

**Infliksymbab (Remicade®)
w leczeniu choroby
Leśniowskiego-Crohna**

UZUPEŁNIENIE



Warszawa
wrzesień 2012

Autorzy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt:

[Redacted]

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

tel. (48 22) 549 51 00

Spis treści

Wykaz skrótów stosowanych w Uzupełnieniu.....	6
Wprowadzenie.....	7
Uwaga 1.....	8
Uwaga 2.....	22
Uwaga 3.....	23
Uwaga 4.....	24
Uwaga 5.....	25
Uwaga 6.....	26
Uwaga 7.....	27
Uwaga 8.....	28
Uwaga 9.....	30
Uwaga 10.....	31
Uwaga 11.....	32
Uwaga 12.....	33
Uwaga 13.....	34
Uwaga 14.....	36
Uwaga 15.....	37
Uwaga 16.....	38
Uwaga 17.....	41
Uwaga 18.....	42
Uwaga 19.....	45
Uwaga 20.....	47
Uwaga 21.....	48
Uwaga 22.....	49
Uwaga 23.....	50
Uwaga nie oznaczona numerem.....	51
Załącznik nr 1: [REDACTED].....	54
Załącznik nr 2: [REDACTED] [REDACTED].....	62

Załącznik nr 3:	[REDACTED]	65
Załącznik nr 4:	[REDACTED]	67
Załącznik nr 5:	[REDACTED]		71
Załącznik nr 6:	[REDACTED]		85
Załącznik nr 7:	[REDACTED]	91
Załącznik nr 8:	[REDACTED]	95
	[REDACTED]	103
Spis rycin			107
Spis tabel.....			108
Piśmiennictwo			110

Wykaz skrótów stosowanych w Uzupełnieniu

ADA	adalimumab
CDAI	wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
CDEIS	skala zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>Crohn's disease endoscopic index of severity</i>)
EXTEND	akronim badania adalimumabu (ang. <i>Extend the Safety and Efficacy of Adalimumab through Endoscopic Healing</i>)
HBI	<i>Harvey-Bradshaw Index</i>
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFX	infliksymab
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PCDAI	pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>)
PDAI	wskaźnik aktywności okołoodbytniczej choroby Crohna (ang. <i>Perianal Crohn's Disease Activity Index</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka
SES-CD	uproszczona skala zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>simple endoscopic score for Crohn's disease</i>)

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag, zgodnie z pismem MZ [REDACTED]

[REDACTED] dotyczą analiz [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. **Analiza problemu decyzyjnego**. Warszawa, grudzień 2011.
- [REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. **Analiza kliniczna**. Warszawa, luty 2012.
- [REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. **Analiza ekonomiczna**. Warszawa, kwiecień 2012.
- [REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**. Warszawa, kwiecień 2012.
- [REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. **Analiza racjonalizacyjna**. Warszawa, marzec 2012.

Uwaga 1

[REDACTED]

Komentarz:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Metodyka i jakość badania EXTEND

Badanie EXTEND opisano jako międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie randomizowane z grupą kontrolną, z podwójnym zaślepieniem (Tab. 1). Jakość próby oceniono na 3 pkt. wg skali Jadad (Tab. 2). W ocenie brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów. Obniżona punktacja wynikała z braku opisu w publikacji sposobu randomizacji oraz zaślepienia prób. Analizę wyników badania przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*).

Próba EXTEND składała się z dwóch faz: inicjującej i podtrzymującej (Tab. 1). W pierwszym etapie wszyscy pacjenci otrzymali adalimumab w dwóch dawkach po 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w tygodniu 2. Chorzy, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (zmniejszenie CDAI o ≥ 70 pkt. w tyg. 4 w porównaniu z wyjściową liczbą punktów) zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup w 4 tyg. leczenia: adalimumab w dawce 40 mg co dwa tygodnie lub placebo.

Tab. 1 Charakterystyka badania EXTEND.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji [tygodnie]	Populacja	Rodzaj interwencji N	Porównanie N	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania *
EXTEND	19 Europa, USA i Kanada	129	52	dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna oraz udokumentowanymi owrzodzeniami jelita	faza inicjująca: ADA 160 mg w tyg. 0 i 80 mg w tyg. 2 faza podtrzymująca: ADA 40 mg co 2 tyg. (co 8 tyg.) N = 64 Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie choroby (wzrost CDAI o ≥ 70 pkt. w porównaniu z liczbą pkt. w tyg. 4 oraz CDAI ≥ 220 pkt.) lub pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (brak obniżenia CDAI o ≥ 70 pkt. w porównaniu ze stanem wyjściowym w dwóch kolejnych wizytach występujących w odstępach 2 tyg.) mogli otrzymać ADA w dawce 40 mg co 2 tyg, w fazie <i>open-label</i> .	faza inicjująca: ADA 160 mg w tyg. 0 i 80 mg w tyg. 2 faza podtrzymująca: placebo N = 65	tak**	wiełośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, bez podwójnego zaślepienia	IIA

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)

** istotne różnice pomiędzy populacjami dotyczyły dotychczasowego leczenia tj. mezalaminę ($p=0,04$) i kortykosteroidów ($p=0,002$).

Tab. 2 Ocena jakości badania EXTEND, według klasyfikacji Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza wg zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
EXTEND	wieloośrodkowe, badanie RCT, podwójnie zaślepione	1	1	1	3	15 (11,62)	IIA	bd	ITT	Abbott Laboratories

Populacja włączona do badania EXTEND

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w badaniu EXTEND zestawiono w Tab. 3. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania zestawiono w Tab. 4.

W badaniu udział wzięli pacjenci z udokumentowanym owrzodzeniem błony śluzowej potwierdzonym badaniem ileokolonoskopowym. Wyjściowe nasilenie zmian oceniono wg skali CDEIS (*Crohn's disease endoscopic index of severity*). W skali tej jelito podzielono na 5 odcinków (jelito kręte, kątnicę i część wstępującą okrężnicy, poprzecznicę, esicę i część zstępującą okrężnicy, odbytnicę). W każdym z segmentów oceniane jest obecność i rozległość zmian w błonie śluzowej jelita takich jak:³

- obecność głębokich owrzodzeń,
- obecność powierzchniowych owrzodzeń,
- rozległość zmian chorobowych (w cm),
- powierzchnię zajęłą przez owrzodzenia (w cm),
- obecność zwężeń z owrzodzeniami lub bez owrzodzenia.

Ilość możliwych do uzyskanych punktów zawiera się od 0 do 44. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby.³ Ocenę endoskopowej aktywności choroby Crohna oceniono również w badaniu wg uproszczonej skali zmian endoskopowych (SES-CD - *simple endoscopic score for Crohn's disease*). W skali tej jelito podzielono na takie same segmenty jak w CDEIS. W zależności od występowania i rozległości poszczególnych zmian przyznawane są punkty od 0-3. Całkowita ilość możliwych do uzyskanych punktów zawiera się od 0 do 30 pkt. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby.^{2,3} Owrzodzeniem w badaniu EXTEND określono jeżeli wynik ileokolonoskopii wskazywał na obecność owrzodzeń w jednym z 5 segmentów jelita.

Do badania włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna (średnia liczba punktów wg CDAI wyniosła 320). Ilość punktów uzyskanych w skali CDEIS wyniosła 10,3 pkt. a w skali SES-CD 12,6 pkt. w całej populacji. W grupie placebo istotnie więcej pacjentów przyjmowała mesalaminę i kortykosteroidy (Tab. 5). Ponadto nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami (Tab. 4).

Tab. 3 Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w badaniu EXTEND

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
EXTEND	<ul style="list-style-type: none">• pacjenci w wieku 18-75 lat z chorobą Crohna (lokalizacja krętniczo-kątnicza) trwająca co najmniej 4 mies.,• CDAI pomiędzy 220 pkt. a 450 pkt.• obecność udokumentowanego owrzodzenia błony śluzowej potwierdzonej badaniem ileokolonoskopowym podczas wizyty kwalifikacyjnej,• dozwolone jednoczesne leczenie w stałych dawkach: azatiopryną, 6-merkaptopuryną, metotreksatem, aminosalicylanami, antybiotykami związanymi z chorobą Crohna, prednizonem, budesonidem,• dozwolone wcześniejsze leczenie innymi lekami anty-TNF (poza adalimumabem) jeżeli nie wystąpiła odpowiedź na leczenie	<ul style="list-style-type: none">• przyjmowanie leków anty-TNF w przebiegu 8 tyg. przed początkiem badania,• przyjmowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 8 tyg. przed początkiem oraz w trakcie badania,• stosowanie wcześniej natalizumabu lub adalimumabu.

Tab. 4 Populacja pacjentów włączonych do badania EXTEND.

Badanie	Grupa	N	Wiek lata (SD)	Płeć męska n (%)	Zajęte obszary układu pokarmowego						CDAI śr. (SD)	CDEIS śr. (SD)	SES-CD śr. (SD)	stężenie CRP > 1,0 mg/l
					okrę żnic a	jelito kręte	odbytnica	okolice odbytu lub odbyt nica	żołądek - dwunas tnica	Obecne przetoki n (%)				
EXTEND	placebo	65	37,2 (12,6)	24 (37,0)	57 (87,7)	41 (63,1)	25 (38,5)	16 (24,6)	6 (9,2)	7 (10,8)	321,1 (72,1)	10,9 (7,2)	13,3 (8,4)	28 (43,1)
	ADA 40 mg co 2 tyg.	64	37,1 (11,1)	24 (37,5)	51 (79,7)	48 (75,0)	19 (29,7)	15 (23,4)	3 (4,7)	9 (14,1)	318,7 (68,6)	9,8 (7,4)	11,8 (8,2)	31 (50,0)*

* u dwóch pacjentów w grupie przyjmujących adalimumab w fazie podtrzymującej nie oznaczono wyjściowego stężenia CRP
CDAI - *Crohn's Disease Activity Index*
CDEIS - *Disease Endoscopic Index of Severity*
SES-CD - *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*

Tab. 5 Leczenie przyjmowane przez pacjentów w badaniu EXTEND.

Badanie	Grupa	N	mesalamina n (%)	immunomodulatory n (%)	kortykosteroidy n (%)	antybiotyki n (%)
EXTEND	placebo	65	19 (29,2)*	25 (38,5)	25 (38,5)**	7 (10,8)
	ADA 40 mg co 2 tyg.	64	9 (14,1)*	28 (43,8)	9 (14,1)**	7 (10,9)
* istotna różnica pomiędzy grupami p=0,04 ** istotna różnica pomiędzy grupami p=0,002						

Punkty końcowe w badaniu EXTEND

W poniższej tabeli zestawiono punkty końcowe oceniane w badaniu EXTEND.

Tab. 6 Punkty końcowe oceniane w badaniu EXTEND.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
EXTEND	odsetek pacjentów, u których wystąpiło zagojenie śluzówki w tyg. 12 (brak owrzodzeń)	odsetek pacjentów, u których wystąpiło zagojenie śluzówki w tyg. 52 (brak owrzodzeń) remisja zmian (liczba pkt. wg skali CDEIS ≤ 4) w tyg. 12. i 52. remisja wg CDAI (liczba pkt. wg CDAI < 150) odpowiedź na leczenie (zmniejszenie liczby pkt. w skali CDAI ≥ 100) w tyg. 12.. i 54. odpowiedź na leczenie (zmniejszenie liczby pkt. w skali CDAI ≥ 70) w tyg. 12. i 54. odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie liczby punktów $> 75\%$ w skali CDEIS

Wyniki skuteczności w badaniu EXTEND

W Tab. 7 zestawiono wyniki skuteczności adalimumabu w porównaniu z placebo.

Po 12 tyg. obserwacji nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupą przyjmującą adalimumab a grupą placebo pod względem wystąpienia całkowitego zagojenie śluzówki. Istotną różnicę pomiędzy grupami zaobserwowano dopiero po 52. tyg. obserwacji. Całkowite wygojenie śluzówki występowało istotnie częściej w podgrupie pacjentów z ≤ 9 pkt. w skali CDEIS w porównaniu z grupą placebo po 12 tyg.

Stosowanie adalimumabu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia remisji ocenianej wg skali zmian endoskopowych w porównaniu z grupą placebo zarówno w 12 jak i 52 tyg. obserwacji. Zmniejszenie ilości punktów wg CDEIS o co najmniej 75% występowało istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą placebo w 52 tyg.

Leczenie adalimumabem wiązało się z wystąpieniem remisji wg CDAI w porównaniu z placebo zarówno po 12 jak i 52 tyg. obserwacji. Odpowiedź na leczenie wg CDAI (zarówno CDAI 100 jak i CDAI 70) istotnie częściej występowała wśród pacjentów otrzymujących adalimumab po 52 tyg. obserwacji w porównaniu z grupą placebo.

Tab. 7 Wyniki skuteczności adalimumabu w porównaniu z placebo w badaniu EXTEND. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	ADA			placebo			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
zagojenie śluzówki w tyg. 12	17	62*	27,4	8	61*	13,1	0,072	2,09 (0,98; 4,48) p=0,0580	-
zagojenie śluzówki w tyg. 52	15	62*	24,2	0	61*	0,0	<0,001	30,51 (1,87; 498,84) p=0,0165	0,242 (0,135; 0,349) p=0,0000
zagojenie śluzówki (pacjenci z CDEIS ≤ 9 pkt.) w tyg. 12	12	30	40,0	3	24	12,5	0,034	3,20 (1,02; 10,06) p=0,0466	0,275 (0,055; 0,495) p=0,0141
zagojenie śluzówki (pacjenci z CDEIS ≤ 9 pkt.) w tyg. 52	9	30	30,0	0	24	0,0	0,003	15,32 (0,94; 250,63) p=0,0556	-
zagojenie śluzówki (pacjenci z CDEIS > 9 pkt.) w tyg. 12	5	32	15,6	5	37	13,5	1,000	1,16 (0,37; 3,64) p=0,8039	-
zagojenie śluzówki (pacjenci z CDEIS > 9 pkt.) w tyg. 52	6	32	18,8	0	37	0,0	0,008	14,97 (0,88; 255,82) p=0,0617	-
remisja CDEIS w tyg. 12	33	64	51,6	18	65	27,7	0,007	1,86 (1,18; 2,95) p=0,0079	0,239 (0,075; 0,402) p=0,0043

Punkt końcowy	ADA			placebo			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
remisja CDEIS w tyg. 52	18	64	28,1	2	65	3,1	<0,001	9,14 (2,21; 37,80) p=0,0022	0,250 (0,133; 0,368) p<0,0001
zmniejszenie liczby pkt. CDEIS o > 75% w tyg. 12	19	64	29,7	11	65	16,9	0,099	1,75 (0,91; 3,39) p=0,0938	-
zmniejszenie liczby pkt. CDEIS o > 75% w tyg. 52	14	64	21,9	1	65	1,5	<0,001	14,22 (1,93; 104,98) p=0,0093	0,203 (0,098; 0,309) p=0,0002
remisja wg CDAI w tyg. 12	30	64**	46,9	18	65**	27,7	0,029	1,69 (1,06; 2,71) p=0,0287	0,192 (0,028; 0,355) p=0,0216
remisja wg CDAI w tyg. 52	21	64**	32,8	6	65**	9,2	0,001	3,55 (1,54; 8,23) p=0,0031	0,236 (0,101; 0,371) p=0,0006
odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 100) w tyg. 12	38	64	59	35	65	54	0,526	1,10 (0,81; 1,49) p=0,5270	-
odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 100) w tyg. 52	23	64	36	9	65	14	0,004	2,60 (1,30; 5,17) p=0,0067	0,221 (0,076; 0,365) p=0,0027
odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70) w tyg. 12	42	64	66	42	65	65	0,904	1,02 (0,79; 1,31) p=0,9042	-
odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70) w tyg. 12	26	64	41	9	65	14	0,001	2,93 (1,49; 5,76) p=0,0018	0,268 (0,121; 0,415) p=0,0003

* czterech pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo oraz dwóch przydzielonych do grupy adalimumabu zostało wykluczonych z analizy z uwagi na brak owrzodzeń stwierdzonych podczas wizyty kwalifikacyjnej

**dotyczy wszystkich zrandomizowanych pacjentów bez względu na obecność/nieobecność owrzodzeń stwierdzonych podczas wizyty kwalifikacyjnej.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu EXTEND

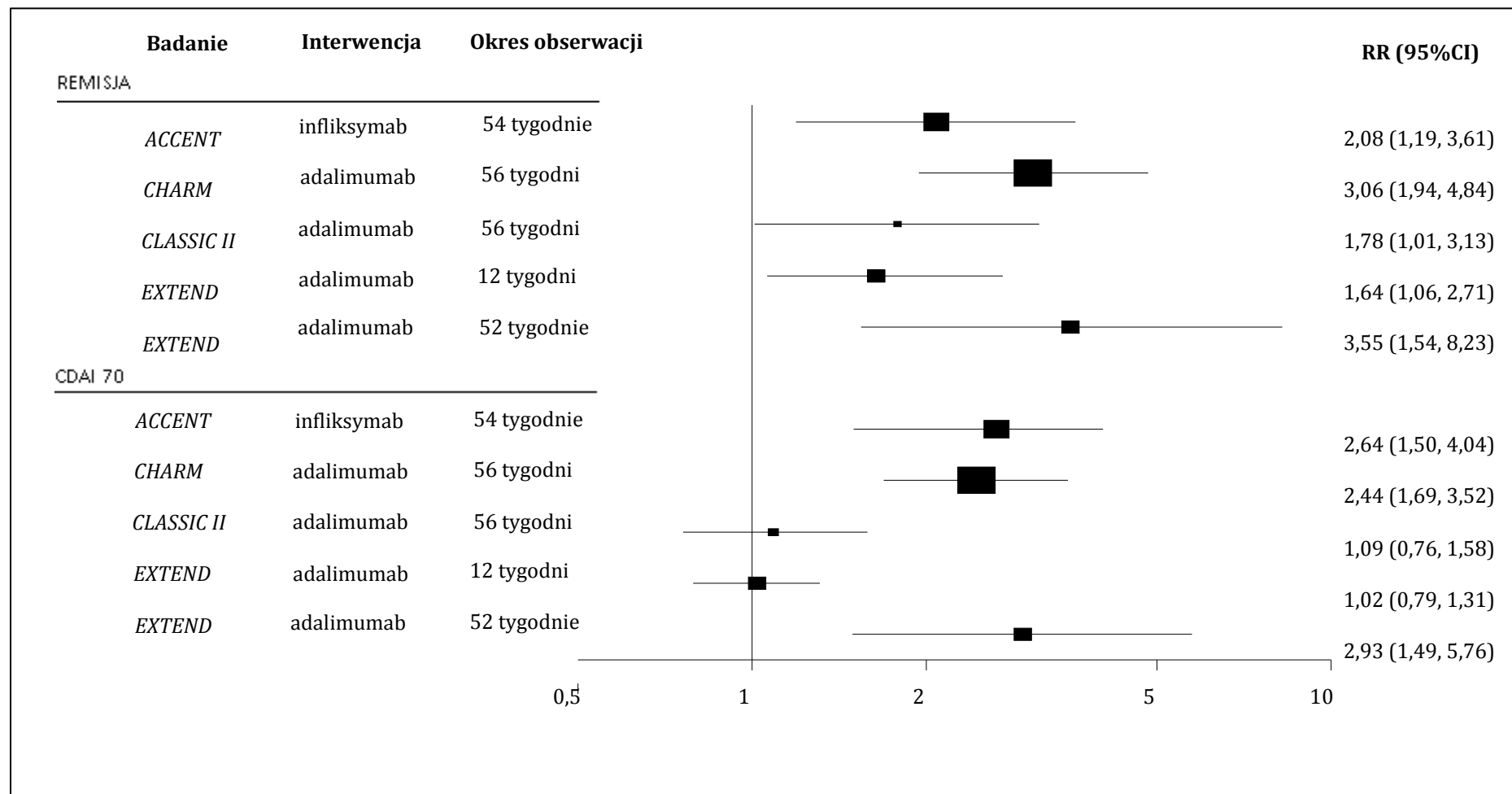
W Tab. 8 zestawiono zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie badania EXTEND w fazie indukcyjnej oraz podtrzymującej.

W trakcie fazy indukcyjnej 67% pacjentów doświadczało przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego zakażenia należały do najczęściej występujących (19%). Podczas fazy podtrzymującej w grupie pacjentów otrzymujących adalimumab istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane dotyczące zakażeń w porównaniu z grupą placebo. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie tej fazy badania nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Podsumowanie badania EXTEND

Powyższe dane potwierdzają wyniki złożonej analizy klinicznej [REDACTED] i nie zmieniają wcześniej postawionych wniosków. Wykazano, że w fazie podtrzymującej w populacji pacjentów bez przetok odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70) oraz remisja (CDAI 100) znamienne częściej stwierdzano u pacjentów leczonych infliksymabem lub adalimumabem niż wśród otrzymujących placebo (Ryc. 1). W przeglądzie systematycznym Pimentel–Nunes 2009⁴ włączonym do złożonej analizy klinicznej wykazano, że infliksymab również poprawia wynik badania endoskopowego. Ponadto w żadnym z badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej nie oceniano poprawy wyniku badania endoskopowego wg CDEIS. Pod względem profilu bezpieczeństwa wyniki badania EXTEND są zgodne z wynikami przedstawionymi w złożonej analizie klinicznej.

Ryc. 1 Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów bez przetok zaktualizowane o wyniki badania EXTEND. Podtrzymująca faza leczenia. Remisja oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI.



Tab. 8 Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie fazy indukcyjnej (open-label) i podtrzymującej (double-blind) podczas badania EXTEND.

Zdarzenie niepożądane	faza indukcyjna (open-label)		faza podtrzymująca (double-blind)				ADA 40 mg co 2 tyg vs placebo		
	ADA160/80 mg w tyg. 0/2 (N = 135)		ADA 40 mg co 2 tyg. (N = 64)		placebo (N = 65)		p-value	RR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
	n	%	n	%	n	%			
jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	90	66,7	61	95,3	55	84,6	0,076	1,13 (1,00; 1,27) p=0,0462	-
zdarzenie niepożądane mające prawdopodobnie związek z leczeniem	43	31,9	27	42,2	21	32,3	0,277	1,31 (0,83; 2,06) p=0,2493	-
poważne zdarzenia niepożądane	3	2,2	4	6,3	5	7,7	1,000	0,81 (0,23; 2,89) p=0,7484	-
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2	1,5	7	10,9	5	7,7	0,560	1,42 (0,48; 4,25) p=0,5285	-
zdarzenia niepożądane dot. zakażeń i zarażeń	26	19,3	35	54,7	22	33,8	0,021	1,62 (1,08; 2,43) p=0,0207	0,208 (0,041; 0,376) p=0,0148
poważne zdarzenia niepożądane dot. zakażeń i zarażeń	1	0,7	0	0,0	0	0,0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane	faza indukcyjna (open-label)		faza podtrzymująca (double-blind)				ADA 40 mg co 2 tyg vs placebo		
	ADA160/80 mg w tyg. 0/2 (N = 135)		ADA 40 mg co 2 tyg. (N = 64)		placebo (N = 65)		p-value	RR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
	n	%	n	%	n	%			
ból w miejscu podania	5	3,7	0	0,0	1	1,5	1,000	0,34 (0,01; 8,16) p=0,5046	-
zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)	0	0,0	1	1,6	1	1,5	1,000	1,02 (0,06; 15,89) p=0,9912	-
zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby	1	0,7	1	1,6	2	3,1	1,000	0,51 (0,05; 5,46) p=0,5761	-
zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu krwiotwórczego	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0,496	3,05 (0,13; 73,42) p=0,4927	-
zdarzenia niepożądane, które pojawiły się u ≥ 10 % pacjentów									
choroba Crohna	5	3,7	17	26,6	23	35,4	0,342	0,75 (0,44; 1,27) p=0,2828	-
zapalenie nosogardzieli	12	8,9	9	14,1	8	12,3	0,800	1,14 (0,47; 2,78) p=0,7685	-

Zdarzenie niepożądane	faza indukcyjna (open-label)		faza podtrzymująca (double-blind)				ADA 40 mg co 2 tyg vs placebo		
	ADA160/80 mg w tyg. 0/2 (N = 135)		ADA 40 mg co 2 tyg. (N = 64)		placebo (N = 65)		p-value	RR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
	n	%	n	%	n	%			
ból głowy	14	10,4	9	14,1	6	9,2	0,424	1,52 (0,58; 4,03) p=0,3968	-
ból brzucha	5	3,7	8	12,5	6	9,2	0,584	1,35 (0,50; 3,68) p=0,5526	-
ból stawów	6	4,4	7	10,9	4	6,2	0,364	1,78 (0,55; 5,78) p=0,3390	-
zmęczenie	2	1,5	7	10,9	2	3,1	0,096	3,55 (0,77; 16,47) p=0,1049	-
nudności	7	5,2	5	7,8	3	4,6	0,492	1,69 (0,42; 6,79) p=0,4577	-

Uwaga 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwaga 3

[Redacted text block]

Komentarz:

[Redacted text block]

Uwaga 4

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwaga 5

[REDACTED]

Komentarz:

[REDACTED]

Uwaga 6

[Redacted text block]

Komentarz:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwaga 7



Komentarz:

Patrz komentarz do uwagi 6.

Uwaga 8

[Redacted text block]

Komentarz:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 9 Koszt nabycia infliksymabu – wariant z RSS.

Tab. 10 Koszt nabycia infliksymabu – wariant bez RSS.

Analizę dla podstawowych wariantów analizy ekonomicznej z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka przedstawiono poniżej.

Tab. 11 Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS.

Tab. 12 Zestawienie cen zbytu netto - analiza z uwzględnieniem RSS.

Tab. 13 Wyniki analizy minimalizacji kosztów – wariant bez RSS.

Tab. 14 Zestawienie cen zbytu netto – wariant bez RSS.

Uwaga 9

[REDACTED]

Komentarz:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

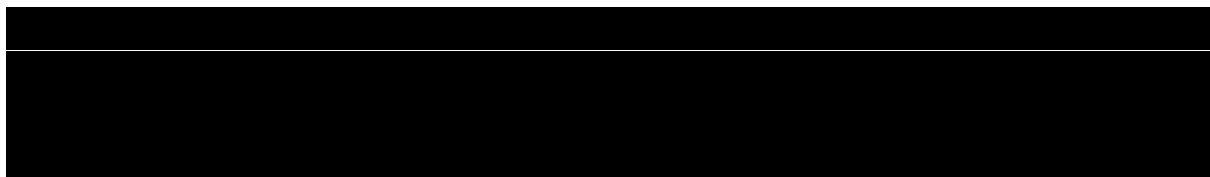
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

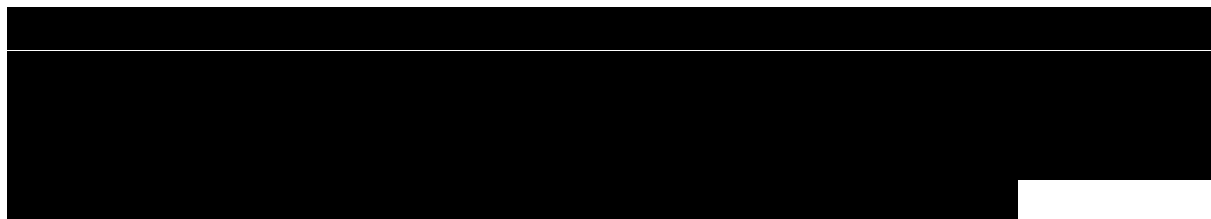
Uwaga 10



Komentarz:



Uwaga 11



Komentarz:

Patrz komentarz do uwagi 10.

Uwaga 12

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwaga 13

[Redacted]

Komentarz:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Tab. 18

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	Zmiana ceny netto, %
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Uwaga 14

[Redacted]

Komentarz:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwaga 15

[Redacted text]

Komentarz:

[Redacted text]

Uwaga 16



Komentarz:

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego infliksymab może być zastosowany w 8 wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), choroba Crohna u dorosłych, choroba Crohna u dzieci, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczyca.



Tab. 22

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 23

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwaga 17

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwaga 18

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 24

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		

Tab. 25

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]					

Uwaga 19

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 26

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwaga 20

[Redacted text block]

Analogicznie do uwagi 17:

[Redacted text block]

Uwaga 21



Komentarz:



Uwaga 22

[Redacted text block]

Komentarz:

Podobnie jak komentarz do uwagi 21.

[Redacted text block with yellow highlights]

Uwaga 23



Komentarz:

Plik Excel stanowi osobny załącznik do niniejszego Uzupełnienia.

Uwaga nie oznaczona numerem

[Redacted content]

Komentarz:

[Redacted content]

Tab. 27

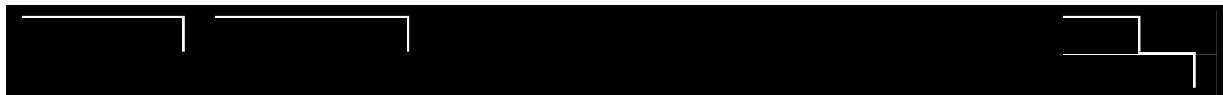
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

[Redacted]

Tab. 28

[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Załącznik nr 1:



■	██████████	██
■	██████	██
■	██████	████
■	██	██
■	██████	█
■	████	██
■	████	██
■	██████	████
■	██████	████
■	██████████	██
■	████	██
■	████	██
■	██████	██
■	██████	████
■	██████	██
■	██████	██
■	██████████	██
■	██████████████	█
■	██████	██
■	██████████	██
■	██████	██
■	██████	██
■	██████	██
■	██████	██
■	██████████	██
■	██████	█
■	██████████	██

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted header bar]

[Redacted header bar]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED][REDACTED][REDACTED][REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED][REDACTED][REDACTED][REDACTED]
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED][REDACTED][REDACTED][REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED][REDACTED]
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED][REDACTED][REDACTED][REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED][REDACTED]
[REDACTED]		

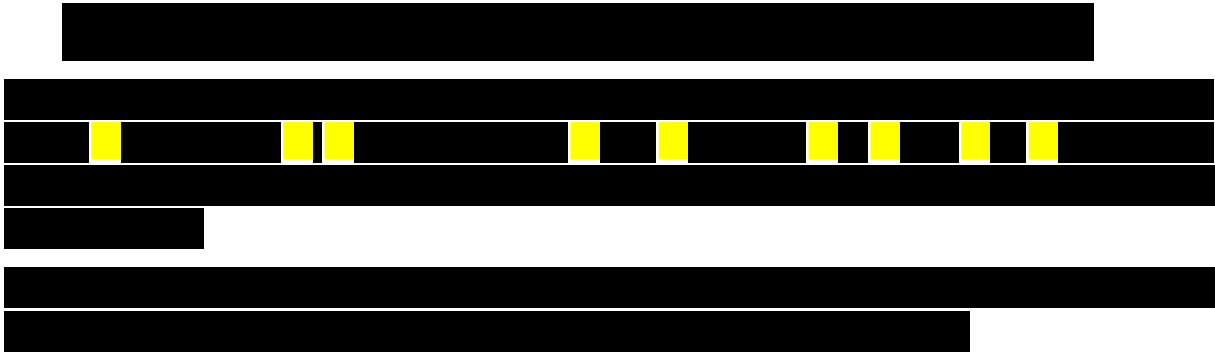
<p>[REDACTED]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] 	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]
<p>[REDACTED]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] 	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]
<p>[REDACTED]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] 	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED]
<p>[REDACTED]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] 	<ul style="list-style-type: none"> ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]

[Redacted header text]

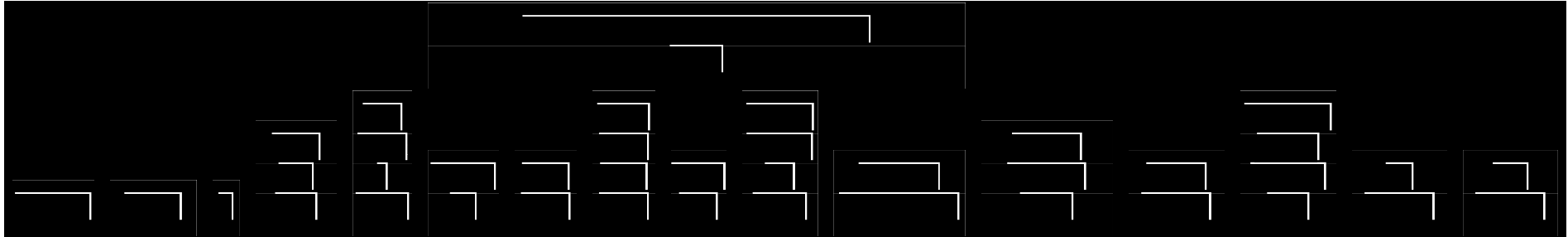
	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
--	---	---

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	---	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
------------------------	---	---



[REDACTED]														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]														
[REDACTED]														
[REDACTED]														
[REDACTED]														
[REDACTED]														
[REDACTED]														



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

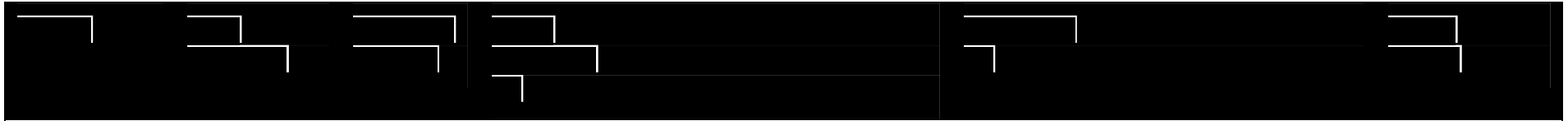
[Redacted]

[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Załącznik nr 6:



[Redacted]			[Redacted]		[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
--	---	-------------------------------------

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
---	---	---

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[Redacted header text]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Załącznik nr 7: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>ta odpowiedzi i zmiana</p>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Załącznik nr 8:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tab. 43

	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 46

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 2

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tab. 47 [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

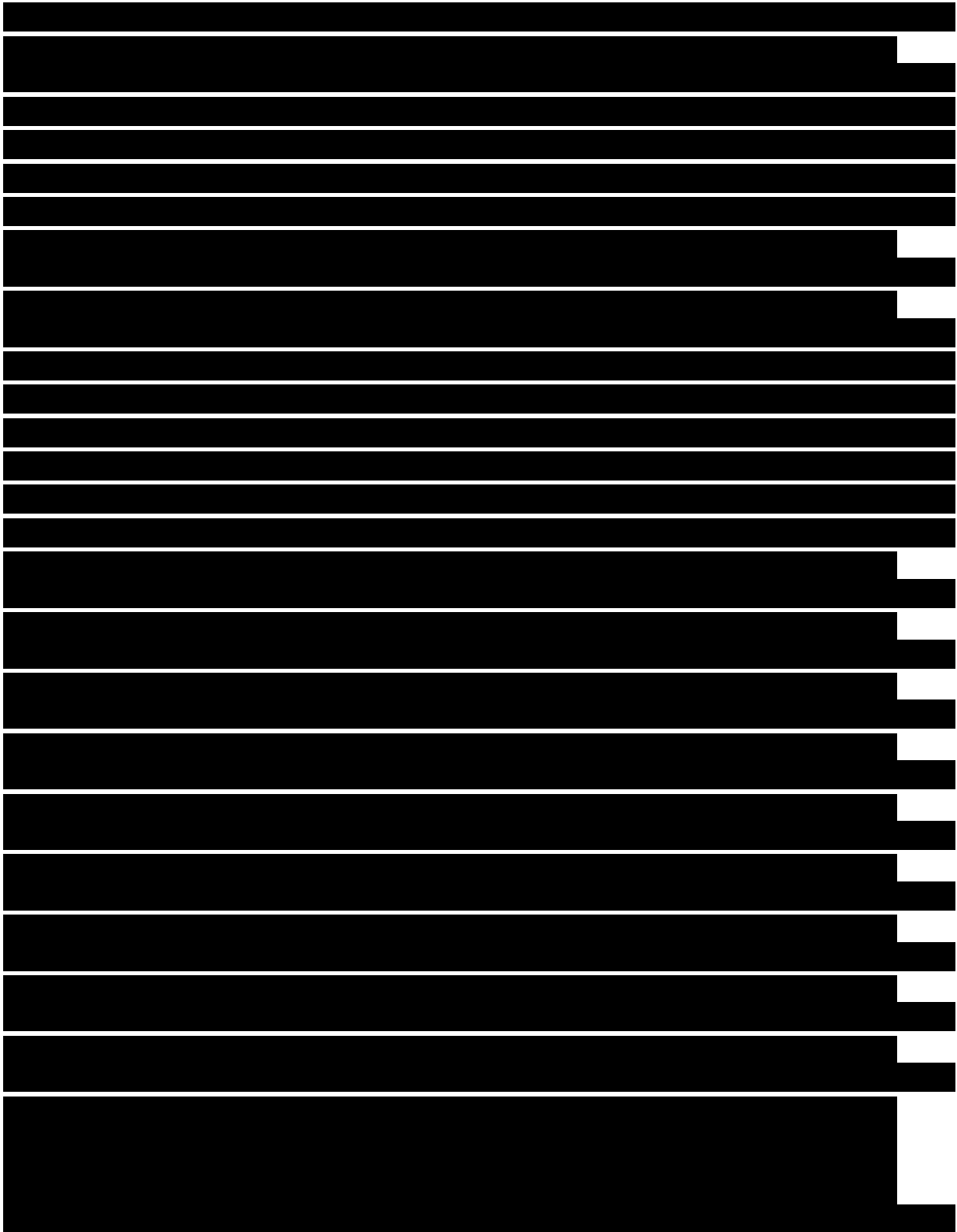
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	

Spis rycin



Spis tabel



The table content is completely redacted with black bars.

[Redacted content]

Piśmiennictwo

- ¹ Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;23(12):1100-10.
- ² Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology.* 2012 May;142(5):1102-1111.e2. Epub 2012 Feb 8.
- ³ Iwańczak B, Iwańczak F. Klasyfikacje dotyczące lokalizacji i aktywności klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2011, 13, 4, 246-251.
- ⁴ Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Magro F. Systematic review on drug and diet-induced endoscopic remission in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 May;21(5):491-503.
- ⁵ Witanowska A (2008). Epidemiologia i przebieg kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna. W: Rydzewska G, Małecka-Panas E (red.). *Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii.* Poznań 2008: Termedia Wydawnictwa Medyczne, Wyd. I: s.:23-36.
- ⁶ Projekt programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” z dnia 28.04.2012 r.
- ⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp 08.03.2012 r.].
- ⁸ Search Strategy Used to Create the Systematic Reviews Subset on PubMed.
http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp: 07.12.2011 r.]
- ⁹ Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011 Feb;15(6):1-244.
- ¹⁰ Witanowska A (2008). Epidemiologia i przebieg kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna. W: Rydzewska G, Małecka-Panas E (red.). *Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii.* Poznań 2008: Termedia Wydawnictwa Medyczne, Wyd. I: s.:23-36.