centocor) przedstawił informacje dotyczące występowania nowotworów złośliwych u pacjentów stosujących Remicade®. W kontrolowanych badaniach klinicznych odnotowano większą liczbę przypadków chłoniaka w grupie pacjentów stosujących blokery TNF niż w grupie kontrolnej. Wśród 2410 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą Crohna leczonych preparatem Remicade® z medianą 1,1 lat obserwacji, u 3 pacjentów rozwinął się chłoniak.<sup>37</sup>

W październiku 2001 roku FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centocor) 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 pneumocystozy. Z czego niektóre z nich były śmiertelne.<sup>38</sup>

W październiku 2001 na stronach FDA, opublikowano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii z wykorzystaniem preparatu

Remicade® u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (CHF). Po przeglądzie wstępnych wyników z badań drugiej fazy, wśród 150 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością serca, odnotowano wyższą częstość zgonów oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u pacjentów otrzymujących Remicade®, zwłaszcza w wyższej dawce - 10 mg/kg. 7 ze 101 pacjentów podczas terapii infliksymabem zmarło, natomiast w grupie 49 osób otrzymujących placebo nie odnotowano żadnego zgonu.<sup>39</sup>

### **Raporty Health Canada**

W opublikowanym na stronach Health Canada podsumowaniu decyzji dotyczących dopuszczenia do stosowania preparatów zawierających substancję czynną infliksymab, przedstawiono zagrożenia związane ze stosowaniem infliksymabu, które znajdują się także w charakterystyce produktu.<sup>40,41</sup> 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, w którym zamieszczono podsumowanie wydawanych biuletynów w 2001 roku, wśród których znalazł się także biuletyn dotyczący stosowania infliksymabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca.<sup>42</sup>

Z kolei w raporcie Health Canada, 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 mózgowodziennych, zakażenia grzybicze, zapalenie płuc, odmniedniczkowe zapalenie nerek oraz zapalenie pęcherza, sepsę, septyczne zapalenie stawów oraz gruźlicę.<sup>43</sup>

### **Raporty Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb**

Na stronach Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb odnaleziono raport zawierający opis przypadku kobiety z chorobą Crohna, u której wprowadzono leczenie infliksymabem, przy równoczesnym stosowaniu azatiopryny oraz prednizolonu. Dwa tygodnie po pierwszym podaniu infliksymabu, u pacjentki zdiagnozowano zapalenie opon mózgowych wywołane przez *Listeria monocytogenes*. W raporcie autorzy wskazują na powiązanie pomiędzy stosowaniem infliksymabu, a możliwością wystąpienia zakażenia *Listeria monocytogenes*.<sup>44</sup>

Odnaleziono także raporty 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.<sup>45, 46</sup>

W kolejnym raporcie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb 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.<sup>47</sup>

Zidentyfikowano także raport dotyczący oceny ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych, 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.<sup>48</sup>

### **Raporty Uppsala Monitorin Centre**

Na stronach Uppsala Monitorin Centre odnaleziono raport dotyczący zdobywania wiedzy na temat bezpieczeństwa leku z dostępnych baz danych, po jego wprowadzeniu do obrotu. W raporcie tym odnotowano, że jednym z pierwszych, opisanych na podstawie informacji z baz danych WHO, działań niepożądanych było wystąpienie zapalenia naczyń podczas leczenia infliksymabem.<sup>49</sup>

Zidentyfikowano także raport nadzoru farmaceutycznego dotyczący występowania białaczki podczas leczenia inhibitorami TNF. Po przeszukaniu baz danych VigiBase (w okresie do listopada 2006 roku) odnaleziono 74 opisy przypadków wystąpienia białaczki, która mogła być związana ze stosowaniem infliksymabu.<sup>50</sup>

### **Medicines and Healthcare products Regulatory (MHRA)**

W Wielkiej Brytanii stosuje się następujące inhibitory TNF- $\alpha$ : adalimumab, certolizumab, etanercept i infliksymab. Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej MHRA, z kwietnia 2014 roku, inhibitory TNF- $\alpha$  zwiększają wrażliwość na choroby zakaźne, w tym gruźlicę oraz zwiększają ryzyko reaktywacji utajonej gruźlicy. Zwiększone ryzyko gruźlicy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa zostało potwierdzone w dużych badaniach obserwacyjnych. W jednym z ostatnich przypadków pacjent stosujący inhibitory TNF- $\alpha$  zmarł z powodu gruźlicy, która nie została rozpoznana.<sup>51</sup>



## Aneks 17. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2. Opis problemu zdrowotnego	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?		dokument Analiza Problemu Decyzyjnego
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.2 Przegląd systematyczny badań pierwotnych Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	1. Cel pracy 3.2.3 Kryteria włączenia do opracowania	
4	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	1. Cel pracy 3.2.3 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	1. Cel pracy 3.2.3 Kryteria włączenia do opracowania	
	d) metodyki badań?	1. Cel pracy 3.2.3 Kryteria włączenia do	

		opracowania	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	6 Analiza wyników opracowań wtórnych	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria: a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku, b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	Tak Tak	Tak Tak
	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	1. Cel pracy	Technologią opcjonalną jest brak leczenia infliksymabem i ponowne włączenie IFX w przypadku nawrotu choroby
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
7	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	5 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych i badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 5 przedstawiono diagramy QUORUM przedstawiające liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: • - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, • - równoważności technologii wnioskowanej	nie dotyczy	Do analizy włączono głównie badania niekontrolowane, badania kontrolowane miały

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,</li> </ul>		<p>charakter retrospektywny.</p>
ii.	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	<p>W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach</p>
iii.	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	nie dotyczy	<p>Badania głównie niekontrolowane, badania kontrolowane miały charakter retrospektywny</p>
iv.	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	<p>Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów</p>
v.	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 7	<p>Porównywane interwencje</p>
vi.	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 8	<p>Punkty końcowe</p>
vii.	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	<p>Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami</p>
viii.	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 7	<p>Udział sponsora badania</p>
f)	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	7 Analiza wyników badań pierwotnych	<p>Tabelaryczne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem</p>
g)	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 16	<p>Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA i in.</p>

8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	
<b>Ogólne adnotacje</b>			
Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:			
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo, aneks 2 i 3	Tak
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	13
Tabela 2. Liczba hospitalizacji z powodu chLC w 2014 roku wg statystyk JGP.....	15
Tabela 3. Wyniki badań zidentyfikowanych w przeglądzie Oussalah 2010, włączonych do niniejszej analizy.....	29
Tabela 4. Długoterminowe utrzymanie remisji oraz ryzyko wystąpienia guza- wyniki badania Van Assche 2008.....	30
Tabela 5. Skuteczność leczenia – badania kontrolowane.....	31
Tabela 6. Skuteczność leczenia – długoterminowa terapia infliksymabem.....	32
Tabela 7. Skuteczność leczenia – długoterminowa terapia infliksymabem – odsetek pacjentów w remisji.....	34
Tabela 8. Obserwacja pacjentów po zakończeniu terapii infliksymabem.....	35
Tabela 9. Nawrót choroby po zakończeniu leczenia infliksymabem.....	36
Tabela 10. Ponowne rozpoczęcie terapii infliksymabem.....	36
Tabela 11. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.....	37
Tabela 12. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi.....	38
Tabela 13. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.....	38
Tabela 14. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na lek.....	39
Tabela 15. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka.....	39
Tabela 16. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności.....	39
Tabela 17. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie zwłóknienia płuc.....	39
Tabela 18. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni lub ból stawów.....	40
Tabela 19. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy.....	40
Tabela 20. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu infuzji.....	40
Tabela 21. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje.....	41
Tabela 22. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje oportunistyczne.....	41
Tabela 23. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły nowotwory.....	41
Tabela 24. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek zgonów.....	42
Tabela 25. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.....	42
Tabela 26. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu infuzji.....	42
Tabela 27. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek zgonów.....	43
Tabela 28. Strategia przeszukiwania <i>The Cochrane Library</i> (14.08.2015).....	49
Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) (14.08.2015).....	49
Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) (14.08.2015).....	50
Tabela 31. Kryteria włączenia i wyłączenia.....	83

---

Tabela 32. Wyjściowe dane demograficzne.....	87
Tabela 33. Przyczyny nieukończenia badania. ....	90
Tabela 34. Podsumowanie metodyki badań.....	92
Tabela 35. Punkty końcowe dotyczące terapii indukcyjnej uwzględnione w badaniach. ....	103
Tabela 36. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health (clinicaltrials.gov). ....	107

## Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania (porównanie pośrednie) – diagram QUORUM.....	27
---	----

---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- <sup>2</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna. Październik 2012.
- <sup>3</sup> Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-37.
- <sup>4</sup> Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39:690-7.
- <sup>5</sup> Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:635-43.
- <sup>6</sup> Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42.
- <sup>7</sup> Hovde Ø Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723-1731.
- <sup>8</sup> Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol*. 1997;26:1003-1008.
- <sup>9</sup> Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;114:1161-1168.
- <sup>10</sup> Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11:134-147.
- <sup>11</sup> Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3167-3182.
- <sup>12</sup> Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol*. 2006;12:75-81.



- <sup>13</sup> Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
- <sup>14</sup> Rejestr Choroby Crohna. <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> [dostęp: 17.08.2015 r.].
- <sup>15</sup> Clark W, Raftery J, Song F, Barton P, Cummins C, Fry-Smith A, et al. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2003;7(3).
- <sup>16</sup> Andersson P, Olaison G, Bodemar G, Almer S, Arvidsson M, Dabrosin-Soderholm J, et al. Low symptomatic load in Crohn's disease with surgery and medicine as complementary treatments. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:423-9.
- <sup>17</sup> British Society of Gastroenterology Clinical Guidelines. Inflammatory bowel disease. 1996.
- <sup>18</sup> Munkholm P, Langholtz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
- <sup>19</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- <sup>20</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna. Październik 2012.
- <sup>21</sup> Herold G. Medycyna wewnętrzna pod redakcją. PZWL 2008, str:471-474.
- <sup>22</sup> Dobrowolska-Zachwieja A. Czy postęp zachodzący w poszukiwaniu przyczyn powstawania choroby Leśniowskiego-Crohna idzie w parze z postępem terapeutycznym. *Przeł Gastroenterol*. 2006;1(2):65-69.
- <sup>23</sup> Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przeł Gastroenterologiczny*. 2007;2(5).
- <sup>24</sup> Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(8):861-70.
- <sup>25</sup> Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, Munkholm P, Bodini P, O'Morain C, Mouzas IA, Tsianos E, Vermeire S, Monteiro E, Limonard C, Vatn M, Fornaciari G, Pereira S, Moum B, Stockbrügger RW. European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut*. 2006;55(4):510-8.
- <sup>26</sup> Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53(suppl 5):v1-v16.
- <sup>27</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009;

<sup>28</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009;

<sup>29</sup> 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 Feb;11(2):156-75.

<sup>30</sup> Wang Z., Wang J., Fu L., Dong S., Ge y., Zhang J., Huang B., Wang Q., Wang Z. Effectiveness and risk associated with infliximab alone and in combination with immunosuppressors for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *nt J Clin Exp Med*. 2015; 8(4): 4846–4854.

<sup>31</sup> Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, Vader JP, Burnand B, Michetti P, Schoepfer A; EPACT-II Update Panellists. When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):820-6.

<sup>32</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human\\_med\\_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp 14.09.2015].

<sup>33</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247032.htm> [dostęp 14.09.2015].

<sup>34</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377133.htm> [dostęp 14.09.2015].

<sup>35</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/103772s5234lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103772s5234lbl.pdf) [dostęp 14.09.2015].

<sup>36</sup>

<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166923.pdf> [dostęp 14.09.2015].

<sup>37</sup>

<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166515.pdf> [dostęp 14.09.2015].

<sup>38</sup>

<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174242.p%20df,%20wrzesie%5%84%202014>. [dostęp 14.09.2015].

<sup>39</sup>

<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174245.pdf> [dostęp 14.09.2015].

- <sup>40</sup> [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_inflectra\\_159493-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_inflectra_159493-eng.php) [dostęp 14.09.2015].
- <sup>41</sup> [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_remsima\\_160195-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php) [dostęp 14.09.2015].
- <sup>42</sup> Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2002; 12(1): 8 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>43</sup> Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2004; 14(4): 2-3 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>44</sup> Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and listeria monocytogenes meningitis. 2003 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>45</sup> Labadie J, Diemont WL. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. 200 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>46</sup> Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. 2004 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>47</sup> ten Tusscher MPM, Jacobs PCJ, Busch MJWM i wsp. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. BMJ. 2003; 326: 579 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>48</sup> Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E i wsp. Increased risk of birth defects after tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy during pregnancy? A prospective multicenter cohort study. Birth Defects Research (Part A). 2014; 100:523 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>49</sup> 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 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>50</sup> Meyboom RHB, Star K, Bate J, Edwards R. TNF- $\alpha$  inhibitors and leukaemia: International Pharmacovigilance Reports. Drug Safety. 2008; 31(5): 445-7 [dostęp 14.09.2015].
- <sup>51</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors> [dostęp 14.09.2015].