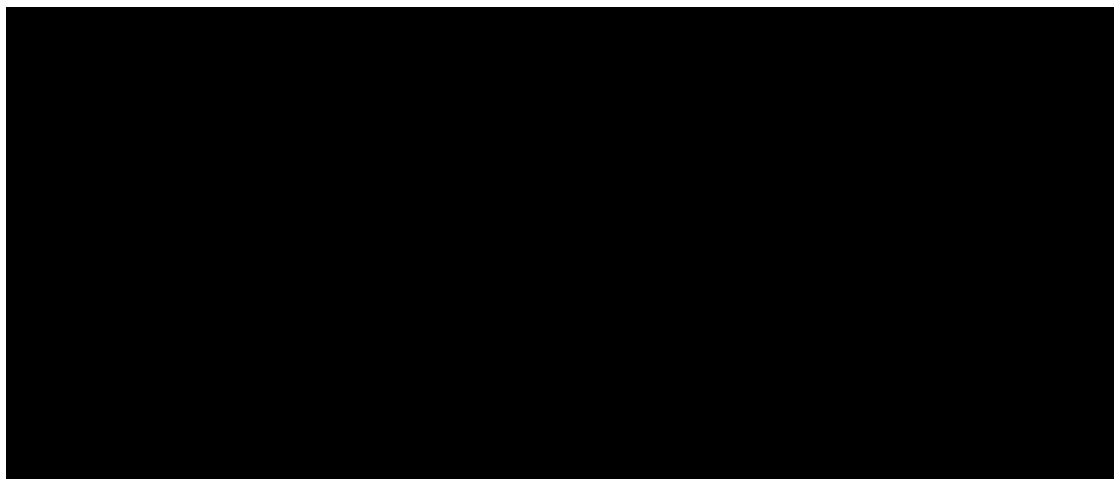


# **Humira® (adalimumab) w terapii choroby Crohna**

**Analiza efektywności klinicznej**





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**  
Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie,  
ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa.

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

[REDACTED]



## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>5</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>19</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>21</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>25</b>
1.1 Populacja .....	25
1.1.1 Definicja .....	25
1.1.2 Patogeneza i etiologia .....	25
1.1.3 Rokowanie .....	26
1.1.4 Przebieg naturalny .....	26
1.1.5 Klasyfikacja .....	27
1.1.6 Epidemiologia .....	27
1.1.7 Rozpoznanie i diagnostyka .....	34
1.1.8 Leczenie .....	36
1.1.8.1 Dieta .....	36
1.1.8.2 Aminosalicylany .....	36
1.1.8.3 Kortykosteroidy .....	37
1.1.8.4 Antybiotyki .....	38
1.1.8.5 Leki immunosupresyjne .....	38
1.1.8.6 Leczenie chirurgiczne .....	40
1.1.8.7 Leki biologiczne .....	41
1.1.8.7.1 Inhibitory TNF- $\alpha$ .....	42
1.1.9 Program terapeutyczny leczenia choroby Crohna .....	43
1.1.10 Wytyczne kliniczne .....	47
1.1.10.1 Polskie wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit z 2007 roku .....	47
1.1.10.2 Wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Gastroenterologii (British Society of Gastroenterology) 2004 .....	48
1.1.10.3 Wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) 2009 .....	49
1.1.10.4 Wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2010 .....	50
1.1.11 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych .....	54

1.1.11.1	National Institute of Clinical Excellence (NICE) – 2010 .....	54
1.1.11.2	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – 2007 .....	55
1.1.11.3	Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2007 .....	56
1.1.11.4	College voor Zorgverzekeringen (CVZ) – 2007 .....	56
1.1.11.5	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – 2007 .....	56
1.2	Interwencja .....	57
1.2.1	Opis interwencji.....	57
1.3	Komparatory.....	68
1.3.1	Inflixymab.....	68
1.4	Oceniane punkty końcowe .....	82
<b>2</b>	<b>Cel pracy .....</b>	<b>85</b>
<b>3</b>	<b>Metodyka.....</b>	<b>86</b>
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	86
3.1.1	Strategia.....	86
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	87
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	88
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	88
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych .....	88
3.2	Strategia analizy badań.....	89
3.2.1	Skuteczność leczenia .....	89
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	89
<b>4</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>90</b>
4.1	Liczba dostępnych badań.....	90
4.2	Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	92
4.2.1	Adalimumab.....	92
4.2.2	Inflixymab.....	92
4.3	Badania wtórne.....	93
4.3.1	Ford 2011.....	93
4.3.2	Dretzke 2011 .....	94
4.3.3	Huang 2011 .....	99

4.3.4	Ma 2009 .....	102
4.3.5	Behm 2009.....	103
4.3.6	Peyrin-Biroulet 2008.....	105
<b>5</b>	<b>Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>	<b>107</b>
5.1	Skuteczność leczenia .....	107
5.1.1	Populacja z przetokami lub bez przetok.....	107
5.1.1.1	Faza indukcji remisji – badania z krótkim czasem obserwacji.....	107
5.1.1.1.1	Remisja (CDAI<150) w 4. tygodniu .....	107
5.1.1.1.1.1	Adalimumab 80/40 mg.....	107
5.1.1.1.1.2	Adalimumab 160/80 mg.....	108
5.1.1.1.1.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg.....	108
5.1.1.1.1.4	Infliksymab .....	109
5.1.1.1.2	Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów .....	109
5.1.1.1.2.1	Adalimumab 80/40 mg.....	109
5.1.1.1.2.2	Adalimumab 160/80 mg.....	110
5.1.1.1.2.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	111
5.1.1.1.2.4	Infliksymab .....	112
5.1.1.1.3	Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów .....	112
5.1.1.1.3.1	Adalimumab 80/40 mg.....	112
5.1.1.1.3.2	Adalimumab 160/80 mg.....	113
5.1.1.1.3.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	114
5.1.1.1.4	Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym .....	115
5.1.1.1.4.1	Adalimumab 80/40 mg.....	115
5.1.1.1.4.2	Adalimumab 160/80 mg.....	115
5.1.1.1.4.3	Adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	116
5.1.1.1.4.4	Infliksymab .....	116
5.1.1.1.5	Średni końcowy wynik CDAI .....	116
5.1.1.1.5.1	Adalimumab 80/40 mg.....	116
5.1.1.1.5.2	Adalimumab 160/80 mg.....	117
5.1.1.1.5.3	Adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	118
5.1.1.1.6	Porównanie pośrednie .....	118

---

5.1.1.2	Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji .....	120
5.1.1.2.1	Remisja (CDAI<150) w 24.-26. tygodniu.....	120
5.1.1.2.1.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	120
5.1.1.2.1.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	121
5.1.1.2.1.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	121
5.1.1.2.1.4	Infliksymab .....	122
5.1.1.2.2	Remisja (CDAI<150) w 52.-56. tygodniu.....	122
5.1.1.2.2.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	122
5.1.1.2.2.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	123
5.1.1.2.2.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	124
5.1.1.2.2.4	Infliksymab .....	125
5.1.1.2.3	Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.- 26. tygodniu.....	125
5.1.1.2.3.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	125
5.1.1.2.3.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	126
5.1.1.2.3.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	127
5.1.1.2.3.4	Infliksymab .....	128
5.1.1.2.4	Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu.....	128
5.1.1.2.4.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	128
5.1.1.2.4.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	129
5.1.1.2.4.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	130
5.1.1.2.4.4	Infliksymab .....	131
5.1.1.2.5	Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.- 26. tygodniu.....	131
5.1.1.2.5.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	131
5.1.1.2.5.2	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	132
5.1.1.2.5.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	133
5.1.1.2.6	Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu.....	134
5.1.1.2.6.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	134
5.1.1.2.6.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	135



5.1.1.2.6.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	136
5.1.1.2.7	Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym – tydzień 26....	137
5.1.1.2.7.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	137
5.1.1.2.7.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	137
5.1.1.2.7.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	138
5.1.1.2.8	Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu .....	138
5.1.1.2.8.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	138
5.1.1.2.8.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	138
5.1.1.2.8.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	139
5.1.1.2.9	Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym – tydzień 52.-56.....	139
5.1.1.2.9.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	139
5.1.1.2.9.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	140
5.1.1.2.9.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	141
5.1.1.2.10	Średni końcowy wynik CDAI w 52.-56. tygodniu.....	141
5.1.1.2.10.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	141
5.1.1.2.10.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	141
5.1.1.2.10.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	142
5.1.1.2.11	Odsetek pacjentów hospitalizowanych.....	142
5.1.1.2.11.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	142
5.1.1.2.11.2	Infliksymab .....	143
5.1.1.2.12	Porównanie pośrednie .....	143
5.1.2	Populacja z przetokami.....	146
5.1.2.1	Faza indukcja remisji – badania z krótkim czasem obserwacji.....	146
5.1.2.1.1	Całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu badania .....	146
5.1.2.1.1.1	Adalimumab 80/40 mg.....	146
5.1.2.1.1.2	Adalimumab 160/80 mg.....	146
5.1.2.1.1.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	147
5.1.2.1.1.4	Infliksymab .....	147
5.1.2.1.2	Częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu badania.....	148
5.1.2.1.2.1	Adalimumab 80/40 mg.....	148

---

5.1.2.1.2.2	Adalimumab 160/80mg.....	148
5.1.2.1.2.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg.....	149
5.1.2.1.2.4	Infliksymab .....	149
5.1.2.1.3	Porównanie pośrednie .....	149
5.1.2.2	Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji .....	151
5.1.2.2.1	Całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu badania .....	151
5.1.2.2.1.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	151
5.1.2.2.1.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	151
5.1.2.2.1.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	151
5.1.2.2.2	Całkowite wygojenie przetok w 54.-56. tygodniu badania .....	152
5.1.2.2.2.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	152
5.1.2.2.2.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	152
5.1.2.2.2.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	153
5.1.2.2.2.4	Infliksymab .....	153
5.1.2.2.3	Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji .....	153
5.1.2.2.3.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	153
5.1.2.2.3.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	154
5.1.2.2.3.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	154
5.1.2.2.4	Porównanie pośrednie .....	155
5.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	157
5.2.1	Populacja z przetokami lub bez przetok.....	157
5.2.1.1	Faza indukcja remisji – badania z krótkim czasem obserwacji.....	157
5.2.1.1.1	Działania niepożądane ogółem .....	157
5.2.1.1.1.1	Adalimumab 80/40 mg.....	157
5.2.1.1.1.2	Adalimumab 160/80 mg.....	158
5.2.1.1.1.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	158
5.2.1.1.1.4	Infliksymab .....	159
5.2.1.1.2	Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania .....	159
5.2.1.1.2.1	Adalimumab 80/40 mg.....	159
5.2.1.1.2.2	Adalimumab 160/80mg.....	160
5.2.1.1.2.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg.....	161

5.2.1.1.3	Poważne działania niepożądane .....	162
5.2.1.1.3.1	Adalimumab 80/40 mg.....	162
5.2.1.1.3.2	Adalimumab 160/80mg.....	163
5.2.1.1.3.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg.....	163
5.2.1.1.3.4	Infliksymab .....	164
5.2.1.1.4	Infekcyjne działania niepożądane .....	164
5.2.1.1.4.1	Adalimumab 80/40 mg.....	164
5.2.1.1.4.2	Adalimumab 160/80 mg.....	165
5.2.1.1.4.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg.....	166
5.2.1.1.5	Poważne infekcyjne działania niepożądane .....	167
5.2.1.1.5.1	Adalimumab 80/40 mg.....	167
5.2.1.1.5.2	Adalimumab 160/80 mg.....	167
5.2.1.1.5.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg.....	168
5.2.1.1.6	Działania niepożądane w miejscu iniekcji .....	168
5.2.1.1.6.1	Adalimumab 80/40 mg.....	168
5.2.1.1.6.2	Adalimumab 160/80mg.....	169
5.2.1.1.6.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	170
5.2.1.1.7	Ból brzucha .....	170
5.2.1.1.7.1	Adalimumab 80/40 mg.....	170
5.2.1.1.7.2	Adalimumab 160/80mg.....	170
5.2.1.1.7.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg.....	171
5.2.1.1.8	Wzdęcia .....	171
5.2.1.1.8.1	Adalimumab 80/40 mg.....	171
5.2.1.1.8.2	Adalimumab 160/80 mg.....	172
5.2.1.1.8.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	172
5.2.1.1.9	Nudności.....	172
5.2.1.1.9.1	Adalimumab 80/40 mg.....	172
5.2.1.1.9.2	Adalimumab 160/80 mg.....	173
5.2.1.1.9.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	173
5.2.1.1.10	Zaostrzenie choroby Crohna .....	173
5.2.1.1.10.1	Adalimumab 80/40 mg.....	173

---

5.2.1.1.10.2	Adalimumab 160/80 mg.....	174
5.2.1.1.10.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	175
5.2.1.1.11	Ból głowy.....	175
5.2.1.1.11.1	Adalimumab 80/40 mg.....	175
5.2.1.1.11.2	Adalimumab 160/80 mg.....	175
5.2.1.1.11.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	176
5.2.1.1.11.4	Infliksymab.....	176
5.2.1.1.12	Bóle stawów.....	177
5.2.1.1.12.1	Adalimumab 160/80 mg.....	177
5.2.1.1.13	Zapalenie gardła.....	177
5.2.1.1.13.1	Adalimumab 80/40 mg.....	177
5.2.1.1.13.2	Adalimumab 160/80 mg.....	177
5.2.1.1.13.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	178
5.2.1.1.14	Zapalenie nosogardła.....	178
5.2.1.1.14.1	Adalimumab 80/40 mg.....	178
5.2.1.1.14.2	Adalimumab 160/80 mg.....	178
5.2.1.1.14.3	Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	179
5.2.1.1.15	Zmęczenie.....	179
5.2.1.1.15.1	Adalimumab 160/80 mg.....	179
5.2.1.1.15.2	Infliksymab.....	179
5.2.1.1.16	Porównanie pośrednie.....	180
5.2.1.2	Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji.....	182
5.2.1.2.1	Działania niepożądane ogółem.....	182
5.2.1.2.1.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	182
5.2.1.2.1.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	183
5.2.1.2.1.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	183
5.2.1.2.1.4	Infliksymab.....	184
5.2.1.2.2	Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania.....	184
5.2.1.2.2.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	184
5.2.1.2.2.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	185
5.2.1.2.2.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	186

5.2.1.2.2.4	Infliksymab .....	187
5.2.1.2.3	Poważne działania niepożądane .....	188
5.2.1.2.3.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	188
5.2.1.2.3.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	189
5.2.1.2.3.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	190
5.2.1.2.3.4	Infliksymab .....	191
5.2.1.2.4	Infekcyjne działania niepożądane .....	192
5.2.1.2.4.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	192
5.2.1.2.4.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	193
5.2.1.2.4.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	193
5.2.1.2.5	Poważne infekcyjne działania niepożądane .....	194
5.2.1.2.5.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	194
5.2.1.2.5.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	195
5.2.1.2.5.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	195
5.2.1.2.5.4	Infliksymab .....	196
5.2.1.2.6	Działania niepożądane w miejscu iniekcji/infuzji .....	196
5.2.1.2.6.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	196
5.2.1.2.6.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	197
5.2.1.2.6.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	198
5.2.1.2.6.4	Infliksymab .....	198
5.2.1.2.7	Ból brzucha .....	199
5.2.1.2.7.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	199
5.2.1.2.7.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	200
5.2.1.2.7.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	200
5.2.1.2.8	Biegunka .....	201
5.2.1.2.8.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	201
5.2.1.2.8.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	201
5.2.1.2.8.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	201
5.2.1.2.9	Nudności .....	202
5.2.1.2.9.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	202
5.2.1.2.9.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	203

---

5.2.1.2.9.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	203
5.2.1.2.10	Zaostrzenie choroby Crohna .....	203
5.2.1.2.10.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	203
5.2.1.2.10.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	204
5.2.1.2.10.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	205
5.2.1.2.11	Ból głowy .....	205
5.2.1.2.11.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	205
5.2.1.2.11.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	206
5.2.1.2.11.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	207
5.2.1.2.12	Zmęczenie .....	207
5.2.1.2.12.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	207
5.2.1.2.12.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	208
5.2.1.2.12.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	208
5.2.1.2.13	Bóle stawów .....	209
5.2.1.2.13.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	209
5.2.1.2.13.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	209
5.2.1.2.13.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	210
5.2.1.2.14	Ból gardła .....	210
5.2.1.2.14.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	210
5.2.1.2.14.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	210
5.2.1.2.14.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	211
5.2.1.2.15	Zapalenie nosogardła .....	211
5.2.1.2.15.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	211
5.2.1.2.15.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	212
5.2.1.2.15.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	213
5.2.1.2.16	Zapalenie zatok .....	214
5.2.1.2.16.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	214
5.2.1.2.16.2	Adalimumab 40 mg co tydzień .....	214
5.2.1.2.16.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	214
5.2.1.2.17	Gorączka .....	215
5.2.1.2.17.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	215

5.2.1.2.17.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	215
5.2.1.2.17.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	215
5.2.1.2.18	Infekcje górnych dróg oddechowych .....	216
5.2.1.2.18.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	216
5.2.1.2.18.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	216
5.2.1.2.18.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	217
5.2.1.2.19	Infekcje dróg moczowych.....	217
5.2.1.2.19.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	217
5.2.1.2.19.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	217
5.2.1.2.19.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	218
5.2.1.2.20	Grypa .....	218
5.2.1.2.20.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	218
5.2.1.2.20.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	218
5.2.1.2.20.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	219
5.2.1.2.21	Porównanie pośrednie .....	219
5.2.2	Populacja z przetokami.....	222
5.2.2.1	Faza indukcja remisji – badania z krótkim czasem obserwacji.....	222
5.2.2.2	Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji .....	222
5.2.2.2.1	Działania niepożądane ogółem .....	222
5.2.2.2.1.1	Adalimumab .....	222
5.2.2.2.1.2	Infliksymab .....	222
5.2.2.2.2	Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania .....	223
5.2.2.2.2.1	Adalimumab .....	223
5.2.2.2.2.2	Infliksymab .....	223
5.2.2.2.3	Poważne działania niepożądane .....	224
5.2.2.2.3.1	Adalimumab .....	224
5.2.2.2.3.2	Infliksymab .....	224
5.2.2.2.4	Infekcyjne działania niepożądane .....	224
5.2.2.2.4.1	Adalimumab .....	224
5.2.2.2.5	Poważne infekcyjne działania niepożądane .....	225
5.2.2.2.5.1	Adalimumab .....	225

5.2.2.2.5.2	Infliksymab .....	225
5.2.2.2.6	Wrzód/ropień .....	226
5.2.2.2.6.1	Adalimumab .....	226
5.2.2.2.6.2	Infliksymab .....	226
5.2.2.2.7	Działania niepożądane w miejscu iniekcji .....	226
5.2.2.2.7.1	Adalimumab .....	226
5.2.2.2.7.2	Infliksymab .....	227
5.2.2.2.8	Infekcje oportunistyczne .....	227
5.2.2.2.8.1	Adalimumab .....	227
5.2.2.2.9	Porównanie pośrednie .....	228
5.3	Jakość życia.....	229
5.3.1	Populacja z przetokami lub bez przetok.....	229
5.3.1.1	Faza indukcja remisji – badania z krótkim czasem obserwacji.....	229
5.3.1.1.1	Średni końcowy wynik IBDQ.....	229
5.3.1.1.1.1	Adalimumab 80/40 mg.....	229
5.3.1.1.1.2	Adalimumab 160/80 mg.....	229
5.3.1.1.1.3	Adalimumab 80/40 mg vs Adalimumab 160/80 mg .....	230
5.3.1.1.2	SF-36 MCS.....	230
5.3.1.1.2.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	230
5.3.1.1.2.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	231
5.3.1.1.2.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	231
5.3.1.2	Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji .....	231
5.3.1.2.1	Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 52.-56.....	231
5.3.1.2.1.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	231
5.3.1.2.1.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	232
5.3.1.2.1.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	232
5.3.1.2.2	Średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu .....	233
5.3.1.2.2.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień .....	233
5.3.1.2.2.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	233
5.3.1.2.2.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	234



5.3.1.2.3	Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 24.-26.....	234
5.3.1.2.3.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	234
5.3.1.2.3.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	234
5.3.1.2.3.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	235
5.3.1.2.4	Średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu .....	235
5.3.1.2.4.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	235
5.3.1.2.4.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	236
5.3.1.2.4.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	236
5.3.2	Populacja z przetokami.....	237
5.3.2.1	Faza indukcji remisji – badania z krótkim czasem obserwacji.....	237
5.3.2.2	Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji .....	237
5.3.2.2.1	Zmiana całkowitego wyniku IBDQ.....	237
5.3.2.2.1.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	237
5.3.2.2.1.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	238
5.3.2.2.1.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	238
5.3.2.2.2	Odsetek pacjentów z ≥ 16-pkt. poprawą wyniku IBDQ.....	238
5.3.2.2.2.1	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	238
5.3.2.2.2.2	Adalimumab 40 mg co tydzień.....	239
5.3.2.2.2.3	Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień .....	239
<b>6</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>240</b>
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	240
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	258
6.3	Wyniki innych analiz .....	259
6.4	Siła dowodów .....	259
6.5	Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych.....	260
<b>7</b>	<b>Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>261</b>
	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>	<b>264</b>
	<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>266</b>
	<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>279</b>
	<b>Aneks 4. Ocena jakości badań .....</b>	<b>284</b>

---

<b>Aneks 5. Wyściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie.....</b>	<b>300</b>
<b>Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>305</b>
<b>Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....</b>	<b>310</b>
<b>Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....</b>	<b>313</b>
<b>Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności adalimumabu w leczeniu choroby Crohna (GRADE) .....</b>	<b>318</b>
<b>Aneks 10. CDAI – Crohn’s Disease Activity Index .....</b>	<b>331</b>
<b>Aneks 11. IBDQ Irritable Bowel Disease Questionnaire.....</b>	<b>332</b>
<b>Aneks 12. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 .....</b>	<b>333</b>
<b>Aneks 13. Badania obserwacyjne .....</b>	<b>334</b>
<b>Aneks 14. Kryteria oceny według GRADE .....</b>	<b>336</b>
<b>Aneks 15. Skala JADAD .....</b>	<b>338</b>
<b>Aneks 16. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA.....</b>	<b>339</b>
<b>Aneks 17. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej .....</b>	<b>341</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>343</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>354</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>358</b>

## Skróty i akronimy

CDAI – Crohn’s Disease Activity Index

CI – przedział ufności (confidence interval)

CRP – białko C reaktywne (C-reactive protein)

dsDNA – dwuniciowy DNA (double-stranded deoxyribonucleic acid)

co 2 tyg. – co drugi tydzień (ang. *every other week*)

ew – co tydzień (ang. *every week*)

ECCO – European Crohn’s and Colitis Organisation

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

HACA – ludzkie przeciwciało skierowane przeciw przeciwciałom chimerycznym (Human Anti-Chimeric Antibody)

IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

IFN – interferon

Ig – immunoglobulina

IL – interleukina

ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)

MRI – rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)

NZJ – nieswoiste zapalenia jelit

OB – odczyn Biernackiego

OR – iloraz szans (odds ratio)

PCDAI – Pediatric Crohn’s Disease Activity Index

PGE – prostaglandyna

PGI – prostacyklina

RCT – randomizowane badanie kliniczne (randomized controlled trial)

RR – względne ryzyko (relative risk)



---

SD – odchylenie standardowe (standard deviation)

SF-36 – kwestionariusz oceny jakości życia Short Form 36

TK – tomografia komputerowa

TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)

USG – badanie ultrasonograficzne

## Streszczenie

### Analiza problemu

Choroba Crohna (w Polsce nazywana chorobą Leśniowskiego-Crohna) należy do grupy nieswoistych zapaleń jelit. Jest to przewlekła choroba zapalna przewodu pokarmowego, charakteryzująca się obecnością ziarniniakowatych nacieków zapalnych obejmujących całą grubość ściany przewodu pokarmowego. Szacuje się, że rozpowszechnienie choroby Crohna wynosi około 50-100 przypadków na 100 000 mieszkańców, a zapadalność około 5-10 nowych zachorowań na 100 000 ludności na rok. Przebieg choroby jest wieloletni, z okresami zaostrzeń i remisji. Leczenie choroby Crohna sprowadza się do dwóch elementów: uzyskania remisji i jak najdłuższego jej podtrzymania. W leczeniu chorych z chorobą Crohna zastosowanie mają: dieta, aminosalicylany, antybiotyki, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leczenie zabiegowe. W chorobie Crohna stwierdza się nadekspresję TNF- $\alpha$ , który jest produkowany przez makrofagi błony śluzowej jelita, monocyty, mastocyty i aktywowane limfocyty T.

### Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (Humira®), rekombinowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego anti-TNF- $\alpha$  w terapii choroby Crohna.

### Metody

[Redacted content]

### Wyniki

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wnioski**

[Redacted]



# 1 Analiza problemu decyzyjnego

## 1.1 Populacja

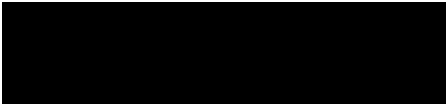
### 1.1.1 Definicja

Choroba Crohna (w Polsce nazywana chorobą Leśniowskiego-Crohna) należy do grupy nieswoistych zapaleń jelit (NZJ). Jest to przewlekła choroba zapalna przewodu pokarmowego, charakteryzująca się obecnością ziarniniakowatych nacieków zapalnych obejmujących całą grubość ściany przewodu pokarmowego. W odróżnieniu od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*colitis ulcerosa*), drugiej głównej choroby należącej do grupy NZJ, w chorobie Crohna, zmiany chorobowe występują odcinkowo (*skip lesions*), przedzielone obszarami wolnymi od procesu zapalnego, i mogą być zlokalizowane na całej długości przewodu pokarmowego, począwszy od jamy ustnej, a skończywszy na odbycie. Najczęstsza lokalizacja zmian to końcowy odcinek jelita krętego (40-50% przypadków), jelito cienkie i grube zajęte są w 30-40% przypadków, a samo jelito grube w 20% przypadków. Ze względu na zajęcie przez proces chorobowy wszystkich warstw ściany jelita, często zdarzają się powikłania w postaci przetok, ropni i zwężeń wymagające interwencji chirurgicznej.<sup>1,2</sup>

Choroby Crohna nie można całkowicie wyleczyć, a stosowane leczenie ma na celu doprowadzenie do remisji choroby i jak najdłuższe jej utrzymanie.<sup>3</sup>

### 1.1.2 Patogeneza i etiologia

Obecnie uważa się chorobę Crohna za przejaw nadmiernej odpowiedzi immunologicznej na antygeny, które w populacji ogólnej takiej odpowiedzi nie wywołują. W normalnych warunkach błona śluzowa przewodu pokarmowego jest w stanie „kontrolowanego zapalenia” regulowanego przez równowagę między czynnikami prozapalnymi (czynnik martwicy nowotworu TNF- $\alpha$ , interferon IFN- $\gamma$ , interleukiny IL-1, IL-6, IL-12) i przeciwzapalnymi (IL-4, IL-10, IL-11).<sup>4</sup> U zdrowych osobników po wyeliminowaniu antygenów dochodzi do wyciszenia odpowiedzi zapalnej. W chorobie Crohna nawet po eliminacji antygeny w śluzówce jelita trwa cały czas wzmożona reakcja zapalna. Lokalne zapalenie ściąga makrofagi i inne komórki zapalne, powstają ropnie w kryptach jelitowych, aftoidalne owrzodzenia ponad tkanką limfoidalną i węzłami chłonnymi. Aktywowane makrofagi produkują szereg wolnych rodników i cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18). Formują się nieserowaciejące ziarniniaki z olbrzymimi komórkami wielojądrzastymi, patognomiczne dla choroby Crohna. W miejscowy proces zapalny zostają wciągnięte krążące komórki układu immunologicznego, przez co proces uogólnia się, dając objawy spoza przewodu pokarmowego.



---

Obecnie kluczową rolę w rozpoczęciu reakcji zapalnej przypisuje się komórkom dendrytycznym, które decydują o rozwoju tolerancji wobec jednych antygenów lub ich prezentacji niezróżnicowanym limfocytom T. Decydują też o typie odpowiedzi zapalnej – w chorobie Crohna zależnej od limfocytów Th1. Odkryto, że u pacjentów z chorobą Crohna komórki dendrytyczne produkują wzmożone ilości czynnika martwicy nowotworów – TNF- $\alpha$ , który jest celem dla grupy najnowszych leków stosowanych w chorobie Crohna – inhibitorów TNF- $\alpha$ .<sup>5</sup>

### **1.1.3 Rokowanie**

Rokowanie dotyczące możliwości wyleczenia choroby Crohna jest niepomyślne, 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 chorobie Crohna z zajęciem jelita grubego rokowanie wydaje się lepsze, chociaż nawet po proktokolektomii pojawiają się wznowy w jelicie krętym u 7–10% chorych.<sup>6</sup> Choroba Crohna rzadko stanowi bezpośrednią przyczynę zgonu, choć w przypadku ciężkiej choroby może dojść do perforacji przewodu pokarmowego zakończonej zgonem.

### **1.1.4 Przebieg naturalny**

Przebieg choroby jest wieloletni, z okresami zaostrzeń i remisji. Ze względu na różnorodność lokalizacji, ciężkość pierwszego epizodu i manifestacje pozajelitowe, obraz kliniczny choroby Crohna jest różnorodny i niejednoznaczny. Skargi pacjentów dotyczą przede wszystkim przewlekłej biegunki (70-90% pacjentów), tylko w 40% przypadków z krwią bądź śluzem. Według European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), zgłaszana przez młodego człowieka biegunka trwająca dłużej niż 6 tygodni, nieograniczająca się powinna u lekarza wzbudzić podejrzenie choroby Crohna.<sup>7,8</sup> Poza biegunką na plan pierwszy wysuwają się bóle brzucha, najczęściej kolkowe, umiejscowione głównie w prawym dolnym kwadrancie (60-70% pacjentów), oraz utrata masy ciała (60-70% pacjentów).<sup>3</sup> U 10% pacjentów w momencie rozpoznania obecne są przetoki okołodbytnicze.<sup>3</sup> Z niespecyficzných objawów ogólnych pacjenci skarżą się na utratę łaknienia, męczliwość i podwyższoną temperaturę. W przypadku manifestacji choroby w wieku dziecięcym mamy do czynienia z opóźnionym wzrostem, zaburzeniami dojrzewania.<sup>9</sup> W pierwszych latach stan ogólny pacjentów jest najczęściej dość dobry, chyba że choroba od razu manifestuje się w ciężkiej postaci.

Ponieważ choroba Crohna ma u swego podłoża ogólnoustrojowe zaburzenia hemostazy, pacjenci często skarżą się na dolegliwości spoza przewodu pokarmowego. Występują one u 30% hospitalizowanych z powodu zapalenia jelit i najczęstsze dotyczą:

- stawów: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów, głównie krzyżowo-biodrowych,
- skóry: rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry,
- oczu: zapalenie jagodówki, tęczówki, twardówki,
- wątroby: zapalenie dróg żółciowych, kamica, stłuszczenie wątroby.<sup>10</sup>

Po latach może dojść do rozwoju skrobiawicy czy transformacji nowotworowej w okrężnicy i odbytnicy.<sup>9,11,25</sup>

### 1.1.5 Klasyfikacja

Nie ma jednej obowiązującej klasyfikacji choroby Crohna. W piśmiennictwie medycznym stosowany jest wskaźnik aktywności choroby CDAI – Crohn's Disease Activity Index (patrz Aneks 10). Klinicyści wyróżniają postać łagodną, umiarkowanie ciężką i ciężką choroby Crohna oraz remisję.

- **Postać łagodna** odpowiada CDAI 150-220, są to pacjenci leczeni ambulatoryjnie, odżywiający się doustnie, bez cech odwodnienia, bez tkliwego brzucha, bez wyczuwalnego oporu w jamie brzusznej, bez cech uogólnionej odpowiedzi zapalnej; utrata masy ciała < 10%.
- **Postać umiarkowanie ciężka**, CDAI 220-450, pomimo leczenia jak w postaci łagodnej pacjenci z cechami odpowiedzi zapalnej, z gorączką, podwyższonym CRP, niedokrwistością, tkliwym brzuchem, nudnościami i wymiotami, ale bez cech niedrożności.
- **Postać ciężka lub piorunująca** to CDAI>450, i choroba, w której pomimo leczenia glikokortykosteroidami utrzymuje się wysoka temperatura, objawy otrzewnowe, uporczywe wymioty, niedrożność, ropień śródbrzuszny, wyniszczenie.
- **Remisja** oznacza stan chorego, w którym CDAI<150, po leczeniu zachowawczym bądź operacyjnym, bez objawów chorobowych lub powikłań procesu zapalnego.<sup>3,7</sup>

### 1.1.6 Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby Crohna są zróżnicowane. Szacuje się, że rozpowszechnienie choroby wynosi od około 40-50 do około 100 przypadków na 100 000 mieszkańców. Zapadalność na tę chorobę w krajach europejskich szacowana jest na około 4–6 do 10 nowych zachorowań na 100 000 ludności na rok.<sup>11,12</sup> Obserwuje się, że rozpowszechnienie choroby Crohna jest wyższe w krajach rozwiniętych oraz krajach położonych na północy Europy.<sup>13</sup> Najnowsze dane epidemiologiczne wskazują

na stopniowy wzrost zapadalności na chorobę Crohna. Szacuje się, że wzrost ten może wynosić w ciągu dekady nawet około 70%.<sup>3,12,14</sup>

Zapadalność na chorobę Crohna waha się w zależności od regionu, w którym jest badana. Wielka Brytania, północna Ameryka i północne części Europy to regiony o największej zapadalności.<sup>15</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 współczynnikiem zapadalności wynoszącym odpowiednio 5,3 oraz 9,1 dla mężczyzn i kobiet.<sup>16</sup> Ostatnie badanie, w którym uwzględniono wszystkie nowe przypadki choroby Crohna 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>17</sup> Zapadalność w krajach Azji i Afryki jest niska, jakkolwiek badania z tych rejonów sugerują, że zapadalność na chorobę Crohna wzrasta.<sup>18,19</sup>

Nie ma danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na chorobę Crohna w populacji polskiej. Od 2005 roku rozpoczęto w Polsce tworzenie rejestru chorych z chorobą Crohna. W kwietniu 2012 roku w rejestrze znajdowało się 5422 chorych z 89 ośrodków w całej Polsce.<sup>20</sup>

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja Polski w marcu 2011 wynosiła 38 501 000 osób. Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 40 do 100 przypadków na 100 000 osób, liczba chorych na chorobę Crohna w Polsce wynosiłaby od ok. 15 400 do 38 500 (średnia: 26 950).

Częstość występowania ciężkiej postaci choroby przytaczana w literaturze jest zróżnicowana. Wg danych z przeglądu systematycznego Clark 2003<sup>21</sup> wynosi ona: od 1-4% w badaniu Andersson 1998<sup>22</sup> do 25% wg wytycznych British Society of Gastroenterology z 1996 roku<sup>23</sup>. W badaniu Munkholm 1987 częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby łącznie wynosi 30%.<sup>24</sup> Przyjmując powyższe odsetki, występowanie umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Crohna w Polsce można oszacować na około [redacted] dorosłych osób.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów, w 2011 roku liczba hospitalizacji i zabiegów związanych z chorobą Crohna wyniosła 6955, w tym 5904 dorosłych – patrz tabela poniżej.

Tabela 1. Liczba hospitalizacji z powodu choroby Crohna w 2011 roku wg statystyk JGP.

Grupa	ICD-10	Opis	Liczba hospitalizacji
F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	79
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	39
	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	33
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	25
F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	116
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	98
	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	90
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	86
F53 Średnie i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	238
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	176
	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	117
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	83
F56 Choroby zapalne jelit > 17. r.ż.	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	1755
	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	844
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	753
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	741
F57 Choroby zapalne jelit < 18. r.ż.	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	631
	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	620
	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	217
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	103
P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	111
Suma			6955

Należy podkreślić, że hospitalizowani byli z pewnością pacjenci z ciężką postacią, ale również pacjenci z umiarkowanie ciężką postacią choroby.

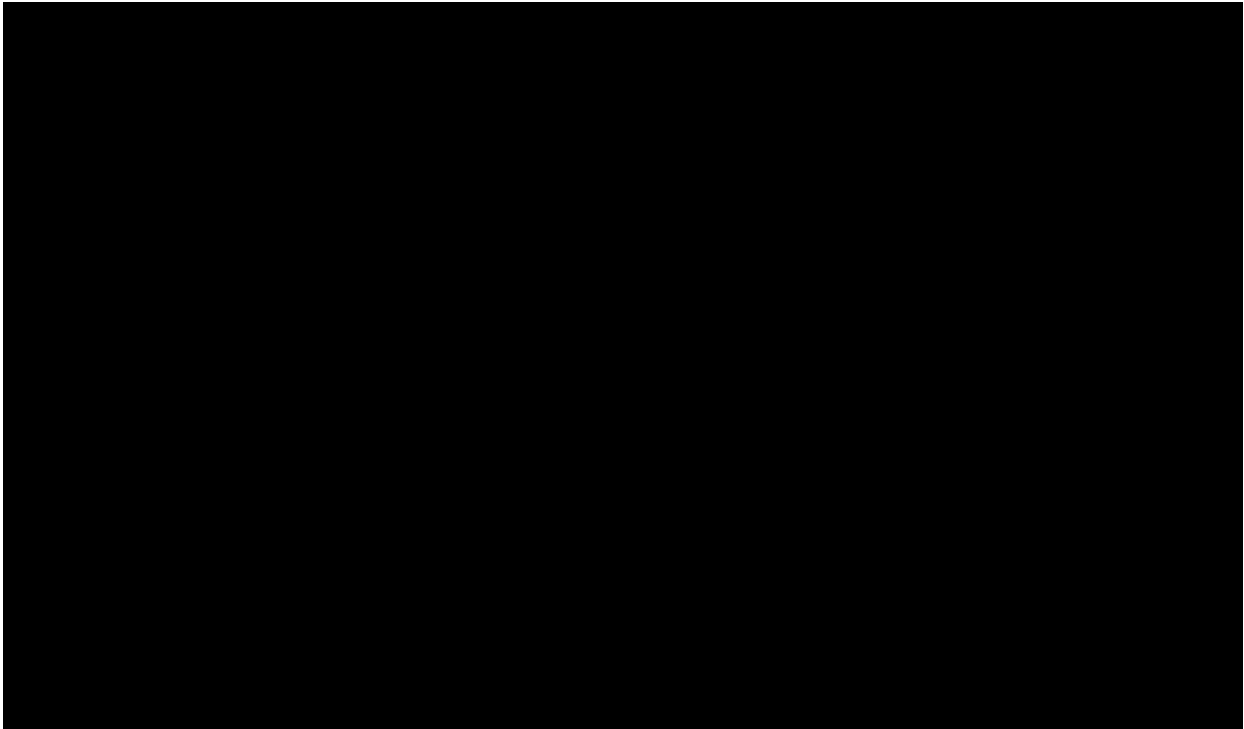
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] patrz rycina poniżej.

Rycina 1. Liczba pacjentów leczonych w programie terapeutycznym – dane firmy Abbott.



[Redacted]

Inne szacunki oparte na założeniu, że dotychczasowy trend dotyczący liczby leczonych osób w programie lekowym będzie zachowany z korektą uwzględniającą zmianę kryteriów włączenia do programu lekowego oraz usunięcie remisji jako kryterium przerwania leczenia przedstawiono na rycinie 3. W szacunkach tych przyjęto, że wzrost liczby pacjentów w programie lekowym będzie wypadkową trzech czynników:

[Redacted text block]

Wzrost liczby pacjentów wynikający ze zmiany kryteriów włączenia do programu oszacowano w oparciu o charakterystykę demograficzną pacjentów z badań klinicznych tj. [Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 2 [Redacted text]

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

Przyjmując takie założenia oraz założenie, że liczba pacjentów będzie rosła wg charakterystyki dla całej populacji (początkowy wzrost liniowy, następnie logarytmiczny), liczba pacjentów na koniec 2014 roku powinna wynieść w przybliżeniu [Redacted text]

[REDACTED]

---

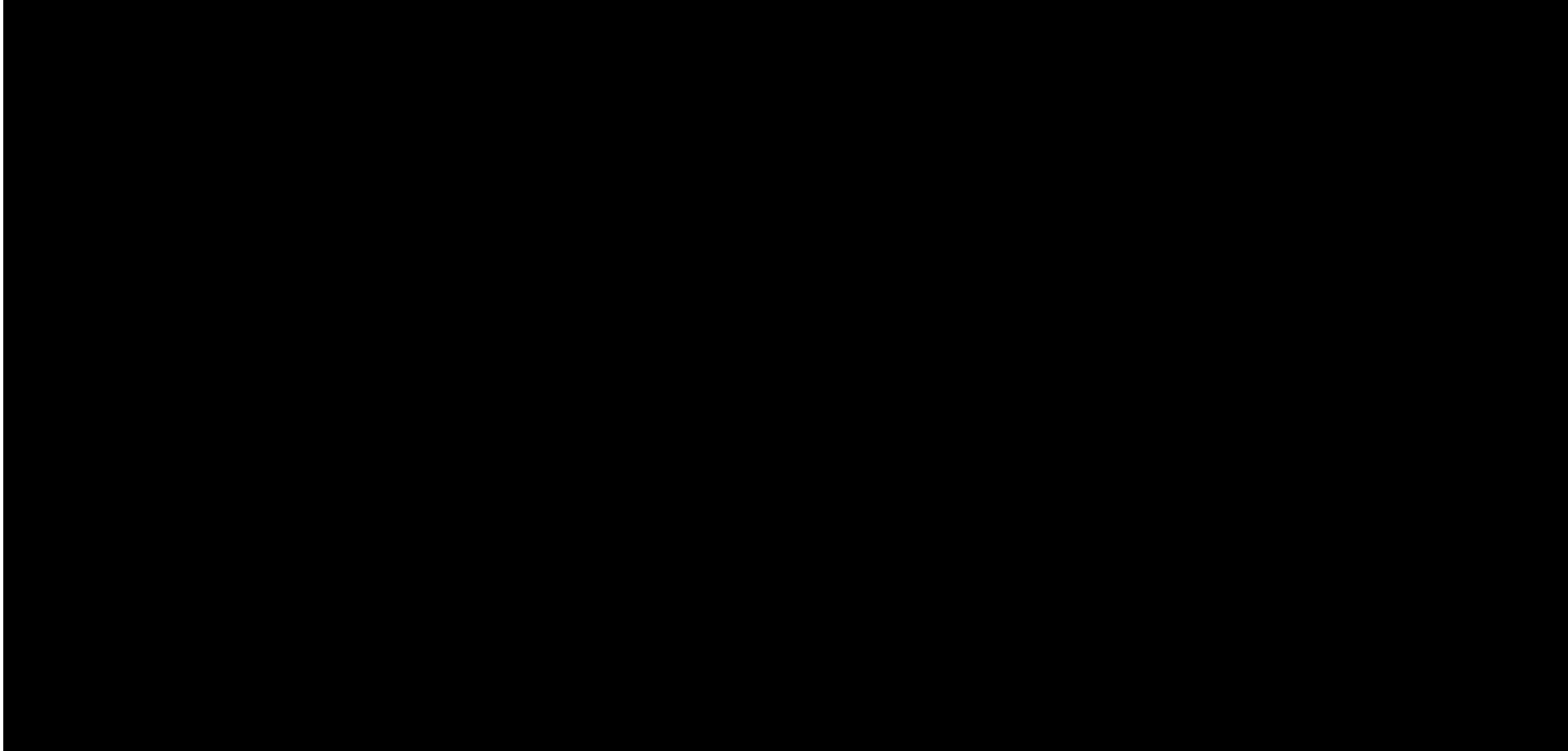
Rycina 2. Liczba pacjentów leczonych w programie terapeutycznym - [REDACTED]

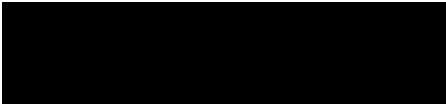
[REDACTED]





Rycina 3. Liczba pacjentów leczonych w programie terapeutycznym – [REDACTED]





---

Choroba Crohna jest chorobą ludzi młodych – szczyt zachorowań obserwuje się pomiędzy 20. a 35. rokiem życia, chociaż może ona dotknąć ludzi w każdym wieku.<sup>1,3,11,12</sup> Nieznacznie wyższą zapadalność obserwuje się wśród kobiet.<sup>1</sup>

Całkowita śmiertelność wśród pacjentów z chorobą Crohna jest nieznacznie wyższa niż w normalnej populacji, przy czym najwyższa jest w ciągu pierwszych 2 lat od postawienia rozpoznania i w przypadku zajęcia górnego odcinka przewodu pokarmowego. 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.<sup>3</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że choroba dotyczy głównie młodych osób w wieku produkcyjnym, potencjalne straty dla gospodarki, związane z utratą produktywności chorych z chorobą Crohna mogą być znaczne.

Zauważono predyspozycje rodzinne do wystąpienia choroby Crohna – bliźnięta monozygotyczne chorują częściej niż dizygotyczne, 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>3,25</sup> Do czynników zaostrzających przebieg choroby należą zakażenia (dróg oddechowych i przewodu pokarmowego), przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a przede wszystkim palenie papierosów.<sup>11,26</sup> Palacze chorują na chorobę Crohna 2 razy częściej niż niepalący, a przebieg choroby jest u nich dużo cięższy.<sup>26</sup>

### **1.1.7 Rozpoznanie i diagnostyka**

Diagnostyka choroby Crohna opiera się przede wszystkim na badaniach obrazujących i badaniu histopatologicznym wycinków ściany jelita.

- *Badanie podmiotowe i przedmiotowe* – obraz kliniczny choroby jest niespecyficzny, typowy dla infekcyjnych zapaleń przewodu pokarmowego, zwłaszcza w przypadku pierwszej manifestacji choroby. Należy zawsze poszukiwać pozajelitowych manifestacji choroby Crohna, szczególnie w przypadku dzieci, u których objawy dotyczące przewodu pokarmowego mogą być słabo wyrażone. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić tkiwość powłok brzusznych i obecność patologicznych oporów najczęściej w rzucie jelita krętego. Należy zbadać dokładnie okolice odbytu, gdyż zmiany w tej lokalizacji są często obecne w początkowym etapie choroby. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić zapalenia jelit o etiologii infekcyjnej, reakcje polekowe, inne postaci nieswoistych zapaleń jelit, zapalenie wyrostka robaczkowego i uchyłków w zależności od lokalizacji, alergię pokarmowe, zespół jelita drażliwego i zmiany nowotworowe.<sup>2,9,10,25</sup>

- *Badania laboratoryjne* – wyniki badań biochemicznych, takie jak podwyższone CRP, leukocytoza, wskazują na toczący się proces zapalny, ale nie różnicują jego etiologii. Do nich dołączają się objawy zależne od zespołu złego wchłaniania: niedokrwistość z niedoboru witaminy B, hipoalbuminemia, zaburzenia elektrolitowe przy przedłużającej się bieguncie, niedokrwistość z niedoboru żelaza przy współwystępującym podkrwawianiu, a także często podwyższone wartości enzymów wątrobowych, wskazujące na toczące się zapalenie dróg żółciowych.<sup>2,7,9,10,25</sup>
- *Badania bakteriologiczne* – służą różnicowaniu choroby Crohna i infekcyjnych zapaleń jelit. Należy pamiętać o wykonaniu badań na obecność pasożytów, posiewów w kierunku zakażenia *Salmonellą*, *Shigellą* i *Clostridium difficile*, a także o wykonaniu próby tuberkulinowej.<sup>7,9</sup>
- *Badania obrazowe* – stosuje się wlew do jelita cienkiego i badanie okrężnicy metodą podwójnego kontrastu (enterokliza). Badania uwidaczniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego i/lub grubego (*skip lesions*) w postaci zwężeń (*string-signs*), owrzodzeń błony śluzowej o układzie kamieni brukowych i łukowate kontury ściany naprzeciwko przyczepu krezki.<sup>2,25</sup>
- *USG, TK, MRI* – umożliwiają uwidocznienie ściany jelita, ujawniają zmiany poza światłem przewodu pokarmowego, jak przetoki i ropnie.<sup>1</sup>
- *Badania endoskopowe* – największą wartość z badań dodatkowych ma ileokolonoskopia, a w przypadku podejrzenia lokalizacji w górnym odcinku przewodu pokarmowego – gastroduodenoskopia. Charakterystyczne znaleziska w chorobie Crohna to nieciągły charakter zmian, zwężenia, ostro ograniczone wrzody, zmiany aftopodobne – obraz ściany jelita przypominający kostkę brukową (*cobble-stone-pattern*), minimalne wylewy krwawe (*pin-point-lessons*). O wyższości badań endoskopowych nad badaniami radiologicznymi decyduje możliwość biopsji każdego odcinka przewodu pokarmowego, zwłaszcza przetok i ropni okołodbytnicznych. W 50% przypadków z zajęciem jelita grubego błona śluzowa odbytnicy może być makroskopowo prawidłowa, co nie zwalnia lekarza z pobrania wycinka z tej okolicy. Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku perforacji, gdy badanie jest wykonywane w fazie ostrej choroby.<sup>1,25</sup> Nowoczesna endoskopia kapsułkowa pozwala na ocenę zmian w początkowym odcinku jelita cienkiego.<sup>1,2</sup>
- *Badanie histopatologiczne* – w 25-50% przypadków obecne są nieserowaciejące ziarniniaki, z olbrzymimi wielojądrzystymi komórkami – obraz patognomoniczny dla choroby Crohna, w pozostałych przypadkach przerost węzłów chłonnych, poszerzone naczynia limfatyczne i aftopodobne owrzodzenia.<sup>9,10</sup>

### 1.1.8 Leczenie

Wybór sposobu leczenia zależy od umiejscowienia choroby, jej objawów i obecności powikłań.<sup>11</sup> Terapię optymalizuje się w zależności od odpowiedzi pacjenta i tolerancji zaproponowanego leczenia. Celem leczenia choroby Crohna jest uzyskanie remisji i jak najdłuższego jej podtrzymania.

#### 1.1.8.1 Dieta

Nie istnieją uniwersalne wskazania dietetyczne dla pacjentów z chorobą Crohna. Powinni unikać potraw wywołujących u nich objawy gastryczne. Około 30% chorych nie toleruje laktozy, stąd wskazana jest dieta bezmleczna.<sup>25</sup> Obecnie przy podejrzeniu zwężeń zalecana jest dieta ubogoresztkowa, przy nasilonej bieguncie ograniczenie tłuszczu. Badania udowodniły, że dieta elementarna wzbogacona o hiperalimentację dożylną w okresie zaostrzeń zmniejsza stan zapalny i indukuje remisję u pacjentów z aktywną postacią choroby Crohna. Wykazano, że stosowanie diety elementarnej jako jedyne go sposobu odżywiania daje wskaźniki remisji porównywalne z uzyskiwanymi dzięki glikokortykosteroidoterapii, choć nie wiadomo jak wpływa na częstość nawrotów i przebieg wieloletni choroby.<sup>2,11,27</sup> Ta forma terapii jest zalecana szczególnie u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu.<sup>9,27</sup> Wydaje się, że poprawa związana jest ze zmniejszeniem obciążenia antygenowego, dostarczaniem aminokwasów troficznym i kwasów tłuszczowych o działaniu immunomodulującym, a także ze zmianami w obrębie flory jelitowej.<sup>27</sup>

#### 1.1.8.2 Aminosalicylany

Aminosalicylany stosowane w chorobie Crohna to kwas 5-aminosalicyłowy (5-ASA, mesalazyna, 3,2-4,8 g/dobę), skuteczny w postaci z zajęciem jelita cienkiego, oraz jego pochodne: sulfasalazyna i olsalazyna, które dzięki swej budowie są aktywne dopiero w jelicie grubym.<sup>8,25</sup> Są to leki niewchłaniane z przewodu pokarmowego, o działaniu miejscowym. Ich działanie przeciwzapalne polega na hamowaniu uwalniania wolnych rodników w błonie śluzowej przewodu pokarmowego oraz zmniejszeniu syntezy związków prozapalnych: prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, prostacykliny PGI<sub>2</sub>, tromboksanu A<sub>2</sub>, leukotrienu B<sub>4</sub>.<sup>3</sup>

Aminosalicylany, pomimo ich dość niskiej skuteczności w osiągnięciu remisji, są wskazane w leczeniu postaci łagodnej choroby Crohna.<sup>8</sup> Doustne preparaty mesalazyny są skuteczne w utrzymaniu remisji po zabiegach chirurgicznych w obrębie jelita cienkiego, natomiast nie działają, gdy remisja została osiągnięta przy użyciu glikokortykosteroidów.<sup>12</sup> Sulfasalazyna i olsalazyna charakteryzują się mniejszą skutecznością, razem z mesalazyną we wlewkach stosowane są w przypadkach z zajęciem okrężnicy.<sup>3,8</sup>

Najczęstsze działania niepożądane po sulfasalazynie są w większości związane z jej składnikiem, sulfapirydyną, i obejmują bóle głowy, dolegliwości gastryczne, uczucie

rozbitcia. Druga grupa to niezależne od dawki objawy alergiczne, jak wysypka, zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, agranulocytoza, włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych, hemoliza lub toksyczne uszkodzenie szpiku kostnego. Nowsze preparaty aminosalicylowe są dobrze tolerowane, a ciężkie powikłania, takie jak ostra niewydolność nerek, nasilenie objawów zapalenia jelita grubego, zależą przede wszystkim od obciążeń dodatkowych i od ciężkości manifestacji choroby Crohna.<sup>3,9</sup>

### 1.1.8.3 Kortykosteroidy

Glikokortykosteroidy są to silne, niespecyficzne leki przeciwzapalne, przeciwobrzękowe, działające poprzez supresję transkrypcji prozapalnych cytokin (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , interleukiny IL-1, IL-2, IL-3, IL-6), indukcję I $\kappa$ B stabilizującego kompleks NF $\kappa$ B, blokadę kaskady kwasu arachidonowego i stymulację apoptozy limfocytów w obrębie błony śluzowej jelita.<sup>3</sup> W umiarkowanie ciężkich przypadkach aktywnej choroby Crohna glikokortykosteroidy podawane są doustnie (np. prednizon 40-60 mg/dobę), a przy CDAI>450 parenteralnie (np. półbursztynian hydrokortyzonu 300 mg/dobę lub metyloprednizolon 60 mg/dobę). W miernie nasilonych przypadkach zlokalizowanych w końcowym odcinku jelita krętego i/lub wstępniczy zalecany jest budezonid doustny w dawce 9 mg/dobę, a przy zajęciu lewej połowy jelita grubego budezonid we wlewkach.<sup>2</sup> Jest to lek nieznacznie słabszy od prednizonu, ale dzięki większemu powinowactwu do receptorów glikokortykosteroidowych, niskiej biodostępności i dużemu efektowi przejścia przez wątrobę wywołuje mniej działań niepożądanych.<sup>3</sup>

Skuteczność steroidów w indukcji remisji potwierdziły badania The National Co-operative Crohn's Disease Study (prednizon 0,5-0,75 mg/kg/dobę 60% remisji, w grupie placebo 30%) oraz European Co-operative Crohn's Disease Study (prednizon 1mg/kg/dobę 83% remisji, w grupie placebo 38%).<sup>28,29</sup> Natomiast leki te nie chronią przed nawrotami, dają uciążliwe działania uboczne, a ponadto, po roku ich stosowania 36% pacjentów rozwija steroidozależność, a 20% steroidooporność.<sup>7,26,30</sup>

Stosowanie steroidów powinno być ograniczone do następujących sytuacji:

- szybkie zlikwidowanie objawów klinicznych choroby – stosowanie miejscowe w rzutach łagodnych i umiarkowanym nasilonych oraz systemowe w ciężkich rzutach choroby;
- nie należy stosować steroidów w celu podtrzymania efektu leczniczego, ponieważ mimo efektu klinicznego powodują one poważne objawy uboczne;
- po indukcji remisji steroidy powinny zostać zastąpione lekami immunosupresyjnymi lub terapią biologiczną anty-TNF- $\alpha$ , a w razie ich nietolerancji lub nieskuteczności powinno się nawet rozważyć zabieg operacyjny w celu usunięcia powikłań choroby.<sup>26</sup>

Działania niepożądane występują u połowy pacjentów leczonych glikokortykosteroidami. Do wczesnych działań niepożądanych zaliczamy zmiany skórne (trądzik, obrzęki, twarz księżycowata), zaburzenia nastroju i rytmu snu, dyspepsja,

zaburzenia tolerancji glukozy. Po 12 tygodniach stosowania może dojść do rozwoju zaćmy, osteoporozy, aseptycznej martwicy głowy kości udowej, miopatii i obniżenia odporności. Podczas wycofywania się z terapii glikokortykosteroidami może rozwinąć się ostra niewydolność nadnerczy (przy gwałtownym odstawieniu leku), bóle mięśni, stawów, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, dlatego też zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek glikokortykosteroidów.<sup>3,9</sup>

#### 1.1.8.4 Antybiotyki

Obecnie w chorobie Crohna stosowane są metronidazol (20 mg/kg/dobę) oraz ciprofloksacyna (1 g/dobę), sama lub w skojarzeniu z metronidazolem – przy takim połączeniu wydaje się bardziej skuteczna.<sup>11</sup> Przeprowadzone badania udowodniły skuteczność antybiotyków w zmniejszaniu stanu zapalnego, ale nie dowiodły celowości długotrwałego ich podawania w celu utrzymania remisji. Obecnie wskazaniem do zastosowania antybiotyków jest:

- choroba Crohna obejmująca swym zasięgiem jelito grube ze zmianami w obrębie odbytu,
- objawy związane z rozwojem zakażenia bakteryjnego,
- septyczne powikłania choroby Crohna.<sup>2,3,8,25</sup>

Przy długofalowym stosowaniu antybiotyków nie można zapominać o ich działaniach niepożądanych. Połowa pacjentów przyjmujących metronidazol skarży się na zaburzenia smaku, nudności, bóle głowy, odczyny skórne, natomiast najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest występująca średnio po 6,5 miesiącach stosowania polineuropatia zależna od przyjętej dawki.<sup>8,25</sup> Z kolei ciprofloksacyna, choć lepiej tolerowana, powoduje zapalenie ścięgien włącznie z zerwaniem ścięgna Achillesa, zwłaszcza, gdy stosowana jest w połączeniu z glikokortykosteroidami.<sup>8</sup>

#### 1.1.8.5 Leki immunosupresyjne

Z leków immunosupresyjnych stosowane są analogi puryn i metotreksat. **Azatiopryna** (AZA) stosowana jest w dawce 2-2,5 mg/kg/dobę, a jej metabolit **6-merkaptopuryna** (6-MP) w dawce 1-1,5 mg/kg/dobę. Oba leki rozkładane są przez metylotransferazę tiopurynową do 6-tiopuryny, która modulując przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe wpływa na programowaną śmierć limfocytów T i w ten sposób ogranicza stan zapalny. Niestety działanie tiopuryn może być widoczne dopiero po 2-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, stąd są one używane przede wszystkim w celu utrzymania remisji wywołanej przez inne leki (glikokortykosteroidy, anty-TNF- $\alpha$ ).<sup>3,8,11,26</sup> Skuteczność utrzymania rocznej remisji osiągniętej dzięki farmakoterapii wynosi 67% w grupie otrzymującej AZA w porównaniu do 52% w grupie placebo, a przy połączeniu AZA z glikokortykosteroidami 87% w porównaniu do 53% w grupie placebo.<sup>1</sup> Niestety, na skuteczność tiopuryn w dużym stopniu wpływa polimorfizm genetyczny, zwłaszcza

aktywność metylotransferazy tiopurynowej, ale również współistniejąca farmakoterapia, czynniki środowiskowe oraz przebieg samej choroby.<sup>3,11,26</sup>

**Metotreksat (MTX)** jest postrzegany jako lek drugiego rzutu w przypadku, gdy tiopuryny są nieskuteczne lub ich przyjmowanie przeciwwskazane albo obarczone poważnymi działaniami niepożądanymi.<sup>1,3</sup> Jego metabolity hamują syntezę nukleotydów purynowych oraz tymidynianów niezbędnych do syntezy i naprawy DNA oraz do replikacji komórkowej. Metotreksat podawany jest w dawce 25 mg/kg/tydzień im lub sc, a w leczeniu podtrzymującym 15 mg/kg/tydzień im lub sc. Forma doustna zarezerwowana jest dla choroby Crohna nieobejmującej jelita cienkiego. Lek ten jest skuteczny zarówno w indukcji remisji (39% vs 19% w grupie placebo), jak i późniejszym jej utrzymaniu (65% vs 39% w grupie placebo).<sup>3</sup> Badanie porównujące skuteczność azatiopryny i metotreksatu wykazało wyższość AZA w utrzymaniu 3-letniej remisji (69% vs 51%).<sup>3</sup>

Wskazania do stosowania leków immunosupresyjnych obejmują:

- przetoki i ciężkie zmiany okołoodbytowe,
- rozległe zajęcie jelita cienkiego lub grubego u chorych, u których leczenie innymi metodami było nieskuteczne lub powodowało istotne działania niepożądane,
- wczesne (<3 miesięcy) nawroty lub pacjenci wymagający więcej niż 2 kursów sterydoterapii w ciągu roku kalendarzowego,
- steroidozależność,
- leczenie przewlekłego aktywnego procesu zapalnego, jako czynnik prewencyjny po zabiegach operacyjnych.<sup>1,8,26</sup>

Działania niepożądane występują u 15% pacjentów leczonych tiopurynami. Pojawiają się 2-3 tygodnie po rozpoczęciu leczenia i znikają po jego odstawieniu. Do najczęściej zgłaszanych należą nudności, biegunki, bóle stawowe, wzrost aktywności aminotransferaz. Rzadsze są leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość megaloblastyczna, transformacja nowotworowa. Najczęstsze działania niepożądane po metotreksacie to dolegliwości żołądkowo-jelitowe, którym można zapobiec, podając kwas foliowy. Natomiast najpoważniejsze efekty uboczne to zapalenie płuc i uszkodzenie wątroby wymuszające kontrolę enzymów wątrobowych w trakcie leczenia.<sup>2,3,8</sup>

**Cyklosporyna (CsA)** i **takrolimus (FK506)** zmniejszają odpowiedź zapalną, wiążąc wewnątrzkomórkowy kompleks sygnałowy zwany kalcyneuryną. Ta blokada nie pozwala na modyfikację NFAT, białka, które niezmodyfikowane nie może dostać się do jądra komórki i dać sygnału do produkcji prozapalnych cytokin, zwłaszcza interleukiny IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 i IFN- $\gamma$ .<sup>3-8</sup> Cyklosporyna i takrolimus są wskazane w leczeniu ciężkiego rzutu choroby Crohna, w przypadku braku odpowiedzi na dożylnie glikokortykosteroidy i tiopuryny. Kilka niewielkich badań pokazało skuteczność dożylną cyklosporyny w dawce 4-5 mg/kg/dzień w indukcji remisji u pacjentów

niereagujących na glikokortykosteroidy, ale inhibitory kalcyneuryny są przede wszystkim stosowane w celu odwleczenia operacji chirurgicznej lub w oczekiwaniu na rozpoczęcie działania AZA.8 Wobec niesprecyzowanego poglądu na temat skuteczności tej grupy leków w indukcji remisji w ostrym rzucie, stosowanie ich zależy bardziej od intuicji lekarza.

Najczęstsze działania niepożądane CsA zgłaszane przez 31–51% pacjentów to drżenia, parestezje, uczucie rozbicia, bóle głowy, zaburzenia funkcji wątroby, przerost dziąseł i hirsutyzm. Rzadziej występują niewydolność nerek, infekcje, objawy neurotoksyczne, jak drgawki, zwłaszcza u pacjentów z niskim poziomem cholesterolu lub magnezu. Należy zawsze pamiętać o zwiększonym ryzyku infekcji oportunistycznych i w wybranych przypadkach (stan ogólny pacjenta, jednoczasowa terapia lekami immunomodulującymi) rozważyć odpowiednią profilaktykę.<sup>3</sup> Należy pamiętać o monitorowaniu poziomu cyklosporyny we krwi (100-200 ng/ml).

Tabela 3. Leki stosowane w chorobie Crohna i ich skuteczność w osiągnięciu remisji i jej podtrzymaniu.<sup>3,8,9,11,12</sup>

Grupa leków	Leczenie w celu uzyskania remisji / Leczenie podtrzymujące
Glikokortykosteroidy (GKS)	<i>rem</i> – skuteczne po, iv i we wlewkach; remisja 83% vs 37% wgp <i>lp</i> – nieskuteczne, w obserwacji 24 miesięcznej bez różnicy z placebo; ryzyko rozwoju steroidooporności lub steroidozależności
Aminosalicylany	<i>rem</i> – aktywność umiarkowana; 38% vs 26% wgp <i>lp</i> – 5-ASA skuteczna przy zajęciu j. cienkiego, po operacji, nieskuteczna w remisji osiągniętej GKS, czas obserwacji – 2 lata; sulf i ols o niskiej skuteczności przy zajęciu okrężnicy
Antybiotyki	zalecane przy septycznych powikłaniach chorobą Crohna
Tiopuryny	<i>rem</i> – skuteczne, ale efekty nawet po 4 miesiącach, stąd używane w <i>lp</i> ; synergizm z GKS, częste dzn
Cyklosporyna	<i>rem</i> – aktywność umiarkowana <i>lp</i> – skuteczna, ale często nawrót po odstawieniu
Metotreksat	<i>rem</i> – skuteczność 39% vs 19% w gr. placebo <i>lp</i> – skuteczny, jeśli <i>rem</i> po MTX; podawać przez 4 lata

*rem* – uzyskanie remisji, *lp* – leczenie podtrzymujące, wgp – w grupie placebo, 5-ASA – mesalazyna, sulf – sulfasalazyna, ols – olsalazyna, dzn – działania niepożądane, MTX – metotreksat

### 1.1.8.6 Leczenie chirurgiczne

Chociaż leczenie chirurgiczne nie zapewnia wyleczenia w chorobie Crohna, przynajmniej 50% pacjentów będzie wymagało interwencji chirurgicznej w ciągu 10 lat od postawienia diagnozy, a 70-80% będzie wymagało operacji w trakcie trwania choroby.<sup>3</sup> Zabiegi chirurgiczne wykonywane ze wskazań nagłych (niedrożność przewodu pokarmowego, perforacja, ropień wewnątrzbrzuszy, krwawienie do światła przewodu pokarmowego) obciążone są wysokim odsetkiem powikłań pooperacyjnych oraz wysoką śmiertelnością. Wskazaniem do operacji przyspieszonej jest brak poprawy



po intensywnym leczeniu farmakologicznym (4–7 dni) ciężkiego rzutu choroby Crohna, zwłaszcza zlokalizowanej w jelicie grubym. Wskazania planowe obejmują: przetoki wewnętrzne i zewnętrzne, rozległe zmiany okołodbytowe, podejrzenie nowotworu, obecność niedających się wyleczyć powikłań pozajelitowych choroby, opóźnienie rozwoju fizycznego młodocianych oraz przewlekłe inwalidztwo związane z dużą aktywnością choroby.<sup>12</sup>

#### 1.1.8.7 Leki biologiczne

Dotychczas omówione leki to głównie niespecyficzne leki przeciwzapalne. Leki biologiczne wpływają tylko na te elementy kaskady zapalnej, które przebiegają nieprawidłowo u pacjentów z chorobą Crohna. Pozwala to na zwiększenie skuteczności, przy jednoczesnym ograniczeniu liczby działań niepożądanych. Zmienia się również podejście do leczenia choroby Crohna. Spowodowane jest to tym, że liczba chorych stale rośnie, obniża się wiek ujawnienia się pierwszych objawów, choroba ma coraz cięższy przebieg, a skuteczność dotychczasowego modelu terapeutycznego staje się niewystarczająca. Tak więc obowiązująca przez lata zasada leczenia **step-up** (preparaty 5-ASA, glikokortykosteroidy, w razie braku skuteczności leki immunosupresyjne, a dopiero jako leki ostatniego rzutu nowe leki biologiczne – inhibitory TNF- $\alpha$ ) powoli ustępuje pola nowemu modelowi leczenia typu **top-down** (rozpoczęcie terapii od anty-TNF- $\alpha$  z jednoczesnym podaniem AZA, zwłaszcza w przypadku lokalizacji zmian w jelicie grubym).<sup>25</sup>

Tabela 4. Model terapii step-up w zależności od postaci choroby i lokalizacji.<sup>3,7,11</sup>

	Lokalizacja		
	krętnicza	krętniczno-kątnicza	okreźnicza
<b>Postać łagodna</b>	5-ASA (4 g/d) pred/bud po	5-ASA (4 g/d) pred/bud po	5-ASA pr/sulf pred po/bud pr
<b>Postać umiarkowanie ciężka</b>	pred/bud po + AZA	pred/bud po + AZA	5-ASA pr pred po/bud pr + AZA
<b>Postać ciężka</b>	GKS po/iv+ATB+dieta AZA/ antyTNF $\alpha$	GKS po/iv+ATB+dieta AZA/ antyTNF $\alpha$	GKS po/iv+ATB+dieta antyTNF $\alpha$ /AZA
	<i>Uwaga: zawsze konsultacja chirurgiczna</i>		
<b>Postać okołodbytnicza, z tworzeniem przetok</b>	1. ATB, 2. AZA, 3. antyTNF $\alpha$ ,  <i>Uwaga: przy ostrych stanach ropnych konieczność drenażu</i>		
<b>Leczenie podtrzymujące</b>	1. zaprzestanie palenia, 2. 5-ASA, gdy p. krętnicza, remisja po op. chir., 3. AZA skuteczna, ale toksyczna, 4. MTX skuteczny, gdy remisja po MTX, 5. antyTNF $\alpha$ skuteczny, gdy remisja po antyTNF $\alpha$ .		

5-ASA – mesalazyna, sulf – sulfasalazyna, pred – prednizolon, bud – budesonid, GKS – glikokortykosteroidy, ATB – antybiotyki, AZA – azatiopryna

#### 1.1.8.7.1 Inhibitory TNF- $\alpha$

W chorobie Crohna stwierdza się nadekspresję TNF- $\alpha$ , który jest produkowany przez makrofagi błony śluzowej jelita, monocyty, mastocyty i aktywowane limfocyty T. TNF- $\alpha$  powoduje aktywację limfocytów, ekspresję prozapalnych cytokin, jak interleukina IL-1, IL-6 i IL-8, chemokina indukująca monocyty (MCP-1), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), cząsteczek adhezyjnych takich jak ICAM-1, VCAM-1. Wszystkie te czynniki zaangażowane są w rekrutację leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. TNF- $\alpha$  stymuluje również osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz stymuluje proliferację fibroblastów w błonie śluzowej jelit, co tłumaczy jej włóknienie w chorobie Crohna.<sup>30</sup>

Obecnie stosowane przeciwciała anty-TNF- $\alpha$ , które mają rejestrację EMA w terapii choroby Crohna to infliksymab i adalimumab.<sup>34</sup> Leki te mają wspólny mechanizm działania. Wiążą rozpuszczalny i związany z błonami TNF- $\alpha$ , blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75. Aktywacja tych receptorów inicjuje wewnątrzkomórkowy tor sygnałowy, prowadzący do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych lub apoptozy.<sup>31</sup> Dodatkowo, dzięki wiązaniu dopełniacza, infliksymab i adalimumab stymulują cytotoksyczność zależną od przeciwciał i indukują lizę komórek prezentujących na swej powierzchni TNF, w tym limfocytów T.<sup>32</sup> Ponadto, poprzez

blokade cząstek adhezyjnych ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 hamują migrację leukocytów do miejsca zapalenia.

Terapia anty-TNF- $\alpha$  ma na celu obniżenie poziomu aktywnego TNF- $\alpha$ , ale tylko do pewnego poziomu. Ponieważ TNF- $\alpha$  ma swój udział w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, jego stężenie nie może przekroczyć minimalnego poziomu, bezpiecznego dla pacjenta, poniżej którego dojdzie do poważnego upośledzenia mechanizmów obronnych. Dlatego szczególnie ważne jest, aby stężenie leku pomiędzy dawkami było stężeniem terapeutycznym, ale jednocześnie nie przekraczało maksymalnego tolerowanego stężenia, gwarantującego jeszcze immunokompetencję pacjenta.<sup>33</sup>

**Infliksymab** to chimeryczne (ludzko-mysie) monoklonalne przeciwciało IgG przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- $\alpha$ .

Infliksymab jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

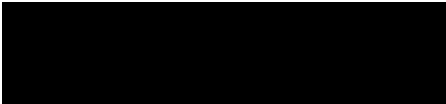
- leczenie umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).<sup>34</sup>

**Adalimumab** jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-TNF- $\alpha$ , uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab jest zarejestrowany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.<sup>39</sup>

### 1.1.9 Program terapeutyczny leczenia choroby Crohna

Do lipca 2012 leczenie choroby Crohna inhibitorami TNF- $\alpha$  realizowane jest w ramach programu terapeutycznego. Program, opisany w Załączniku nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku, obejmuje leczenie przeciwciałami monoklonalnymi: infliksymabem lub adalimumabem, a także



---

budezonidem chorych z powodu ciężkich i czynnych postaci choroby Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne, lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków.<sup>1</sup> Oceny stanu chorego i skuteczności leczenia w programie dokonuje się w oparciu o wskaźnik aktywności choroby Crohna (CDAI). Jest to 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 namacalnego guza w brzuchu, konieczność stosowania leków przeciwbiegunkowych, hematokryt, OB, poziom albumin. Dodatkowo uwzględnia występowanie innych dolegliwości jak bóle stawów lub zapalenie stawów, zapalenie tęczówki lub naczyńiówki, rumień guzowaty, pyoderma gangrenosum lub wrzodziejące zmiany błon śluzowych, szczelina odbytu, przetoka lub ropień, inne przetoki, gorączka przez ostatni tydzień. Są one określane w skali stopniowej sumarycznie od 0 do 600. Wskaźnik poniżej 150 świadczy o remisji, a ponad 450 o ciężkim nasileniu choroby.

Schematy podawania leków w ramach programu terapeutycznego:

- Leczenie choroby Crohna u dzieci do 18. roku życia.
  - Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 14 i 42 dniach od pierwszej infuzji.
  - Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w schemacie infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.
- Leczenie choroby Crohna u dorosłych.
  - Schemat leczenia infliksymabem.
    - Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 14 i 42 dniach od pierwszej infuzji.
    - W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.
    - Dopuszczalne są uzasadnione 1-2 dniowe odstępstwa od podanego schematu.
  - Schemat leczenia adalimumabem.
    - Adalimumab należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a następnie w dawce 40 mg po każdym kolejnych 14 dniach do 12 tygodnia włącznie.

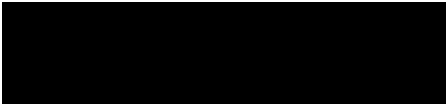
---

<sup>1</sup> W nazwie i opisie programu terapeutycznego posłużono się nazwą *choroba Leśniowskiego-Crohna*, jednak autorzy niniejszej analizy posługują się nazwą *choroba Crohna*, która jest zgodna z terminologią zawartą w klasyfikacji ICD-10.

- W leczeniu podtrzymującym adalimumabem należy go podawać w dawce 40 mg podskórnie co 2. tydzień.
- Dopuszczalne są uzasadnione 1-2 dniowe odstępstwa od podanego schematu.

Kryteria włączenia do programu:

- Leczenie ciężkiej postaci choroby Crohna u dzieci do 18. roku życia.
  - świadczeniobiorcy w wieku od 7 lat do momentu ukończenia 18. roku życia,
  - ciężka, aktywna postać choroby Crohna (wynik w skali PCDAI powyżej 51 pkt),
  - brak lub utrata odpowiedzi na dotychczas stosowane leczenie za wyjątkiem leczenia biologicznego,
  - wysokie stężenie markerów stanu zapalnego jak np. CRP, oraz wysoki OB,
  - kobiety w wieku rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.
- Leczenie podtrzymujące infliksymabem u dzieci do 18. roku życia
  - W 71. dniu leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.
  - Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 15 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.
- Leczenie ciężkiej postaci choroby Crohna u dorosłych:
  - wiek powyżej 18. roku życia,
  - stwierdzenie ciężkiej czynnej postaci choroby lub CDAI powyżej 300 punktów lub przetoki okołoodbytowe, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym,
  - utarta masy ciała (BMI poniżej 18 kg/m<sup>2</sup>),
  - wielokrotne, niekontrolowane oddawanie stolca w ciągu dnia,
  - obecność czynników prognostycznych przemawiających za ciężkim przebiegiem choroby takich jak: wczesne pojawienie się przetok, zapalenie naczyń, zapalenie naczyńwki oka, zajęcie stawów, wtórna skrobiawica, kacheksja, wysokie stężenie biochemicznych markerów stanu zapalnego takich jak białko C-reaktywne (CRP) oraz wysokie OB;
  - brak reakcji na dotychczasowe leczenie lub przeciwwskazania do dotychczasowego leczenia lub przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego,

- 
- 
- w przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.

Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu:

- nadwrażliwość na leki stosowane w programie,
- ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne,
- umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego,
- niestabilna choroba wieńcowa
- przewlekła niewydolność oddechowa
- przewlekła niewydolność nerek
- przewlekła niewydolność wątroby
- zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół,
- choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby,
- ciąża lub karmienie piersią
- rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu,
- powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).

Czas leczenia dzieci i dorosłych w programie wynosi:

- infliksymab
  - terapia indukująca 43 dni;
- adalimumab
  - terapia indukująca do 12. tygodnia włącznie;

Leczenie podtrzymujące adalimumabem lub infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą) jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki.



### 1.1.10 Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne postępowania w przypadku choroby Crohna:

- polskie wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit z 2007 roku,
- wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Gastroenterologii (British Society of Gastroenterology) z 2004 roku,
- wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) z 2009 roku,
- wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) z 2010 roku.

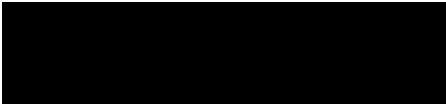
#### 1.1.10.1 Polskie wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit z 2007 roku

Polskie wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów – prednizonu 40-60 mg/dobę w przypadku średnio ciężkiego przebiegu choroby i dożylnego hydrokortyzonu 300 mg/dobę lub metyloprednizolonu 60 mg/dobę w przypadku ciężkiego przebiegu choroby. W przypadku steroidozależności zaleca się stosowanie budezonidu w dawce 9 mg/dobę.

W przypadku łżejszych rzutów choroby umiejscowionych w jelicie grubym zaleca się sulfasalazynę, natomiast kwas 5-aminosalicylowy jest zalecany w przypadku aktywnego zapalenia jelita krętego i czczego (w dawce 3-4 g/dobę).

W kwestii leczenia immunosupresyjnego, zaleca się analogi puryny (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę; 6-merkaptopuryna 1-1,5 mg/kg m.c./dobę) w przypadku występowania przetok, ciężkich zmian okołoodbytnicznych lub rozległego zajęcia jelita oraz metotreksat (w dawce 25 mg/tydzień) w przypadku steroidozależności lub odporności na inne leki.

Spośród terapii biologicznych zaleca się infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. i adalimumab w dawkach 160 mg i 80 mg podskórnym w odstępie 2-tygodniowym.



---

Antybiotyki nie są rutynowo stosowane w chorobie Crohna, jednak w przypadku wystąpienia zmian okołodbytowych zaleca się metronidazol w dawce 20 mg/kg m.c./dobę lub ewentualnie cyprofloksacynę.

Oprócz tego, zalecane jest stosowanie odpowiedniej diety i leczenie objawowe: przeciwbólowe (leki antycholinergiczne, paracetamol) i przeciwbiegunkowe (leki antycholinergiczne).<sup>35</sup>

#### **1.1.10.2 Wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Gastroenterologii (British Society of Gastroenterology) 2004**

W przypadku aktywnej choroby zaleca się następujące sposoby postępowania. W łagodnej postaci choroby zaleca się stosowanie mesalazyny w dawce 4 g/dobę. W postaci umiarkowanej do ciężkiej, w przypadku braku odpowiedzi na doustną mesalazynę zaleca się stosowanie doustnych glikokortykosteroidów (prednizolon 40 mg/dobę), które następnie należy stopniowo redukować. Budezonid, nieco mniej skuteczny lek z tej grupy, stosuje się w dawce 9 mg/dobę w przypadku choroby kątniczej. W ciężkiej postaci schorzenia zaleca się steroidy dożylnie – hydrokortyzon w dawce 400 mg/dobę lub metylprednizolon w dawce 60 mg/dobę. Sulfasalazynę w dawce 4 g/dobę stosuje się w przypadku aktywnej choroby jelita grubego, ale nie jest zalecana jako terapia inicjująca ze względu na efekty uboczne. U wybranych pacjentów można zastosować metronidazol w dawce 10-20 mg/kg m.c./dobę, jednak nie w terapii pierwszego rzutu. Azatioprynę w dawce 1,5-2,5 mg/kg m.c./dobę lub merkaptopurynę w dawce 0,75-1,5 mg/kg m.c./dobę stosuje się w terapii wspomagającej. Infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. jest skuteczny, ale należy go unikać u pacjentów z objawami niedrożności.

W przypadku choroby z obecnością przetok lub dotyczącej odbytu – zaleca się metronidazol w dawce 400 mg tds i/lub cyprofloksacynę 500 mg bd w leczeniu pierwszego rzutu. Możliwe jest również zastosowanie azatiopryny i merkaptopuryny, a u pacjentów opornych na leczenie – infliksymabu (3 infuzje po 5 mg/kg m.c.) razem z immunomodulacją i zabiegiem chirurgicznym.

W celu podtrzymania remisji nie zaleca się stosowania sulfasalazyny, ani mesalazyny, która daje umiarkowany efekt i jest nieskuteczna w dawce < 2 g/dobę. Również glikokortykosteroidy są w tym wskazaniu nieskuteczne, choć istnieją pacjenci ze steroidozależnością. Zaleca się stosowanie metotreksatu, infliksymabu oraz analogów puryn w leczeniu drugiej linii.

W przypadku przewlekłej, aktywnej i steroidozależnej choroby zaleca się stosowanie analogów puryn w terapii pierwszego rzutu. Inną możliwą terapią jest metotreksat oraz infliksymab w przypadku pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby



opornych na inne leczenie lub nietolerujących innych terapii, z przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego.<sup>36</sup>

### **1.1.10.3 Wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) 2009**

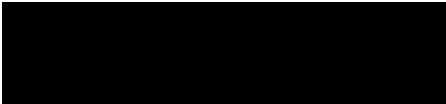
W przypadku łagodnej do umiarkowanej aktywnej postaci choroby: zaleca się doustną mesalaminę w dawce 3,2-4 g/dobę (u chorych z zajęciem jelit i/lub okrężnicy) lub sulfasalazynę 3-6 g/dobę (w przypadku choroby jelitowo-okrężniczej lub okrężnicowej). Zaleca się również budezonid lub inne kortykosteroidy. Metronidazol w dawce 10-20 mg/kg m.c./dobę jest zalecany przy braku odpowiedzi na sulfasalazynę. Budezonid pozajelitowy w dawce 9 mg/dobę stosuje się, gdy choroba jest zlokalizowana w jelicie krętym lub prawej części okrężnicy.

W postaci choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosuje się prednizon w dawce 40-60 mg/dobę do momentu ustąpienia objawów. Analogi puryny są skuteczne w utrzymaniu remisji uzyskanej dzięki steroidom. Pozajelitowy metotreksat w dawce 25 mg/tydzień jest skuteczny w przypadku steroidozależności lub oporności na steroidy. Infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol są skuteczne w przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi pomimo terapii kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi. Infliksymab w monoterapii lub infliksymab w połączeniu z azatiopryną jest skuteczniejszy w terapii pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego przebiegiem choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszymo rzutu mesalazyną lub i/lub glikokortykosteroidami. Inhibitory TNF-alfa stanowią alternatywę dla glikokortykosteroidów w przypadku nietolerancji tej drugiej grupy leków. Natalizumab zaleca się w przypadku nietolerancji innych terapii lub braku odpowiedzi na nie.

W przypadku ciężkiej/piorunującej choroby zaleca się pozajelitowe kortykosteroidy – ekwiwalent 40-60 mg prednizonu na dobę.

W przypadku choroby dotyczącej odbytu lub z przetokami zaleca się infliksymab (siła zalecenia A) oraz antybiotyki i immunosupresanty (siła zalecenia C).

W terapii podtrzymującej nie zaleca się sulfasalazyny ani mesalazyny, które w tym rodzaju terapii nie są skuteczne. Glikokortykosteroidy nie powinny być stosowane długoterminowo. Analogi puryny i metotreksat wykazują korzyści w terapii podtrzymującej po początkowym leczeniu kortykosteroidami. Azatiopryna może utrzymać remisję wywołaną infliksymabem u pacjentów nieleczonych steroidami. Infliksymab, adalimumab oraz certolizumab pegol są skuteczne w utrzymywaniu remisji choroby. Infliksymab lub infliksymab w połączeniu z azatiopryną są skuteczniejsze od azatiopryny u pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej w przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia mesalazyną i/lub glikokortykosteroidami. Natalizumab jest skuteczny w utrzymywaniu remisji. Metronidazol, mesalazynę, analogi



---

puryn lub infliksymab można zastosować w przypadku, gdy budezonid 6 mg/dobę lub glikokortykosteroidy okazały się nieskuteczne.<sup>37</sup>

#### **1.1.10.4 Wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2010**

W przypadku łagodnej, jelitowo-okrężniczej choroby preferowaną terapią jest budezonid w dawce 9 mg/dobę. Mesalazyna dostarcza umiarkowanych korzyści w tym wskazaniu. Nie rekomenduje się stosowania antybiotyków.

W umiarkowanej postaci jelitowo-okrężniczej choroby zaleca się budezonid w dawce 9 mg/dobę lub systemowe glikokortykosteroidy. Możliwe jest dodanie antybiotyków, jeśli przewiduje się komplikacje septyczne. Można zastosować analogi puryn lub metotreksat w połączeniu ze steroidami. Leki anty TNF należy traktować jako alternatywę dla pacjentów z obiektywnym dowodem aktywnej choroby, steroidozależnych, opornych na glikokortykosteroidy lub nietolerujących ich (wytyczne wskazują na wszystkie leki anty TNF jako porównywalnie skuteczne).

W przypadku ciężkiej jelitowo-okrężniczej choroby początkowo należy zastosować systemowe glikokortykosteroidy, a w przypadku ich niepowodzenia – leczenie anty TNF z immunomodulatorem lub bez w przypadku obiektywnego dowodu aktywnej choroby. U niektórych pacjentów z rzadko nawracającą chorobą można zastosować glikokortykosteroidy w połączeniu z immunomodulatorem.

W przypadku choroby okrężnicy można zastosować sulfasalazynę, jeśli choroba jest łagodnie aktywna. Inną terapią są systemowe glikokortykosteroidy, a przy ich niepowodzeniu – leki anty TNF z immunomodulatorem lub bez w przypadku obiektywnego dowodu aktywnej choroby. W przypadku pacjentów z rzadko nawracającą chorobą zastosowanie mają steroidy w połączeniu z immunomodulatorem.

Rozległą chorobę jelita cienkiego zaleca się leczyć systemowymi glikokortykosteroidami w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem. W przypadku niepowodzenia powyższej terapii zaleca się leki anty TNF z azatiopryną lub bez. U pacjentów ze złą prognozą zalecane jest wczesne wprowadzenie tiopuryn, metotreksatu i/lub anty TNF.

W przypadku choroby żołądka i przełyku zaleca się zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, jeśli zachodzi taka potrzeba, razem z systemowymi glikokortykosteroidami i tiopurynami lub metotreksatem. Leczenie anty TNF można zastosować w przypadku ciężkiej lub nawracającej choroby.

Chorobę oporną na steroidy zaleca się leczyć przy użyciu leków anty TNF w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem lub bez.

W przypadku steroidozależności wskazane jest zastosowanie tiopuryn lub metotreksatu z lekiem z grupy anty TNF lub bez.<sup>38</sup>

Tabela 5. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w chorobie Crohna.

	Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit	Wytyczne British Society of Gastroenterology	Wytyczne American College of Gastroenterology	Wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation
Glikokortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none"> <li>- doustny prednizon w umiarkowanej chorobie</li> <li>- dożylny hydrokortyzon lub metylprednizolon w ciężkiej chorobie</li> <li>- budezonid w przypadku steroidozależności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne glikokortykosteroidy w postaci ciężkiej do umiarkowanej przy braku odpow. na mesalazynę, stopniowo redukowane</li> <li>- budezonid w przyp. choroby kątnicznej</li> <li>- dożylny hydrokortyzon lub metylprednizolon w ciężkiej chorobie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- budezonid lub inne steroidy w łagodnej do umiarkowanej aktywnej chorobie</li> <li>- budezonid gdy łagodna-umiarkowana choroba w j. krętym lub prawej części okrężnicy</li> <li>- prednizon w umiarkowanej-ciężkiej chorobie – do ustąpienia objawów</li> <li>- prednizon pozajelitowy w ciężkiej/piorunującej chorobie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- budezonid w chorobie łagodnej, jelitowo-okrężniczej</li> <li>- budezonid lub systemowe glikokortykosteroidy w umiarkowanej jelitowo-okrężniczej chorobie</li> <li>- systemowe – w początkowym leczeniu ciężkiej jelitowo-okrężniczej choroby</li> <li>- w połączeniu z immunomodulatorem w ciężkiej jelitowo-okrężniczej chorobie i chorobie okrężnicy u niektórych pacj. z rzadko nawracającą chor.</li> <li>- w chorobie okrężnicy</li> <li>- w rozległej chorobie j. cienkiego w poł. z tiopurynami lub metotreksatem</li> </ul>
Aminosalicylany	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sulfasalazyna w przypadku lżejszych rzutów w j. grubym</li> <li>- kwas 5-aminosalicylowy – aktywne zapalenia j. krętego i czczego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kwas 5-aminosalicylowy w przypadku łagodnej aktywnej choroby</li> <li>- sulfasalazyna w aktywnej chorobie j. grubego (nie w 1. linii)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kwas 5-aminosalicylowy, sulfasalazyna w łagodnej do umiarkowanej aktywnej chorobie</li> <li>- kwas 5-aminosalicylowy – gdy steroidy nieskuteczne w terapii podtrzymującej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sulfasalazyna – w przyp. łagodnie aktywnej choroby okrężnicy</li> </ul>
Analogi puryny	<ul style="list-style-type: none"> <li>- azatiopryna, 6-merkaptopuryna w przypadku przetok, zmian okołodbyt. lub rozległego zajęcia jelit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- azatiopryna, 6-merkaptopuryna jako terapia wspomagająca</li> <li>- w chorobie odbytu lub z przetokami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczne w utrzymaniu remisji uzyskanej dzięki steroidom w umiarkowanej-ciężkiej chorobie</li> <li>- w ter. podtrzymującej po</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w umiarkowanej chorobie jelitowo-okrężniczej w poł. ze steroidami</li> <li>- u pacj. ze złą prognozą w rozległej chorobie j. cienkiego</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- w 2. linii w celu podtrzymania remisji</li> <li>- w 1. linii w przypadku przewlekłej, aktywnej i steroidozależnej choroby</li> </ul>	<p>początkowym leczeniu steroidami</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- azatiopryna może utrzymać remisję wywołaną infliksymabem u pacj. nieleczonych steroidami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku steroidozależności</li> </ul>
Metotreksat	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku steroidozależności, odporności na inne leki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w celu podtrzymania remisji</li> <li>- w przypadku przewlekłej, aktywnej i steroidozależnej choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w umiarkowanej-ciężkiej chorobie przy steroidozależności lub oporności na steroidy</li> <li>- w ter. podtrzymującej po początkowym leczeniu steroidami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w umiarkowanej chorobie jelitowo-okrężniczej w poł. ze steroidami</li> <li>- u pacj. ze złą prognozą w rozległej chorobie j. cienkiego</li> <li>- w przypadku steroidozależności</li> </ul>
Leki biologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infliksymab</li> <li>- adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infliksymab w przypadku aktywnej choroby (nie u pacjentów z niedrożnością)</li> <li>- infliksymab u opornych pacj. z przetokami lub chorobą odbytu – razem z immunomodulacją i operacją</li> <li>- infliksymab w celu podtrzymania remisji</li> <li>- infliksymab u pacj. z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą, aktywną, steroidozależną chorobą po wyczerpaniu innych opcji terapeut.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol – w umiarkowanej-ciężkiej postaci przy braku odpow. na steroidy lub immunosupresanty</li> <li>- infliksymab sam lub z azatiopryną w umiarkowanym-ciężkim rzucie przy braku odpow. na mesalaminę i/lub steroidy</li> <li>- alternatywa dla steroidów przy ich nietolerancji</li> <li>- infliksymab w chorobie odbytu lub z przetokami</li> <li>- w terapii podtrzymującej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w umiarkowanej chorobie jelitowo-okrężniczej jako alternatywa dla pacj. steroidozależnych, opornych na steroidy lub nietolerujących ich</li> <li>- w ciężkiej jelitowo-okrężniczej chorobie po niepowodzeniu steroidów</li> <li>- w chorobie okrężnicy po niepowodzeniu steroidów</li> <li>- w rozległej chorobie j. cienkiego po niepowodzeniu steroidów</li> <li>- w ciężkiej lub nawracającej chorobie żołądka i przetyku</li> <li>- w chorobie odpornej na steroidy</li> </ul>
Antybiotyki	<ul style="list-style-type: none"> <li>- niestosowane rutynowo</li> <li>- metronidazol, ciprofloxacyna – w przypadku zmian</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- metronidazol w aktywnej chorobie u wybranych pacjentów (nie w 1. rzucie)</li> <li>- metronidazol i/lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- metronidazol w aktywnej łagodnej-umiarkowanej chorobie przy braku odpow. na sulfasalazynę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- możliwe dodanie w umiarkowanej chorobie jelitowo-okrężniczej, jeśli przewiduje się komplikacje</li> </ul>

	<b>okołodbyt.</b>	<b>cyprofloxacyna w 1. linii przy przetokach lub chorobie odbytu</b>		<b>septyczne</b>
<b>Inne</b>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab w umiarkowanej-ciężkiej postaci po wyczerpaniu innych metod</li> <li>- natalizumab w terapii podtrzymującej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitory pompy protonowej w chorobie żołądka i przełyku</li> </ul>

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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]

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

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

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

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

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

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

[Redacted]  
[Redacted]



## 1.2 Interwencja

### 1.2.1 Opis interwencji

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Adalimumab
Nazwy handlowe leków refundowanych w Polsce	Humira
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	selektywne leki immunosupresyjne (L04AB04)
Data dopuszczenia do obrotu w UE	08.09.2003

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>39</sup>

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku: 8 września 2003.

Humira 40 mg to roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Substancja czynna: adalimumab (w postaci przezroczystego roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej)

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne; kod ATC: L04AB04.

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

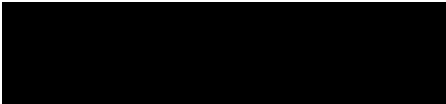
Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC<sub>50</sub> wynosi 0,1-0,2 nM).

#### Wskazania do stosowania

##### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.



---

Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

#### *Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Produktu Humira nie badano u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

#### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Wykazano, że produkt Humira zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

#### *Łuszczyca*

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane, lub go nie tolerują.

#### *Choroba Crohna*

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

#### *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

#### Właściwości farmakokinetyczne

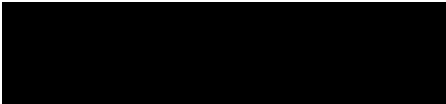
Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg m.c. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg m.c. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji ( $V_{ss}$ ) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Humira co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m<sup>2</sup> p.c. (do maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (102% CV – współczynnik zmienności), gdy produkt Humira stosowano w monoterapii i  $10,9 \pm 5,2$  µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z łuszczycą, średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

U pacjentów z chorobą Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml.



---

Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu (through) w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 8 µg/ml.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies – AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Humira u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### *Zakażenia*

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia.

Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed leczeniem produktem Humira, podczas leczenia i po nim. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie

grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

#### *Poważne zakażenia*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

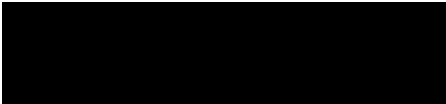
#### *Gruźlica*

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej (utajonej) gruźlicy. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad u pacjentów, którzy przebyli gruźlicę w przeszłości lub mogli być wcześniej narażeni na kontakt z chorymi z czynną gruźlicą lub stosowano wcześniej i (lub) stosuje się obecnie leczenie immunosupresyjne. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpocząć leczenia produktem Humira.

W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach



---

należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem.

W przypadku rozpoznania nieczynnej (utajonej) gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira, należy rozpocząć profilaktycznie odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Leczenie przeciwgruźlicze, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka gruźlicy i ujemnym wynikiem badania w kierunku utajonej gruźlicy.

Stosowanie leczenia przeciwgruźliczego należy również rozważyć u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia. U niektórych pacjentów uprzednio leczonych z powodu utajonej lub czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu Humira rozwinęła się czynna gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy) wskazujących na zakażenie gruźlicą w czasie leczenia produktem Humira lub po jego zakończeniu.

#### *Inne zakażenia oportunistyczne*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa ze współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira.

U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

#### *Reaktywacja zapalenia wątroby typu B*

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF, w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania

w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

#### *Zaburzenia neurologiczne*

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych centralnego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

#### *Reakcje alergiczne*

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Humira w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

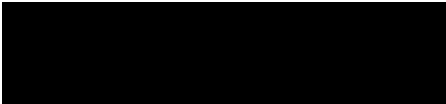
Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

#### *Działanie immunosupresyjne*

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

#### *Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka



---

u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia  $\leq$  18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie produktem Humira po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira i w jego trakcie.

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi



palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

#### *Reakcje hematologiczne*

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Humira należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

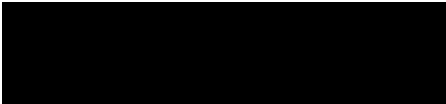
#### *Szczepienia*

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie do wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira.

Zaleca się, aby u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

#### *Zastoinowa niewydolność serca*



---

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

#### *Zjawiska autoimmunizacyjne*

Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira.

#### *Równoczesne podawanie antagonistów TNF i anakinry*

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

#### *Równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu*

Równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu do stosowania antagonistów TNF w monoterapii, bez zwiększenia korzyści klinicznych. Nie zaleca się stosowania produktu Humira w skojarzeniu z abataceptem.

#### *Operacje chirurgiczne*

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.

### *Niedrożność jelita cienkiego*

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych produktem Humira pacjentów powyżej 65. r.ż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65. r.ż. (1,4%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Humira podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Humira bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i anakinry.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i abataceptu.

### Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Humira, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Humira.

Doświadczenie związane ze wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

### 1.3 Komparatory

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.<sup>40</sup>

Konwencjonalna terapia choroby Crohna obejmuje brak leczenia, zastosowanie specjalnej diety, farmakoterapię przy użyciu aminosalicylanów, metotreksatu, kortykosteroidów (prednizolonu, budezonidu i hydrokortyzonu), azatiopryny lub interwencję chirurgiczną.

Zważywszy, że adalimumab jest zarejestrowany w leczeniu choroby Crohna w przypadku, gdy konwencjonalna terapia zawiodła, żadna z konwencjonalnych opcji terapeutycznych nie wydaje się stanowić komparatora dla adalimumabu.

Spośród dostępnych inhibitorów TNF-alfa, jedynie adalimumab i infliksymab posiadają rejestrację European Medicines Agency w leczeniu choroby Crohna (ubiegano się o rejestrację leku certolizumab pegol w leczeniu choroby Crohna, jednak uzyskano odmowną decyzję). Również w programie terapeutycznym leczenia choroby Crohna uwzględniono dwie substancje: adalimumab i infliksymab.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jedynym komparatorem dla analizowanej interwencji powinien być infliksymab.

#### 1.3.1 Infliksymab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	infliksymab
Nazwy handlowe leków refundowanych w Polsce	Remicade
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (L04AB02)
Data dopuszczenia do obrotu w UE	13.08.1999

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>41</sup>

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku: 13 sierpnia 1999.

Remicade 100 mg to proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji

Substancja czynna: infliksymab (proszek w postaci liofilizowanej białej peletki)

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ );  
kod ATC: L04AB02.

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

### Wskazania do stosowania

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)*

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

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs- diseasemodifying anti-rheumatic drugs), w tym metotreksatem.
- dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

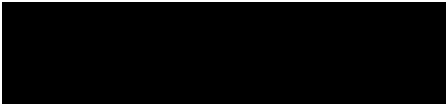
W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.

#### *Choroba Crohna u dorosłych*

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

#### *Choroba Crohna u dzieci*



---

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

Produkt leczniczy Remicade badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

#### *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*

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

#### *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

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

#### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca.

Produkt leczniczy Remicade należy podawać

- w skojarzeniu z metotreksatem
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie produktem leczniczym Remicade poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.

### *Łuszczycyca*

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA.

### Właściwości farmakokinetyczne

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg m.c. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C<sub>max</sub>) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (mediana V<sub>d</sub> od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmienionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.

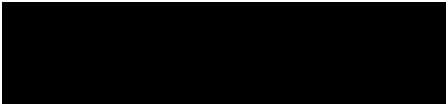
Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia C<sub>max</sub> wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy

krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS.

Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tygodniu w chorobie Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miałaby znaczenie kliniczne. U większości pacjentów z chorobą Crohna z przetokami można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

### *Dzieci i młodzież*

Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N = 60), chorobą Crohna (N = 112), młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (N = 117) i chorobą Kawasaki (N = 16) w ogólnym przedziale wiekowym od 2 miesięcy do 17 lat wykazała, że ekspozycja na infliksymab była uzależniona od masy ciała w sposób nieliniowy. Przy podaniu 5 mg/kg mc. produktu leczniczego Remicade co 8 tygodni przewidywana mediana ekspozycji na infliksymab w stanie stacjonarnym (pole pod krzywą zmian stężenia w czasie w stanie stacjonarnym, AUC<sub>ss</sub>) u dzieci i młodzieży



---

w wieku od 6 do 17 lat była o około 20% niższa niż przewidywana mediana ekspozycji na lek w stanie stacjonarnym u osób dorosłych. Przewidywana mediana wartości AUC<sub>ss</sub> u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat była o około 40% niższa niż u osób dorosłych, choć liczba pacjentów, których dane posłużyły do oszacowania tej wielkości, jest ograniczona.

#### Przeciwwskazania

Pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego.

Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi; adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec umiarkowanym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol.

Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia produktem leczniczym Remicade, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remicade.



W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Remicade. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

### *Zakażenia*

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

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

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  – ang. tumour necrosis factor alfa) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF $\alpha$  jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem.

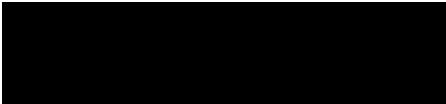
Należy zauważyć, że zahamowanie TNF $\alpha$  może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę.

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

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

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

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remicade, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli



---

u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remicade i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

### *Gruźlica*

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Remicade.

Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością.

W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remicade.

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

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade musi być podjęte profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

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

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

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy

kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remicade.

#### *Inwazyjne zakażenia grzybicze*

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiej infekcji grzybiczej, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remicade przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

#### *Choroba Crohna z przetokami*

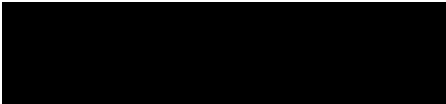
U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remicade do czasu wykluczenia obecności źródła możliwej infekcji w szczególności ropnia.

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

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remicade, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remicade oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne.



---

U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remicade i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AlAT jest  $\geq 5$  razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Remicade i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

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

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

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

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

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

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy kontynuować kontrolowanie czy u pacjentów występują objawy infekcji.

#### *Szczepienia*

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

### *Zjawiska autoimmunizacyjne*

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

### *Przypadki neurologiczne*

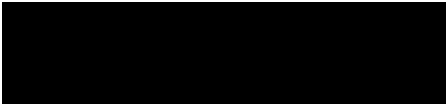
Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego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

### *Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne*

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

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie produktu leczniczego Remicade u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie.

Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając



---

kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku  $\leq 18$  lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki.

Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Wszystkie przypadki tej choroby w czasie leczenia produktem leczniczym Remicade wystąpiły u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i w większości dotyczyły młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z produktem leczniczym Remicade lub bezpośrednio przed przyjęciem Remicade. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z produktem leczniczym Remicade.

Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade.

Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych produktem leczniczym Remicade, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta musi być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

*Niewydolność serca*

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

#### *Reakcje hematologiczne*

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym produkt leczniczy Remicade, obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii.

Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladeść). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remicade.

#### *Inne*

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Remicade u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Remicade, muszą być bardzo uważnie monitorowani czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane sugerują, że infliksymab nie pogarsza i nie powoduje wystąpienia zwężenia jelita.

#### *Populacje szczególne*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

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

##### *Dzieci i młodzież*

##### *Zakażenia*

W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci w porównaniu do pacjentów dorosłych.



---

## Szczepienia

Zaleca się, aby dzieci przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Remicade otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku  $\leq 18$  lat), w tym Remicade, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Wszystkie przypadki tej choroby w czasie leczenia produktem leczniczym Remicade wystąpiły u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i w większości dotyczyły młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z produktem leczniczym Remicade lub bezpośrednio przed przyjęciem

produktu leczniczego Remicade. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z produktem leczniczym Remicade. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade.

### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

U pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna wykazano, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub innych immunomodulatorów i infliksymabu ogranicza tworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi i zwiększa jego stężenie w surowicy krwi.

Jednakże wyniki te nie są pewne z uwagi na ograniczenia zastosowanej metody oznaczania infliksymabu i przeciwciał przeciwko infliksymabowi w surowicy.

Kortykosteroidy nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę infliksymabu.

Nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remicade z anakinrą lub abataceptem.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Remicade.



## Dawkowanie

### Dorośli (w wieku $\geq 18$ lat)

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej

dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub

- Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie

(patrz poniżej „Ponowne podanie”)

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

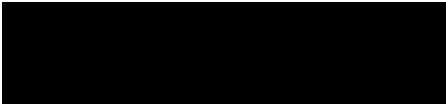
Postać czynna choroby Crohna z przetokami

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek nie należy kontynuować leczenia infliksymabem.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub
  - Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni
- „Ponowne podanie”

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc.,



---

ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.

Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, produkt leczniczy Remicade można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one gdy przerwa w stosowaniu produktu leczniczego Remicade była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania produktu leczniczego Remicade po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

#### *Dzieci i młodzież*

Choroba Crohna (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.

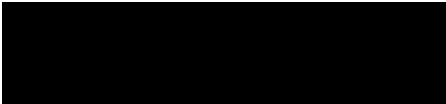
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci z chorobą Crohna w wieku poniżej 6 lat.

## **1.4 Oceniane punkty końcowe**

Terapia adalimumabem pacjentów z chorobą Crohna, może mieć wpływ na takie punkty końcowe, jak:

- odsetek pacjentów w remisji, zdefiniowany jako:
  - remisja – CDAI < 150 po 4 tygodniach;
  - remisja – CDAI < 150 w 24.-26. tygodniu obserwacji;
  - remisja – CDAI < 150 w 52.-56. tygodniu obserwacji (skala CDAI – patrz Aneks 10);

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowany jako:
  - odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów;
  - odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów;
  - odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji;
  - odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 52.-56. tygodniu obserwacji;
  - odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji;
  - odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 52.-56. tygodniu obserwacji;
  - średnia zmiana wyniku CDAI;
  - średnia zmiana wyniku CDAI w 24.-26. tygodniu obserwacji;
  - średnia zmiana wyniku CDAI w 52.-56. tygodniu obserwacji (skala CDAI – patrz Aneks 10);
- wygojenie przetok (częściowe lub całkowite), zdefiniowane jako:
  - całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu badania;
  - częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu badania;
  - całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu badania;
  - całkowite wygojenie przetok w 56. tygodniu badania;
  - średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji;
- bezpieczeństwo leczenia, zdefiniowane jako:
  - odsetek pacjentów hospitalizowanych (ogółem oraz w związku z chorobą Crohna);
  - działania niepożądane ogółem;
  - działania niepożądane prowadzące do przerwania badania;
  - poważne działania niepożądane;
  - poważne infekcyjne działania niepożądane;
  - działania niepożądane w miejscu iniekcji;
  - zaostrzenie choroby Crohna;
- jakość życia, zdefiniowana jako:
  - średni końcowy wynik IBDQ;
  - średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 52.-56.;
  - średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu obserwacji;
  - średnia zmiana w porównaniu ze stanem początkowym w 24.-26. tygodniu obserwacji;
  - średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji;
  - odsetek pacjentów z  $\geq 16$  pkt. poprawą wyniku IBDQ (skala IBDQ – patrz Aneks 11);

- 
- 
- średnia zmiana w jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (komponenta mentalna; patrz Aneks 12).

## 2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (Humira®), rekombinowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego anti-TNF- $\alpha$  w terapii choroby Crohna w porównaniu z alternatywnym sposobem farmakoterapii.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab (Humira)</li> </ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infliksymab</li> <li>Placebo</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>[Redacted]</li> </ul>



### 3.1.2 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 językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji.

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

- Badana populacja:
  - pacjenci z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.
- Badana interwencja:
  - adalimumab.
- Komparator:
  - infliksymab;
  - placebo.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność leczenia oceniana jako:
    - odsetek pacjentów w remisji,
    - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie,
    - odsetek pacjentów z wygojeniem przetok (częściowym lub całkowitym),
    - poprawa jakości życia;
  - bezpieczeństwo leczenia.
- Metodyka badania:
  - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją.

Do przeglądu włączano prace bezpośrednio porównujące adalimumab z innym schematem farmakologicznej terapii choroby Leśniowskiego-Crohna lub z placebo.

---

### 3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Badana populacja:
  - pacjenci z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna o łagodnym nasileniu;
  - dzieci.
- Metodyka badania:
  - badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane.

### 3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ██████ do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2007), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ██████ 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).

### 3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad.<sup>42</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy ██████. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.





---

## 4 Wyniki

### 4.1 Liczba dostępnych badań

W toku przeszukiwania baz danych [REDACTED] tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie [REDACTED] pełnych tekstów badań zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac, do opracowania włączono: [REDACTED] prac opisujących [REDACTED] randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ([REDACTED])

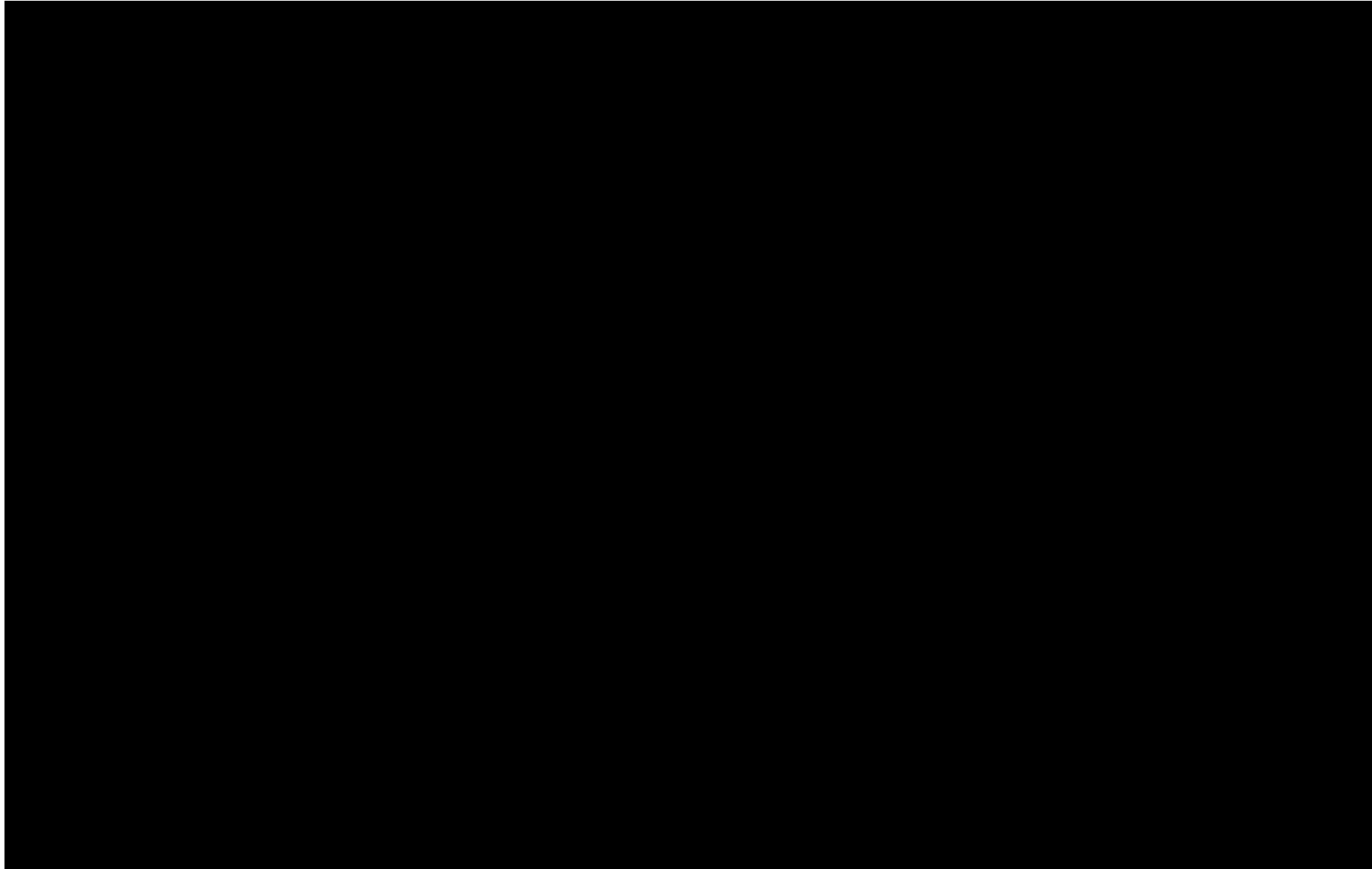
Dodatkowo w toku przeszukiwania książek abstraktów z konferencji American College of Gastroenterology (ACG) Annual Scientific Meeting oraz European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) zidentyfikowano [REDACTED] abstraktów opisujących wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov, przedstawiono w aneksie 7.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

W toku przeszukiwania baz danych pod kątem opracowań wtórnych zidentyfikowano [REDACTED] opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa [REDACTED]

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami [REDACTED] w zakresie selekcji prac.



---

## 4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

### 4.2.1 Adalimumab

W toku przeszukiwań zidentyfikowano 7 badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii adalimumabem wśród pacjentów z chorobą Crohna. Badanie Watanabe 2012 było badaniem dwuetapowym, dotyczyło zarówno indukcji remisji, jak i podtrzymania remisji i zostało opisane w jednej publikacji. Badania CLASSIC I, GAIN i Watanabe 2012 dotyczyły indukcji remisji i były badaniami o krótkim okresie trwania. Badania CHARM, CLASSIC II, Watanabe 2012 (potrzymanie remisji) i EXTEND dotyczyły długoterminowego leczenia podtrzymującego. Pacjenci włączani do badania byli selekcyonowani na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania szczegółowo opisano w aneksie 4. Wszystkie badania objęły populację pacjentów z chorobą Crohna o co najmniej umiarkowanym przebiegu, z przetokami lub bez. Do badań CLASSIC I, CLASSIC II zakwalifikowano pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$ . Badanie GAIN dotyczyło pacjentów po nieskutecznym leczeniu infliksymabem. Do badań CHARM, Watanabe 2012 (indukcja i podtrzymanie) i EXTEND włączono pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$ .

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 4.2.2 Infliksymab

W toku przeszukiwań zidentyfikowano 4 badania opisujące skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu wśród pacjentów z chorobą Crohna. Wśród nich, dwa badania dotyczyły indukcji leczenia (badanie Targan 1997 i Present 1999) i były badaniami o krótkim okresie trwania. Dwa pozostałe badania dotyczyły długoterminowego leczenia podtrzymującego (badania ACCENT I i ACCENT II). Pacjenci włączani do badania byli selekcyonowani na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania szczegółowo opisano w aneksie 4. Wszystkie badania objęły populację pacjentów z chorobą Crohna o co najmniej umiarkowanym przebiegu, jednak badania Targan 1997 i ACCENT I dotyczyły pacjentów w większości lub całkowicie bez przetok, natomiast badania Present 1999 i ACCENT II dotyczyły wyłącznie populacji pacjentów z przetokami. W aneksie 5 szczegółowo przedstawiono porównanie wyjściowych parametrów demograficznych i klinicznych. Wszystkie włączone do przeglądu badania były badaniami randomizowanym, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. We

wszystkich badaniach opisano metodę randomizacji. badania były dobrej i bardzo dobrej jakości. Badani ACCENT I i ACCENT II oceniono na 5 punktów. Badania Present 1999 i Targan 1997 na 4 punkty w skali Jadad. W obu tych badaniach odjęto po jednym punkcie za brak szczegółowych informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

## 4.3 Badania wtórne

### 4.3.1 Ford 2011

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w leczeniu chorób zapalnych jelit (choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### Wyniki

[Redacted text block]

#### Wnioski

Adalimumab i infliksymab skuteczniej niż placebo indukują i utrzymują remisję choroby Crohna.

### 4.3.2 Dretzke 2011

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa, a także efektywności kosztów zastosowania adalimumabu i infliksymabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Crohna, w populacji dzieci i osób dorosłych, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub było nietolerowane. Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uzyskano z przeglądu systematycznego, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, a także na stronach Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) i FDA.

Poszukiwano randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących infliksymab lub adalimumab ze standardową terapią (placebo), adalimumab z infliksymabem, lub randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w których porównywano różne schematy dawkowania adalimumabu lub infliksymabu wśród dorosłych i dzieci z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Przegląd systematyczny objął także analizy dotyczące kosztów i efektywności kosztów.

Do przeglądu dotyczącego efektywności klinicznej włączono 11 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Badania dotyczyły skuteczności adalimumabu i infliksymabu zarówno w indukcji, jak i w utrzymaniu remisji u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna, zidentyfikowano również badania oceniające zastosowanie infliksymabu wśród dzieci, a także wśród dorosłych z chorobą Crohna z przetokami. 9 badań dotyczyło porównania adalimumabu lub infliksymabu z placebo. W pozostałych dwóch badaniach porównywano różne schematy dawkowania infliksymabu u dzieci z chorobą Crohna. Wszystkie próby były badaniami wielośrodkowymi, prowadzonymi głównie z Ameryce Północnej i Europie. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących adalimumab i infliksymab.

Punkty końcowe najczęściej stosowane w ocenie skuteczności opierały się na skali CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*).

Tabela 6. RCT włączone do przeglądu Dretzke 2011.

	Lek	Populacja		
		Dorośli pacjenci bez przetok lub w większości bez przetok	Dorośli pacjenci z przetokami	Dzieci
Faza indukcji	Infliksymab	◦ Targan 1997	◦ Present 1999	◦ Baldassano 2003
	Adalimumab	◦ CLASSIC I ◦ GAIN	-	-
Faza utrzymania	Infliksymab	◦ Rutgeerts 1999 ◦ ACCENT I	◦ ACCENT II	◦ REACH
	Adalimumab	◦ CLASSIC II ◦ CHARM	-	-

## Wyniki

Autorzy raportu Dretzke 2011 przeprowadzili analizę skuteczności z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

- badania w indukcyjnej fazie leczenia, w populacji osób dorosłych z chorobą Crohna z przetokami lub bez/przeważnie bez przetok;
- badania w podtrzymującej fazie leczenia, w populacji osób dorosłych z chorobą Crohna z przetokami lub bez/przeważnie bez przetok;
- badania wyłącznie w populacji chorych z przetokami;
- badania w populacji dzieci.

Do przeglądu nie włączono badań opisujących populację jedynie z ciężką postacią choroby Crohna.

### *Indukcja leczenia*

Badania w fazie indukcyjnej obejmowały populację dorosłych pacjentów z chorobą Crohna bez przetok lub przeważającej części bez przetok. W jednym spośród trzech włączonych badań porównywano infliksymab z placebo (Targan 1997), w dwóch kolejnych adalimumab z placebo (CLASSIC I, GAIN).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy skuteczności infliksymabu i adalimumabu w porównaniu z placebo, dotyczące zarejestrowanych dawek leków stosowanych w terapii inicjującej:

- adalimumab: pierwsza dawka – 160 mg/kg m.c., kolejna (tydzień 2.) – 80 mg/kg m.c., a następnie 40 mg/kg m.c. (podawane co 2. tydzień do 12. tygodnia leczenia);
- infliksymab: pierwsza dawka wynosi 5 mg/kg m.c., dwie kolejne dawki (tydzień 2. i 6.) – 5 mg/kg m.c.

W ocenie skuteczności zastosowano dwie skale: CDAI (patrz: Aneks 10) oraz IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; patrz Aneks 11).

Tabela 7. Ocena skuteczności adalimumabu i infliksymabu w porównaniu z placebo w indukcyjnej fazie leczenia.

Badanie	Interwencja	Miara efektu	Wynik	p
<b>Adalimumab</b>				
<b>Infliksymab</b>				
<b>Porównanie</b>				
<b>Wnioski</b>				

\* CI oraz p obliczone przez autorów niniejszego opracowania.

We wszystkich analizowanych punktach końcowych, zarówno adalimumab, jak i infliksymab wykazywał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu do placebo.

Autorzy przeglądu zidentyfikowali następujące różnice w charakterystyce populacji oraz metodyce badań, uniemożliwiające bezpośrednie porównanie leków:

- populacja w badaniu Targan 1997, w przeciwieństwie do badania GAIN, obejmowała pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii anty-TNF;
- heterogeniczność grup placebo – w badaniu Targan 1997 w grupie placebo wskaźniki remisji oraz CDAI 70 były niskie, w porównaniu z grupami placebo



w badaniach adalimumabu, wskazując tym samym na prawdopodobne różnice między grupami kontrolnymi.

Badania o krótkim okresie trwania wykazały, że większość pacjentów z chorobą Crohna osiąga korzyści z dwóch podań adalimumabu (80 mg i 40 mg lub 160 mg i 80 mg) w odstępie dwóch tygodni lub pojedynczych dawek infliksymabu (5 lub 10 mg/kg).

### *Kontynuacja leczenia*

Badania w fazie podtrzymującej obejmowały populację dorosłych pacjentów z chorobą Crohna bez przetok lub przeważającej części bez przetok. W dwóch spośród czterech włączonych badań porównywano infliksymab z placebo (Rutgeerts 1999, ACCENT I), w dwóch kolejnych – adalimumab z placebo (CLASSIC II, CHARM). We wszystkich badaniach pacjenci otrzymywali krótko okresową terapię indukcyjną anty-TNF, a następnie przechodzili do fazy długo okresowego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem anty-TNF lub placebo.

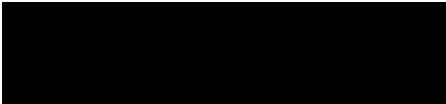
W ocenie skuteczności zastosowano dwie skale: CDAI oraz IBDQ. Zarówno adalimumab, jak i infliksymab istotnie częściej niż placebo prowadziły do wystąpienia remisji oraz odpowiedzi na leczenie CDAI 70. Leczenie infliksymabem w fazie podtrzymującej wiązało się również ze znamiennej poprawą wyrażoną obniżeniem wyniku w skali CDAI oraz poprawą jakości życia (w zakresie składowej fizycznej).

Autorzy analizy Dretzke 2011 nie przeprowadzili porównania pośredniego ze względu na liczne i trudne do oszacowania różnice pomiędzy grupami placebo, różnice w stosowaniu leków w trakcie fazy inicjującej oraz różne definicje pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne.

### Chorzy z przetokami

Wg Dretzke 2011 nie odnaleziono badań z adalimumabem, w których obecność przetok była kryterium włączenia. Oceniana populacja została wyodrębniona jako podgrupa pacjentów w badaniach GAIN i CHARM. W pierwszym z powyższych wykazano porównywalną częstość wystąpienia poprawy w zakresie rozwoju przetok między pacjentami stosującymi adalimumab i otrzymującymi placebo. Z kolei wg badania CHARM remisję (zamknięcie wszystkich przetok drożnych na początku badania) częściej obserwowano wśród chorych leczonych adalimumabem (33%) niż w grupie kontrolnej (13%) po 56 tygodniach leczenia.

W populacji pacjentów z chorobą Crohna ze współistniejącymi przetokami skuteczność infliksymabu oceniano na podstawie dwóch badań: Present 1999 oraz ACCENT II. Pierwsze z badań prowadzono w indukcyjnej fazie leczenia, drugie – w fazie podtrzymującej. W obu próbach porównywano leczenie infliksymabu z placebo.



---

W ocenie skuteczności zastosowano trzy skale: CDAI, IBDQ oraz PDAI (*Perianal Disease Activity Index*). W populacji pacjentów z przetokami terapia infliksymabem wiązała się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z placebo. Ponadto zarejestrowano istotną statystycznie poprawę stanu chorego oraz jakości życia, mierzonych w skalach CDAI oraz IBDQ.

#### Chorzy ≤ 18. roku życia

Trzy badania, Baldassano 2003, REACH oraz Ruemmele 2009, przeprowadzono w populacji dzieci z chorobą Crohna. W żadnym z badań nie stosowano kontroli placebo. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności adalimumabu w tej populacji chorych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono z zastosowaniem dwóch skal: PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) oraz HBI (*Harvey-Bradshaw Index*). Jakość życia pacjentów oceniono przy pomocy kwestionariusza IMPACT III. Dla każdej z grup przedstawiono wyniki jednostkowe w postaci odsetka osób lub średniej zmiany.

#### Bezpieczeństwo

Zakres analizy bezpieczeństwa przedstawiony w raporcie Dretzke 2011 obejmował wyniki ze wszystkich badań, niezależnie od zgodności z danymi rejestracyjnymi. Osobno przedstawiono wyniki z fazy indukcyjnej (CHARM) oraz fazy *open-label* (CLASSIC II), w których wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie aktywne (anty-TNF).

Różnice między leczeniem aktywnym a placebo były nieznaczące. Jedyne przypadki gruźlicy oraz zespołu rzekomotocznioowego wystąpiły częściej w grupach leczonych anty-TNF. Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania nieznacznie częściej występowały w populacji otrzymujących placebo, natomiast zdarzenia związane z podaniem leku – w grupach leczonych aktywnie.

#### Ograniczenia

Wśród ograniczeń dotyczących analizy klinicznej, autorzy wymieniają sposób zaprojektowania badań i brak przejrzystości, co może powodować różną interpretację wyników. Żadne z badań nie dotyczyło zastosowania leków zgodnie ze wskazaniem, czyli wyłącznie wśród pacjentów z ciężką postacią choroby (w momencie powstawania przeglądu, infliksymab był wskazany jedynie w ciężkiej postaci choroby Crohna). W przeglądzie przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z CDAI ≥300, jeśli były one dostępne, jednak żadne z włączonych badań nie było zaprojektowane pod kątem tej grupy. Ponadto, z dostępnej literatury nie wynika jasno jaki wynik na skali CDAI oznacza ciężką postać choroby Crohna.

Zidentyfikowane w przeglądzie badania, w których oceniano indukcję remisji dotyczyły populacji z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna lub wynikiem pomiędzy 220 i 400 lub 450 na skali CDAI. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (w momencie powstawania przeglądu), jak i aktualnymi wytycznymi NICE, zarówno infliksymab, jak i

adalimumab są zalecane wyłącznie w ciężkiej postaci choroby Crohna. Żadne z włączonych do przeglądu badań nie pokrywało się z populacją wymienioną w ChPL lub w wytycznych NICE.

Ponadto, nie było możliwości bezpośredniego porównania adalimumabu i infliksymabu ze względu na brak badań typu *head-to-head*.

Autorzy raportu Dretzke 2011 wskazują na ograniczenia analizy wynikające w większości przypadków z metodyki badań włączonych oraz charakterystyki populacji. Zidentyfikowane ograniczenia i rozbieżności między badaniami uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy wyników badań oceniających tę samą interwencję, jak również przeprowadzenia analizy pośredniej.

W badaniach przeprowadzonych w indukcyjnej fazie leczenia zwrócono uwagę na relatywnie wysoką częstość poprawy odnotowaną w grupach placebo. Przyczyny takiego wyniku można tłumaczyć włączeniem pacjentów, u których choroba była w fazie nawrotowej. Różnice między grupami placebo znacznie utrudniają porównanie między badaniami, a tym samym właściwe wnioskowanie na ich podstawie. Dowodzą również, że wskaźniki poprawy oparte na ocenie w skali CDAI nie zawsze są idealnymi czynnikami prognostycznymi.

Głównym ograniczeniem badań w podtrzymującej fazie leczenia, wg Dretzke i wsp., jest sposób ich przeprowadzenia. Stanowią one rodzaj badań adaptacyjnych, tzn. takich, które mogą zmieniać swój przebieg w miarę wpływania nowych danych. Istotnym ograniczeniem badań w populacji dzieci chorych na CD był fakt, że wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego wnioskowania na temat efektywności leku. Brak grup kontrolnych z placebo wyklucza określenie spontanicznej odpowiedzi na leczenie.

### Wnioski

Biorąc pod uwagę wszystkie zidentyfikowane ograniczenia, autorzy raportu NICE nie przeprowadzili pośredniej analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu. Dokonano jakościowego porównania wyników z poszczególnych badań włączonych do przeglądu.

#### **4.3.3 Huang 2011**

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w indukcji odpowiedzi i utrzymaniu remisji wśród pacjentów z chorobą Crohna.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uzyskano z przeglądu systematycznego, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach MEDLINE (okres objęty przeszukiwaniem 1966 – czerwiec 2010), EMBASE (1980 – czerwiec 2010),

PUBMED (maj 2010). Ponadto, przeszukiwano rejestr *the Cochrane Controlled Trials Register* (pierwszy kwartał 2010 roku). Do przeglądu włączono jedynie randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

### Wyniki

Zidentyfikowano 4 badania spełniające kryteria włączenia (GAIN i CLASSIC I), w których oceniano skuteczność adalimumabu w indukcji remisji i dwa badania opisujące zastosowanie adalimumabu w utrzymaniu remisji (CHARM i CLASSIC II). Łącznie badania objęły populację 1402 pacjentów.

#### *Faza indukcji remisji – badania z krótkim czasem obserwacji*

W badaniach o krótkim okresie trwania, odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako redukcję w skali CDAI o 100 punktów, natomiast remisję jako wynik w skali CDAI  $\leq$  150 punktów. Metaanaliza dwóch badań wykazała, że odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie i uzyskujących remisję był istotnie wyższy wśród przyjmujących adalimumab w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo – patrz tabela 8.

Tabela 8. Odpowiedź na leczenie i uzyskanie remisji – badania z krótkim czasem obserwacji – metaanaliza.

Badanie	Tydzień	ADA	Placebo	OR (95% CI)
<b>Odpowiedź na leczenie</b>				
GAIN	4	61/159	41/166	1,90 (1,18; 3,05)
CLASSIC I	4	91/225	19/74	1,97 (1,09; 3,53)
Metaanaliza				1,93 (1,33; 2,79)
<b>Remisja</b>				
GAIN	4	34/159	12/166	2,51 (1,17; 5,35)
CLASSIC I	4	58/225	9/74	3,49 (1,73; 7,02)
Metaanaliza				2,98 (1,78; 4,99)

#### *Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji*

Analiza długoterminowych badań dotyczących adalimumabu została oparta na dwóch wysokiej jakości badaniach – CLASSIC II i CHARM. Metaanaliza dwóch badań wykazała, że odsetek pacjentów utrzymujących remisję w 56. tygodniu był istotnie wyższy wśród przyjmujących adalimumab w porównaniu do tych z grupy placebo – patrz tabela 9.

Tabela 9. Podtrzymanie remisji – badania z długim czasie obserwacji – metaanaliza.

Badanie	Tydzień	ADA	Placebo	OR (95% CI)
<b>Remisja</b>				
<b>CHARM</b>	56	127/329	20/170	4,72 (2,81; 7,90)
<b>CLASSIC II</b>	56	30/37	8/18	5,36 (1,55; 18,54)
<b>Metaanaliza</b>				4,79 (2,96; 7,73)

### Skuteczność wśród pacjentów leczonych wcześniej infliksymabem

W przeglądzie przedstawiono wyniki dotyczące populacji pacjentów po wcześniejszej nieskutecznej terapii infliksymabem lub nietolerujących tego leku. Opisano badanie GAIN, w którym cała populacja badana przyjmowała wcześniej infliksymab lub nie tolerowała tego leku i subpopulację badania CHARM, leczoną wcześniej inhibitorami TNF.

W badaniu GAIN, 325 pacjentów otrzymywało 160 mg adalimumabu lub placebo w tygodniu 0 i 2. Remisję w 4. tygodniu uzyskało 21% pacjentów z grupy przyjmujących adalimumab i 7% z przyjmujących placebo ( $p < 0,01$ ). Analiza wyników badania CHARM wykazała, że odsetek remisji w 26. i 56. tygodniu wśród pacjentów przyjmujących adalimumab był niższy wśród tych leczonych wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$  w porównaniu do populacji nieprzyjmującej wcześniej inhibitorów TNF- $\alpha$ .

### Skuteczność wśród pacjentów z przetokami

Autorzy przeglądu omówili wyniki badań dotyczące pacjentów z przetokami. Stosowanie adalimumabu nie wiąże się z istotnymi korzyściami związanymi z zamknięciem się przetok lub ich wyleczeniem, jednak w badaniu CHARM liczba sączących się przetok u pacjentów przyjmujących adalimumab uległa znacznemu zmniejszeniu w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Sugeruje to, że adalimumab może mieć istotny wpływ na przetoki.

### Bezpieczeństwo

Przeprowadzono analizę bezpieczeństwa, która objęła 4 badania. Główne działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 10. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania infekcji i reakcji w miejscu iniekcji pomiędzy grupą przyjmujących adalimumab a grupą placebo. Poważne działania niepożądane występowały istotnie rzadziej podczas terapii adalimumabem.



Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uzyskano z przeglądu systematycznego, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach MEDLINE i EMBASE. Poszukiwano także doniesień konferencyjnych. Poszukiwano randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych a także otwartych badań kohortowych.

Do przeglądu włączono 15 badań, w tym 2 RCT i 13 badań kohortowych, obejmujących łącznie populację 1810 pacjentów z chorobą Crohna. Większość badań dotyczyła pacjentów, którzy utracili odpowiedź na infliksymab lub go nie tolerowali, aczkolwiek zidentyfikowano 5 badań kohortowych dotyczących pacjentów opornych na infliksymab.

#### Badania z krótkim okresem obserwacji

Do przeglądu włączono 9 badań z krótkim okresem obserwacji. Odsetek pacjentów z remisją wyniósł od 12% do 67%, podczas gdy odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wyniósł od 41% do 83%. W randomizowanym badaniu klinicznym GAIN, odsetek pacjentów z remisją wyniósł 21% w grupie chorych przyjmujących adalimumab i był istotnie wyższy od odsetka w grupie placebo (7%).

#### Badania z długim okresem obserwacji

6-miesięczna remisja wyniosła od 31% do 82%. Remisja w 1. roku badania wyniosła od 19% do 68%.

#### Bezpieczeństwo

Częstość działań niepożądanych wahała się od 30% do 71%. Łącznie zanotowano 4 zgony.

#### Wnioski

Według autorów przeglądu, obecnie dostępne badania sugerują, że adalimumab jest skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna, którzy przerwali terapię infliksymabem.

### **4.3.5 Behm 2009**

Celem przeglądu była ocena skuteczności inhibitorów TNF- $\alpha$  w utrzymaniu remisji wśród pacjentów z chorobą Crohna.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach MEDLINE, EMBASE i the Cochrane Central Register of Controlled Trials, przeszukiwano także rejestr IBD/FBD Review Group Specialized Trials Register. Poszukiwano randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z chorobą Crohna, z odpowiedzią lub remisją wywołaną inhibitorami TNF- $\alpha$ , a także pacjentów z chorobą

Crohna w remisji niemogących odstawić steroidów, randomizowanych następnie do terapii TNF- $\alpha$  lub placebo.

Do przeglądu włączono 9 badań, z czego 3 badania dotyczyły infliksymabu, 2 adalimumabu, 3 CDP571 i jedno certolizumabu.

#### Infliksymab vs placebo

Analiza wyników 3 badań włączonych do przeglądu systematycznego wykazała, że terapia infliksymabem jest skuteczna w zakresie utrzymania remisji RR=2,50 (95%CI: 1,64; 3,80), utrzymania odpowiedzi klinicznej RR=1,66 (95%CI: 1,00; 2,76), ograniczenia steroidów RR=3,13 (95%CI: 1,25; 7,81), a także w zakresie podtrzymania leczenia przetok RR=1,87 (95%CI: 1,15; 3,04). Wyniki badań dotyczące infliksymabu przedstawiono w tabeli 11. Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy dawką 5 a 10 mg/kg m.c.

Tabela 11. Infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab (n/N)	Placebo (n/N)	RR (95%CI)
<b>Utrzymanie remisji</b>			
ACCENT I	75/225	15/110	2,44 (1,47; 4,05)
Rutgeerts 1999	18/34	7/35	2,65 (1,27; 5,52)
Metaanaliza (fixed effect)			2,50 (1,64; 3,80)
<b>Odpowiedź na leczenie</b>			
ACCENT I	98/225	17/110	2,82 (1,78; 4,47)
Rutgeerts 1999	21/34	13/35	1,66 (1,00; 2,76)
Metaanaliza (random effect)			2,19 (1,27; 3,75)
<b>Ograniczenie steroidów</b>			
ACCENT I	32/225	5/110	3,13 (1,25; 7,81)
<b>Wyleczenie przetok</b>			
ACCENT II	33/91	19/98	1,87 (1,15; 3,04)

#### Adalimumab vs placebo

Analiza wyników dwóch badań dotyczących adalimumabu wykazała, że terapia adalimumabem jest skuteczna w zakresie utrzymania remisji i odpowiedzi na leczenie. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, autorzy przeglądu nie metaanalizowali wyników badań CHARM i CLASSIC II. Wyniki przedstawiono w Tabeli 12.



Tabela 12. Adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab (n/N)	Placebo (n/N)	RR (95%CI)
<b>Utrzymanie remisji</b>			
CHARM	127/329	20/170	3,28 (2,13; 5,06)
CLASSIC II	30/37	8/18	1,82 (1,06; 3,13)
<b>Odpowiedź na leczenie</b>			
CHARM	146/329	28/170	2,69 (1,88; 3,86)
<b>Ograniczenie steroidów</b>			
CHARM	34/132	4/66	4,25 (1,57; 11,47)
CLASSIC II	11/14	4/7	1,38 (0,68; 2,76)

### Bezpieczeństwo

Według autorów przeglądu, częstość działań niepożądanych dla infliksymabu, adalimumabu i certolizumabu jest porównywalna z placebo, jednak rozmiar i czas trwania badań jest niewystarczający do właściwej oceny ryzyka występowania poważnych działań niepożądanych związanych z długoterminową terapią.

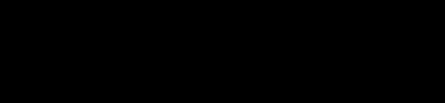
### Wnioski

Infliksymab w dawce 5 lub 10 mg/kg m.c. podawany co 8 tygodni jest skuteczny w utrzymaniu remisji, a także w leczeniu podtrzymującym przetok wśród pacjentów, u których remisja została indukowana infliksymabem. Adalimumab podawany w dawce 40 mg raz w tygodniu lub co dwa tygodnie skutecznie utrzymuje remisję u pacjentów, u których remisja została indukowana adalimumabem. Certolizumab pegol w dawce 400 mg co 4 tygodnie jest skuteczny w podtrzymaniu remisji u pacjentów, u których remisja została indukowana certolizumabem. Nie ma wystarczających dowodów na wpływ CDP571 na podtrzymanie remisji. Nie przeprowadzono porównań pośrednich pomiędzy analizowanymi lekami.

#### **4.3.6 Peyrin-Biroulet 2008**

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami TNF- $\alpha$  pacjentów z chorobą Crohna.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uzyskano z przeglądu systematycznego, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach MEDLINE, The Cochrane Library i EMBASE. W przeglądzie oceniano remisję choroby Crohna ograniczonej do światła jelita, a także zamknięcie się przetok na co najmniej 2 następujących po sobie wizytach w przypadku postaci choroby z przetokami.



---

W toku przeszukiwań zidentyfikowano 21 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. 14 z 21 badań, dotyczyło choroby Crohna ograniczonej do światła jelita, w których wzięło udział łącznie 3955 pacjentów. Inhibitory TNF- $\alpha$  przyjmowało 2417 z nich (w tym: 308 – infliksymab, 713 – adalimumab, 830 – certolizumab, 374 – CDP571, 23 – etanercept, 169 onercept), 1538 pacjentów było leczonych placebo.

### Wyniki

Metaanaliza wykazała, że terapia inhibitorami TNF- $\alpha$  oceniana w 4. tygodniu badania jest skuteczna w zakresie indukcji remisji, MD=11%, (95%CI: 6%; 16%),  $p<0,001$ . Terapia inhibitorami TNF- $\alpha$  była skuteczna w zakresie utrzymania remisji w tygodniach 20-30 u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię indukującą i tych randomizowanych przed indukcją, MD odpowiednio 23% (95%CI: 18%; 28%),  $p<0,001$  i 8% (95%CI: 3%; 12%),  $p<0,001$ .

W toku przeszukiwań zidentyfikowano 10 badań, w których oceniano skuteczność inhibitorów TNF- $\alpha$  wśród 776 pacjentów z przetokami, z których 452 przyjmowało inhibitory TNF- $\alpha$  (159- infliksymab, 116-adalimumab, 89-certolizumab, 84-CDP571, 4 – etanercept), 324 pacjentów otrzymywało placebo. Analiza wykazała, że terapia inhibitorami TNF- $\alpha$  była skuteczna w zakresie zamknięcia przetok jedynie w badaniach oceniających utrzymanie remisji po uprzedniej terapii indukującej prowadzonej w sposób otwarty, MD=16%, (95%CI: 8%; 25%),  $p<0,001$ .

### Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa, która objęła łącznie 5356 pacjentów wykazała, że terapia inhibitorami TNF- $\alpha$  nie zwiększała ryzyka wystąpienia zgonu, nowotworów lub poważnych infekcji.

### Wnioski

Zdaniem autorów przeglądu, infliksymab, adalimumab i certolizumab wydają się skuteczne w terapii choroby Crohna ograniczonej do światła jelita.

W przypadku postaci z przetokami, leki inne niż infliksymab wymagają dalszych badań. Ponadto, badania o dłuższym okresie obserwacji, obejmujące liczną populacją wydają się niezbędne do dokładnej oceny bezpieczeństwa terapii.

## 5 Analiza wyników badań pierwotnych

### 5.1 Skuteczność leczenia

#### 5.1.1 Populacja z przetokami lub bez przetok

##### 5.1.1.1 Faza indukcji remisji – badania z krótkim czasem obserwacji

###### 5.1.1.1.1 Remisja (CDAI<150) w 4. tygodniu

###### 5.1.1.1.1.1 Adalimumab 80/40 mg

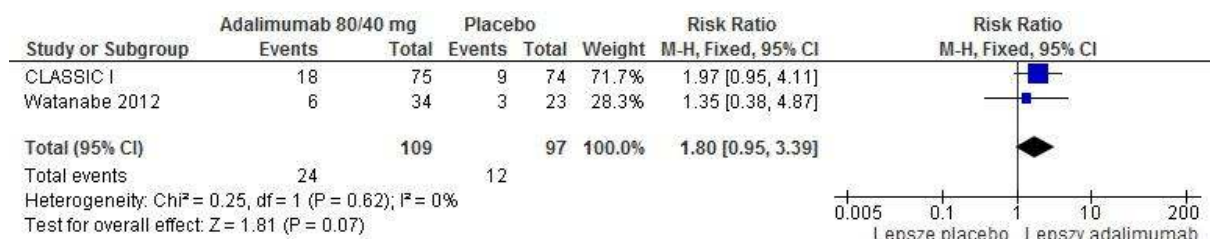
W fazie indukcji remisji, odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji w badaniach CLASSIC I i Watanabe 2012 był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących adalimumab z otrzymującą placebo – patrz tabela 13.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg porównywalnie do placebo wpływa na indukcję remisji, RR=1,80 (95%CI: 0,95; 3,39) – patrz tabela 13 i rycina 4.

Tabela 13. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	18	24,0	74	9	12,2	1,97 (0,95; 4,11)	0,069
Watanabe 2012	34	6	17,6	23	3	13,0	1,35 (0,38; 4,87)	0,644
Metaanaliza (fixed model)							1,80 (0,95; 3,39)	0,07

Rycina 4. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.



### 5.1.1.1.2 Adalimumab 160/80 mg

W fazie indukcji remisji, odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji w badaniach CLASSIC I i GAIN był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu do pacjentów randomizowanych do grupy placebo.

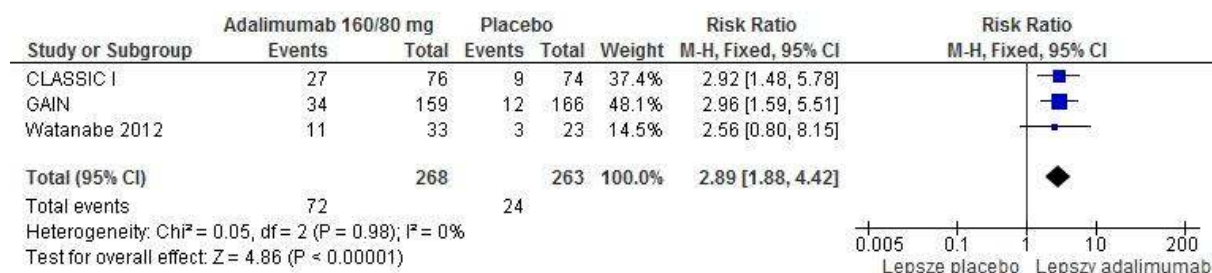
W badaniu Watanabe 2012, odsetek ten był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących adalimumab i tą otrzymującą placebo – patrz tabela 14.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg istotnie, w porównaniu do placebo, wpływa na indukcję remisji, RR=2,82 (95%CI: 1,48; 5,78) – patrz tabela 14 i rycina 5.

Tabela 14. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CLASSIC I	76	27	35,5	74	9	12,2	2,92 (1,48; 5,78)	0,002	4,28 (2,7; 9,7)
GAIN	159	34	21,4	166	12	7,2	2,96 (1,59; 5,51)	0,001	7,06 (4,6; 15,0)
Watanabe 2012	33	11	33,3	23	3	13,0	2,56 (0,80; 8,15)	0,113	-
Metaanaliza (fixed model)							2,82 (1,48; 5,78)	<0,001	5,75 (4,2; 9,0)

Rycina 5. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



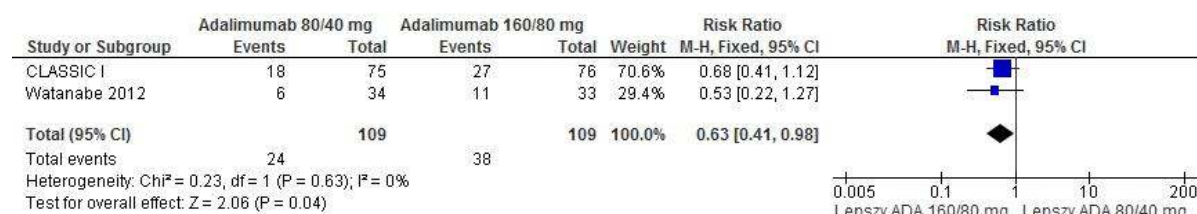
### 5.1.1.1.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg

Odsetek pacjentów z remisją w 4. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 160/80 mg w porównaniu do odsetka pacjentów w grupie przyjmującej adalimumab 80/40 mg – patrz tabela 15 i rycina 6.

Tabela 15. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	18	24,0	76	27	35,5	0,68 (0,41; 1,12)	0,127
Watanabe 2012	34	6	17,6	33	11	33,3	0,53 (0,22; 1,27)	0,153
Metaanaliza (fixed model)							0,63 (0,41; 0,98)	0,04

Rycina 6. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.



#### 5.1.1.1.4 Infliksymab

W badaniu Targan 1997, odsetek pacjentów z remisją w 4. tygodniu po iniekcji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy otrzymującej placebo – patrz tabela 16.

Tabela 16. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu po iniekcji-infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
Targan 1997	27	13	48,1	24	1	4,2	11,56 (1,63; 81,89)	0,014	2,27 (1,6; 4,3)

#### 5.1.1.1.2 Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów

##### 5.1.1.1.2.1 Adalimumab 80/40 mg

W fazie indukcji remisji, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji w badaniu CLASSIC I był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 80/40 mg w porównaniu do placebo.

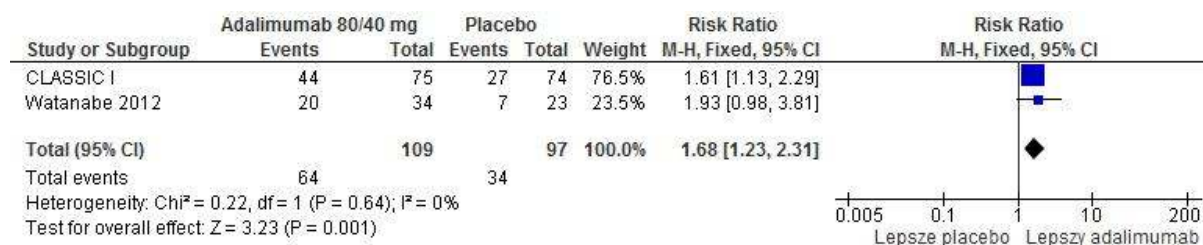
W badaniu Watanabe 2012, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 70 punktów był wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (na granicy istotności) – patrz tabela 17.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg istotnie wpływa na uzyskanie odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-70; RR=1,68 (95%CI: 1,23; 2,31) – Tabela 17 i rycina 7.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CLASSIC I	75	44	58,7	74	27	36,5	1,61 (1,13; 2,29)	0,009	4,51 (2,6; 15,3)
Watanabe 2012	34	20	58,8	23	7	30,4	1,93 (0,98; 3,81)	0,057	-
Metaanaliza (fixed model)							1,68 (1,23; 2,31)	0,001	4,2 (2,2; 12,4)

Rycina 7. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.



### 5.1.1.1.2.2 Adalimumab 160/80 mg

W fazie indukcji remisji, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji w badaniach CLASSIC I, GAIN i Watanabe 2012 był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 160/80 mg w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Metaanaliza tych badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg istotnie, w porównaniu do placebo wpływa na uzyskanie odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-70; RR=1,63 (95%CI: 1,33; 1,99) – Tabela 18 i rycina 8.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CLASSIC I	76	45	59,2	74	27	36,5	1,62 (1,14; 2,31)	0,007	4,40 (2,6; 14,0)
GAIN	159	82	51,6	166	56	33,7	1,53 (1,18; 1,98)	0,001	5,61 (3,5; 13,8)
Watanabe 2012	33	23	69,7	23	7	30,4	2,29 (1,19; 4,42)	0,014	2,55 (1,6; 6,8)
Metaanaliza (fixed model)							1,63 (1,33; 1,99)	<0,001	4,6 (3; 8,9)

Rycina 8. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.



### 5.1.1.1.2.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

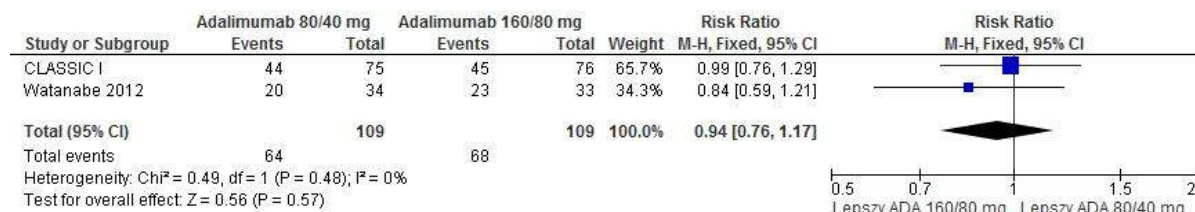
Odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 19 i rycina 9.

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	44	58,7	76	45	59,2	0,99 (0,76; 1,29)	0,946
Watanabe 2012	34	20	58,8	33	23	69,7	0,84 (0,76; 1,21)	0,356
Metaanaliza (fixed model)							0,94 (0,76; 1,17)	0,57



Rycina 9. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.



#### 5.1.1.1.2.4 Infliksymab

W badaniu Targan 1997, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 70 w 4. tygodniu po iniekcji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy otrzymującej placebo – patrz tabela 20.

Tabela 20. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu po iniekcji – infliksymab 5 mg/kg m.c..

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
Targan 1997	27	22	81,5	24	4	16,7	4,89 (1,96; 12,18)	<0,001	1,54 (1,2; 2,3)

#### 5.1.1.1.3 Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów

##### 5.1.1.1.3.1 Adalimumab 80/40 mg

W fazie indukcji remisji, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów (istotna klinicznie zmiana) w 4. tygodniu obserwacji w badaniu Watanabe 2012 był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 80/40 mg w porównaniu do placebo.

W badaniu CLASSIC I, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów był wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (na granicy istotności) – patrz tabela 21.

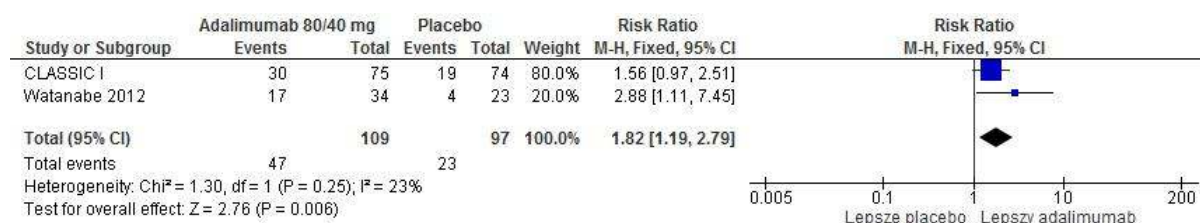
Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg istotnie wpływa na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-100; RR=1,82 (95%CI: 1,19; 2,79) – Tabela 21 i rycina 10.



Tabela 21. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CLASSIC I	75	30	40,0	74	19	25,7	1,56 (0,97; 2,51)	0,068	-
Watanabe 2012	34	17	50,0	23	4	17,4	2,88 (1,11; 7,45)	0,030	3,07 (1,8; 10,3)
Metaanaliza (fixed model)							1,82 (1,19; 2,79)	0,006	5,1 (2,4; 22,2)

Rycina 10. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów – adalimumab 80/160 mg – metaanaliza.



### 5.1.1.1.3.2 Adalimumab 160/80 mg

W fazie indukcji remisji, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów (istotna klinicznie zmiana) w 4. tygodniu obserwacji w badaniu Watanabe 2012 był porównywalny pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab a grupą randomizowanych do placebo. W badaniach CLASSIC I i GAIN, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów (istotna klinicznie zmiana) był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu do grupy przyjmującej placebo – patrz tabela 22.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg istotnie wpływa na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-100; RR=1,75 (95%CI: 1,35; 2,26) – Tabela 22 i rycina 11.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CLASSIC I	76	38	50,0	74	19	25,7	1,95 (1,24; 3,05)	0,004	4,11 (2,5; 10,7)
GAIN	159	61	38,4	166	41	24,7	1,55 (1,12; 2,16)	0,009	7,32 (4,2; 27,3)
Watanabe 2012	33	15	45,5	23	4	17,4	2,61 (0,99; 6,87)	0,051	3,56 (2,0; 19,7)
Metaanaliza (fixed model)							1,75 (1,35; 2,26)	<0,001	5,5 (0,4; 3,3)

Rycina 11. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



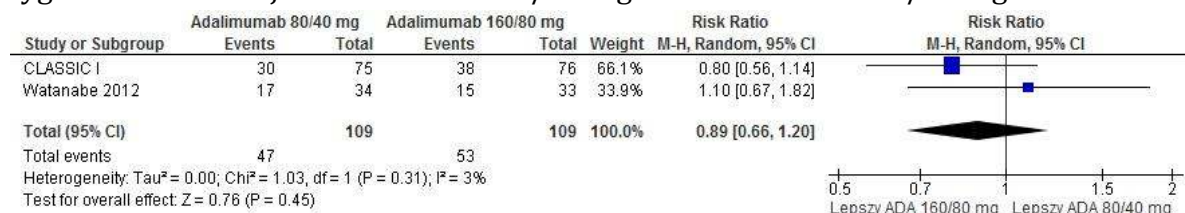
### 5.1.1.1.3.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

Odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów (istotna klinicznie zmiana) w 4. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 23 i rycina 12.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	30	40,0	76	38	50,0	0,80 (0,56; 1,14)	0,220
Watanabe 2012	34	17	50,0	33	15	45,5	1,10 (0,67; 1,82)	0,710
Metaanaliza (fixed model)							0,89 (0,66; 1,20)	0,45

Rycina 12. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.



#### 5.1.1.1.4 Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym

##### 5.1.1.1.4.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą indeksu CDAI była większa wśród przyjmujących adalimumab, jednak ze względu na brakujące dane, pełna analiza statystyczna nie była możliwa. Zarówno w grupie przyjmującej adalimumab jak i placebo, zmiany te nie były istotne klinicznie (redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów) – patrz tabela 24.

Tabela 24. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC I	75	-91	-	74	-56	-	-35	-

##### 5.1.1.1.4.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniach CLASSIC I i GAIN, redukcja wskaźnika CDAI była większa wśród przyjmujących adalimumab, jednak ze względu na brakujące dane, pełna analiza statystyczna nie była możliwa. W grupie przyjmującej adalimumab 160/80 mg zmiana była istotna klinicznie (redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów) – patrz tabela 25.

Tabela 25. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC I	76	-102	-	74	-56	-	-46	-
GAIN	159	-87	-	166	-49	-	-38	-

#### 5.1.1.1.4.3 Adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg

W badaniu CLASSIC I średnia zmiana CDAI była większa w grupie przyjmującej adalimumab 160/80 mg, jednak ze względu na niekompletne dane, porównanie dwóch dawek adalimumabu nie było możliwe – patrz tabela 26.

Tabela 26. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC I	75	-91	-	8	-102	-	11	-

#### 5.1.1.1.4.4 Infliksymab

W badaniu Targan 1997, u pacjentów przyjmujących infliksymab istotnie w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zmniejszyło się nasilenie choroby Crohna (redukcja wskaźnika CDAI) – patrz tabela 27. Różnica była istotna klinicznie (redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów).

Tabela 27. Odpowiedź na leczenie – średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym 4 tygodnie po iniekcji – infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Targan 1997	27	-146	-	24	-17	-	-129 (-201,32; -56,68)	<0,001

#### 5.1.1.1.5 Średni końcowy wynik CDAI

##### 5.1.1.1.5.1 Adalimumab 80/40 mg

Średni końcowy wynik CDAI był istotnie niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 80/40 mg w porównaniu do pacjentów z grupy przyjmującej placebo – patrz tabela 28.

Tabela 28. Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC I	75	210	-	74	240	-	-30,0 (-52,53; -7,47)	<0,01

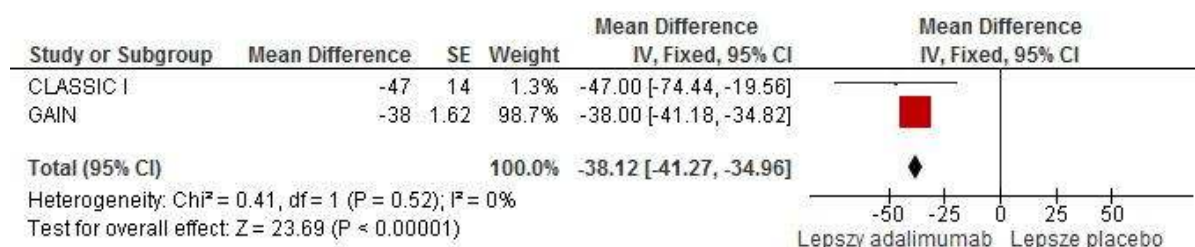
### 5.1.1.1.5.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniach CLASSIC I i GAIN średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji był istotnie niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 160/80 mg. Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem istotnie w porównaniu do placebo zmniejsza nasilenie choroby Crohna, WMD=-38,12 (95%CI: -41,27; -34,96) – patrz tabela 29 i rycina 13.

Tabela 29. Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC I	76	193	-	74	240	-	-47 (-74,44; -19,56)	<0,001
GAIN	159	226	15,4	166	264	13,8	-38 (-41,18; -34,82)	<0,001
Metaanaliza (fixed model)							-38,12 (-41,27; -34,96)	<0,001
Metaanaliza (random model)							-38,12 (-41,27; -34,96)	<0,001

Rycina 13. Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



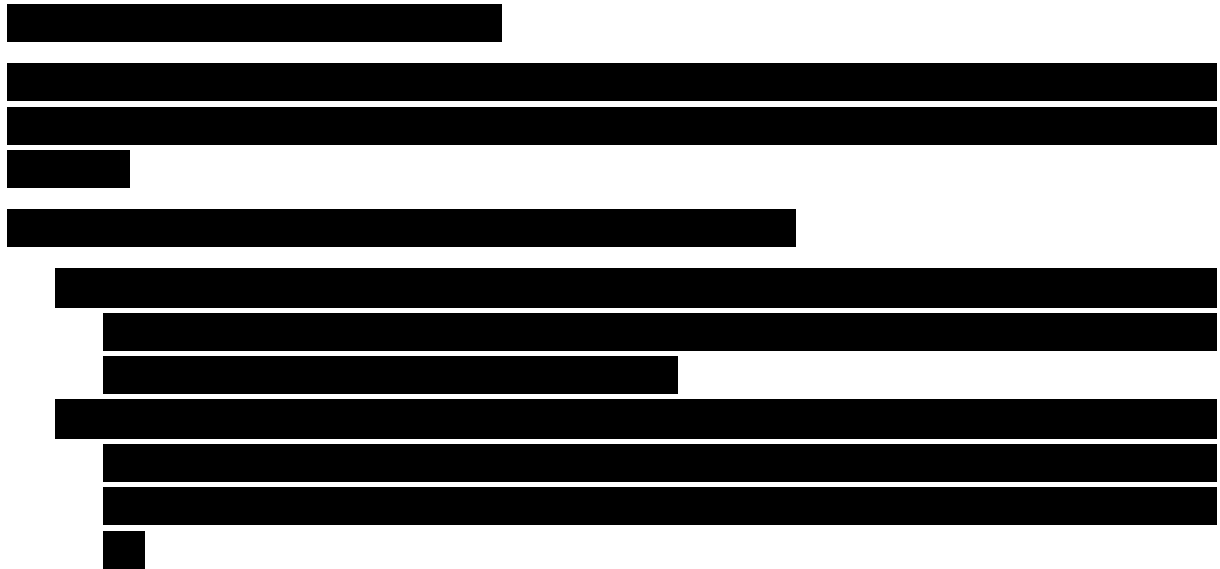


### 5.1.1.1.5.3 Adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg

Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 30.

Tabela 30. Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg – porównanie pośrednie.

Adalimumab 80/40 mg	Adalimumab 160/80 mg	WMD (95% CI)
MD (95% CI)	WMD (95% CI)	
-30,0 (-52,53; -7,47)	-38,12 (-41,27; -34,96)	8,12 (-40,39; 56,63)





## 5.1.1.2 Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji

### 5.1.1.2.1 Remisja (CDAI<150) w 24.-26. tygodniu

#### 5.1.1.2.1.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniach CHARM i CLASSIC II, odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg w porównaniu do pacjentów randomizowanych do grupy placebo. W badaniu Watanabe 2012, odsetek ten był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących adalimumab a tą otrzymującą placebo – patrz tabela 32.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem istotnie w porównaniu do placebo wpływa na utrzymanie remisji, RR=2,16 (95%CI: 1,59; 2,92) – patrz tabela 32 i rycina 14.

Tabela 32. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	172	69	40,1	170	29	17,1	2,35 (1,61; 3,43)	<0,001	4,34 (3,1; 7,2)
CLASSIC II	19	16	84,2	18	9	50,0	1,68 (1,02; 2,78)	0,0415	2,92 (1,6; 17,0)
Watanabe 2012	21	7	33,3	22	4	18,2	1,83 (0,63; 5,36)	0,268	-
Metaanaliza (fixed model)							2,16 (1,59; 2,92)	<0,001	4,3 (2,6; 8,5)

Rycina 14. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.





### 5.1.1.2.1.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

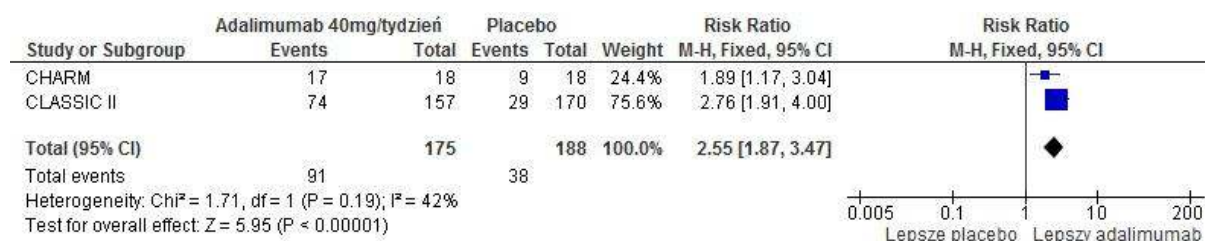
Odsetek pacjentów z remisją w 24.-26. tygodniu w badaniach CHARM i CLASSIC II był istotnie wyższy wśród przyjmujących adalimumab 40 mg co tydzień, w porównaniu do grupy placebo.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień istotnie, w porównaniu do placebo wpływa na utrzymanie remisji – patrz tabela 33 i rycina 15.

Tabela 33. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	157	74	47,1	170	29	17,1	2,76 (1,91; 4,00)	<0,001	3,33 (2,5; 4,9)
CLASSIC II	18	17	94,4	18	9	50,0	1,89 (1,17; 3,04)	<0,05	2,25 (1,4; 5,3)
Metaanaliza (fixed model)							2,55 (1,87; 3,47)	<0,001	4,3 (2,6; 8,5)

Rycina 15. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



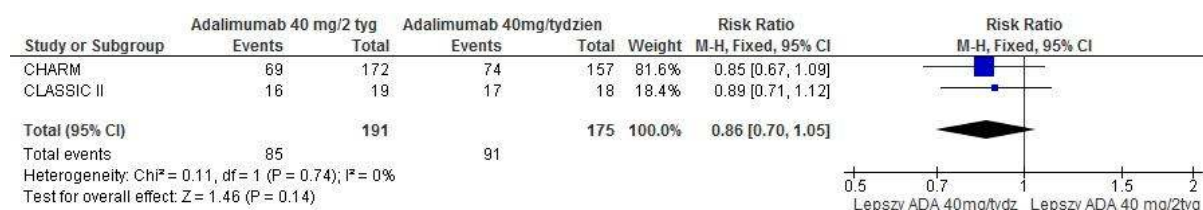
### 5.1.1.2.1.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Odsetek pacjentów z remisją CDAI w 24.-26. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 34 i rycina 16.

Tabela 34. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	172	69	40,1	157	74	47,1	0,85 (0,67; 1,09)	0,200
CLASSIC II	19	16	84,2	18	17	94,4	0,89 (0,71; 1,12)	0,317
Metaanaliza (fixed model)							0,86 (0,70; 1,05)	0,14

Rycina 16. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



#### 5.1.1.2.1.4 Infliksymab

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją w 30. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 35.

Tabela 35. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 30. tygodniu obserwacji – infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	44	38,9	110	23	20,9	1,86 (1,21; 2,86)	0,0047	5,55 (3,4; 16,0)

#### 5.1.1.2.2 Remisja (CDAI<150) w 52.-56. tygodniu

##### 5.1.1.2.2.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniach CHARM, CLASSIC II, EXTEND i Watanabe 2012 odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) ocenianą w 52.-56. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród

pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w porównaniu do pacjentów randomizowanych do grupy placebo – patrz tabela 36.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem istotnie w porównaniu do placebo wpływa na utrzymanie remisji w 52.-56. tygodniu obserwacji, RR=2,91 (95%CI: 2,09; 4,06) – patrz tabela 36 i rycina 17.

Tabela 36. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	172	62	36,0	170	20	11,8	3,06 (1,94; 4,84)	<0,001	4,12 (3,0; 6,4)
CLASSIC II	19	15	78,9	18	8	44,4	1,78 (1,01; 3,13)	0,047	2,90 (1,6; 19,5)
EXTEND	64	21	32,8	65	6	9,2	3,55 (1,54; 8,23)	0,003	4,24 (2,7; 9,9)
Watanabe 2012	21	8	38,1	22	2	9,1	4,19 (1,00; 17,50)	0,0495	3,45 (1,9; 20,0)
Metaanaliza (fixed model)							2,91 (2,09; 4,06)	<0,001	4 (2,5; 7)

Rycina 17. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



#### 5.1.1.2.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniach CHARM i CLASSIC II odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) ocenianą w 52.-56. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg/tydzień w porównaniu do pacjentów randomizowanych do grupy placebo – patrz tabela 36.

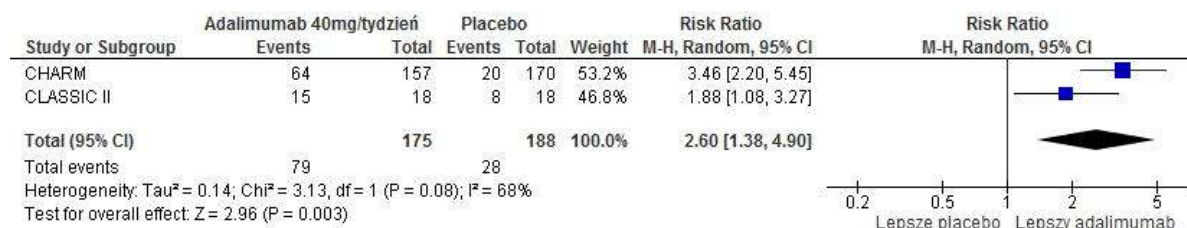
Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień istotnie, w porównaniu do placebo, wpływa na utrzymanie remisji w 52.-56.

tygodniu obserwacji, RR=2,60 (95%CI: 1,38; 4,90) – patrz tabela 37 i rycina 18. Ze względu na dużą heterogeniczność, wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 37. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	157	64	47,1	170	20	11,8	3,46 (2,20; 5,45)	<0,001	3,45 (2,6; 5,0)
CLASSIC II	18	15	94,4	18	8	44,4	1,88 (1,07; 3,27)	0,027	2,57 (1,5; 9,8)
Metaanaliza (random model)							2,60 (1,38; 4,90)	0,003	4,2 (1,7; 17,7)

Rycina 18. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



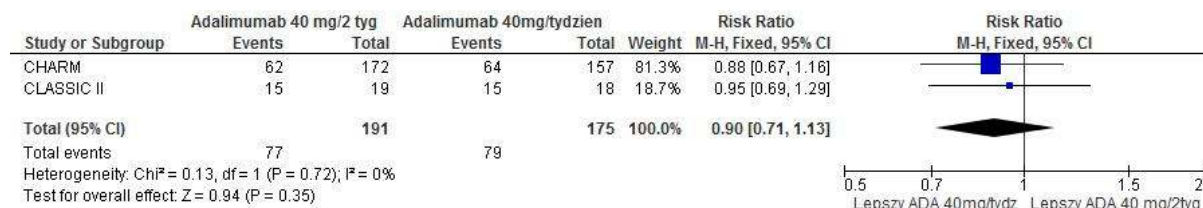
### 5.1.1.2.2.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Odsetek pacjentów z remisją CDAI w 52.-56. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 38 i rycina 19.

Tabela 38. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56. tygodniu obserwacji– adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	172	62	36,0	157	64	47,1	0,88 (0,67; 1,16)	0,379
CLASSIC II	19	15	78,9	18	15	94,4	0,95 (0,69; 1,29)	0,733
Metaanaliza (fixed model)							0,90 (0,71; 1,13)	0,35

Rycina 19. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



#### 5.1.1.2.2.4 Infliksymab

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów z remisją w 54. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 39.

Tabela 39. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 54. tygodniu obserwacji – infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	32	28,3	110	15	13,6	2,08 (1,19; 3,61)	0,0098	6,81 (4,0; 23,9)

#### 5.1.1.2.3 Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu

##### 5.1.1.2.3.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniach CHARM i Watanabe 2012 odsetek pacjentów z redukcją CDAi co najmniej o 70 punktów oceniany w 24.-26. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w porównaniu do pacjentów randomizowanych do grupy placebo – patrz tabela 40.

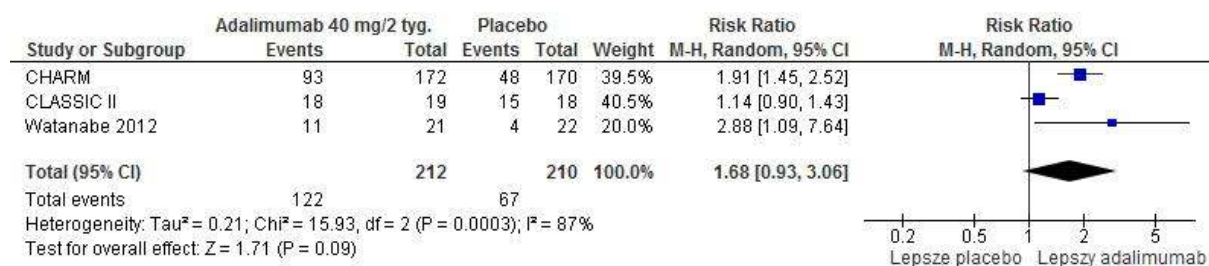
W badaniu CLASSIC II, odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów był porównywalny pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie a placebo.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem porównywalnie do placebo wpływa na redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji, RR=1,68 (95%CI: 0,93; 3,06) – patrz tabela 40 i rycina 20. Ze względu na dużą heterogeniczność, wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 40. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	172	93	54,1	170	48	28,2	1,91 (1,45; 2,52)	<0,001	3,87 (2,8; 6,3)
CLASSIC II	19	18	94,7	18	15	83,3	1,14 (0,90; 1,43)	0,279	-
Watanabe 2012	21	11	52,4	22	4	18,2	2,88 (1,09; 7,64)	0,034	2,92 (1,6; 13,4)
Metaanaliza (random model)							1,68 (0,93; 3,06)	0,09	-

Rycina 20. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.1.1.2.3.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM odsetek pacjentów z redukcją CDAI co najmniej o 70 punktów ocenianą w 24.-26. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co tydzień w porównaniu do pacjentów randomizowanych do grupy placebo – patrz tabela 41.

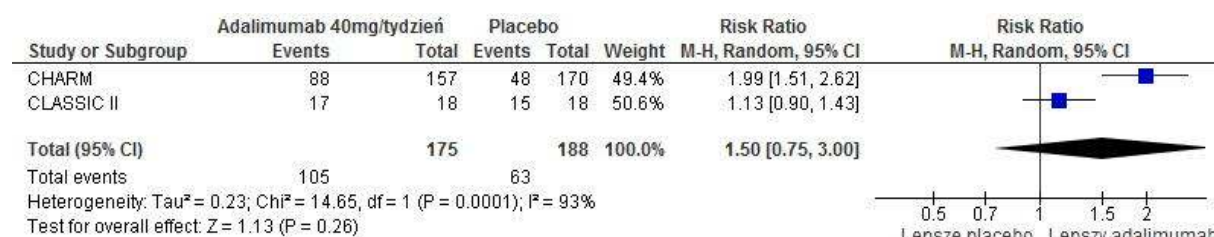
W badaniu CLASSIC II odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów był porównywalny pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień a placebo.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem porównywalnie do placebo wpływa na redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji, RR=1,50 (95%CI: 0,75; 3,00) – patrz tabela 41 i rycina 21. Ze względu na dużą heterogeniczność, wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 41. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	157	88	56,1%	170	48	28,2	1,99 (1,51; 2,62)	<0,001	3,60 (2,6; 5,7)
CLASSIC II	18	17	94,4%	18	15	83,3	1,13 (0,90; 1,43)	0,297	-
Metaanaliza (random model)							1,50 (0,75; 3,00)	0,26	-

Rycina 21. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



### 5.1.1.2.3.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

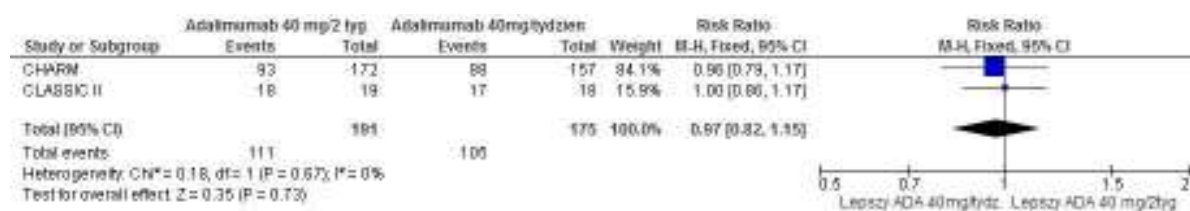
Odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 42 i rycina 22.

Tabela 42. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	172	93	54,1	157	88	56,1%	0,96 (0,79; 1,17)	0,718
CLASSIC II	19	18	94,7	18	17	94,4%	1,00 (0,86; 1,17)	0,969
Metaanaliza (fixed model)							0,97 (0,82; 1,15)	0,73



Rycina 22. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



#### 5.1.1.2.3.4 Infliksymab

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 30. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 43.

Tabela 43. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów 30. tygodniu obserwacji – infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	58	51,3	110	30	27,3	1,88 (1,32; 2,68)	<0,001	4,16 (2,7; 8,6)

#### 5.1.1.2.4 Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu

##### 5.1.1.2.4.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniach CHARM, EXTEND i Watanabe 2012 odsetek pacjentów z redukcją CDAI co najmniej o 70 punktów oceniany w 56. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w porównaniu do pacjentów randomizowanych do grupy placebo – patrz tabela 44.

W badaniu CLASSIC II, odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów był porównywalny pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie a placebo.

Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała, że terapia adalimumabem istotnie wpływa na redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji,



RR=2,18 (95%CI: 1,13; 4,20) – patrz tabela 44 i rycina 23. Ze względu na dużą heterogeniczność, wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 44. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	172	74	43,0	170	30	17,6	2,44 (1,69; 3,52)	<0,001	3,94 (2,9; 6,2)
CLASSIC II	19	15	78,9	18	13	72,2	1,09 (0,76; 1,58)	0,636	-
EXTEND	64	26	40,6	65	9	13,8	2,93 (1,49; 5,76)	0,002	3,73 (2,4; 8,3)
Watanabe 2012	21	9	42,9	22	2	9,1	4,71 (1,15; 19,32)	0,031	2,96 (1,7; 10,6)
Metaanaliza (random model)							2,18 (1,13; 4,20)	0,02	4,3 (1,6; 39,2)

Rycina 23. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



#### 5.1.1.2.4.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

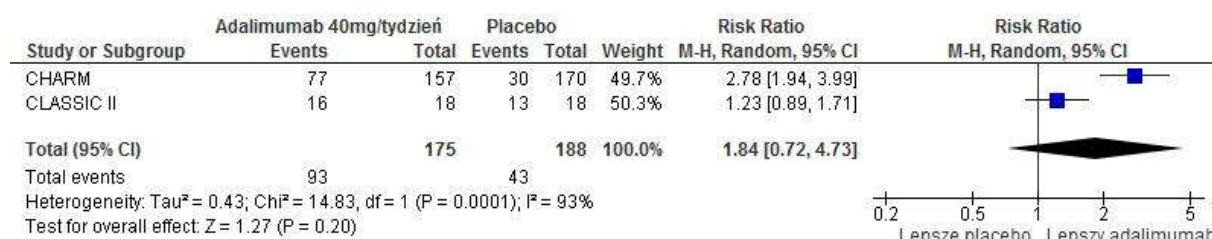
W badaniu CHARM odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 70 punktów był istotnie niższy wśród przyjmujących adalimumab 40 mg/tydzień w porównaniu do grupy otrzymujących placebo – patrz tabela 45. W badaniu CLASSIC II, odsetki te były porównywalne pomiędzy grupami.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem porównywalnie do placebo wpływa na redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – patrz tabela 45 i rycina 24.

Tabela 45. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	157	77	49,0	170	30	17,6	2,78 (1,94; 3,99)	<0,001	3,18 (2,4; 4,6)
CLASSIC II	18	16	88,9	18	13	72,2	1,23 (0,89; 1,71)	0,217	-
Metaanaliza (random model)							1,84 (0,72; 4,73)	0,20	-

Rycina 24. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



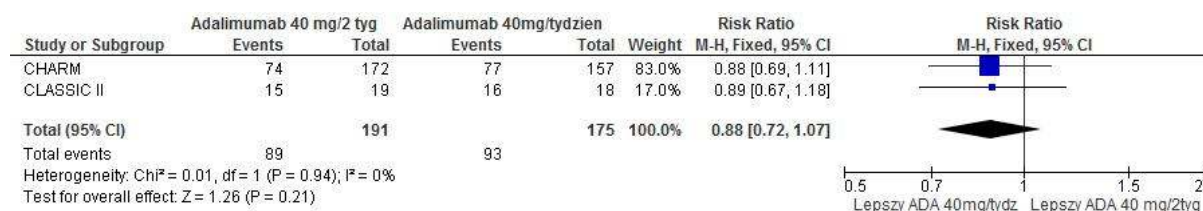
#### 5.1.1.2.4.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 70 punktów w 52.-56. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 46 i rycina 25.

Tabela 46. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	172	74	43,0	157	77	49,0	0,88 (0,69; 1,11)	0,274
CLASSIC II	19	15	78,9	18	16	88,9	0,89 (0,67; 1,18)	0,413
Metaanaliza (fixed model)							0,88 (0,72; 1,07)	0,21

Rycina 25. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



#### 5.1.1.2.4.4 Infliksymab

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję CDAI o co najmniej 70 punktów w 54. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 47.

Tabela 47. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 54. tygodniu obserwacji – infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	113	43	38,1	110	17	15,5	2,46 (1,50; 4,04)	<0,001	4,43 (3,0; 8,8)

#### 5.1.1.2.5 Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu

##### 5.1.1.2.5.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniach CHARM i Watanabe 2012 odsetek pacjentów z redukcją CDAI co najmniej o 100 punktów (zmiana istotna klinicznie) oceniany w 24.-26. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w porównaniu do odsetka w grupie placebo – patrz tabela 48. W badaniu CLASSIC II, odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów był porównywalny pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie a placebo.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów (istotna klinicznie zmiana) jest istotnie wyższy wśród przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w 24.-26. tygodniu obserwacji, RR=1,92 (95%CI: 1,51; 2,45) – patrz tabela 48 i rycina 26.

Tabela 48. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24-26.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	172	89	51,7	170	45	26,5	1,95 (1,46; 2,61)	<0,001	3,96 (2,8; 6,5)
CLASSIC II	19	16	84,2	18	11	61,1	1,38 (0,91; 2,09)	0,132	-
Watanabe 2012	21	10	47,6	22	3	13,6	3,49 (1,11; 10,95)	0,032	2,94 (1,7; 12,1)
Metaanaliza (fixed model)							1,92 (1,51; 2,45)	<0,001	3,9 (2,5; 7)

Rycina 26. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.1.1.2.5.2 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

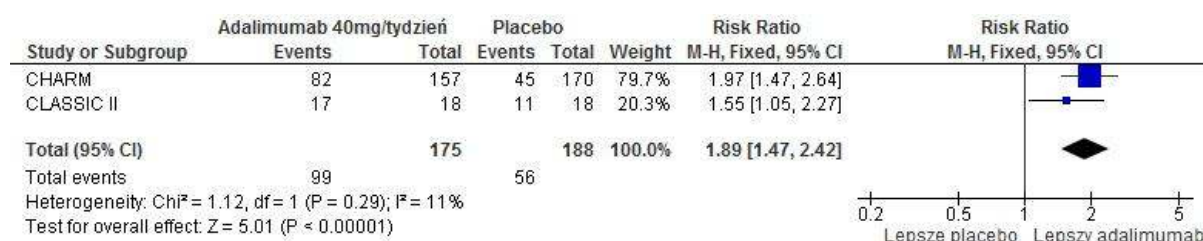
W badaniach CHARM i CLASSIC II, odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 40 mg co tydzień, w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela 48.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień istotnie wpływa na redukcję CDAI o co najmniej 100 punktów (istotna klinicznie zmiana) w 24.-26. tygodniu obserwacji, RR=1,89 (95%CI: 1,47; 2,42) – patrz tabela 49 i rycina 27.

Tabela 49. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	157	82	52,2	170	45	26,5	1,97 (1,47; 2,64)	<0,001	3,88 (2,8; 6,4)
CLASSIC II	18	17	94,4	18	11	61,1	1,55 (1,05; 2,27)	0,027	3,00 (1,7; 11,8)
Metaanaliza (fixed model)							1,89 (1,47; 2,42)	<0,001	3,8 (2,4; 7,1)

Rycina 27. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



### 5.1.1.2.5.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 50 i rycina 28.

Tabela 50. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	172	89	51,7	157	82	52,2	0,99 (0,80; 1,22)	0,930
CLASSIC II	19	16	84,2	18	17	94,4	0,89 (0,71; 1,12)	0,317
Metaanaliza (fixed model)							0,97 (0,82; 1,16)	0,77

Rycina 28. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



### 5.1.1.2.6 Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu

#### 5.1.1.2.6.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

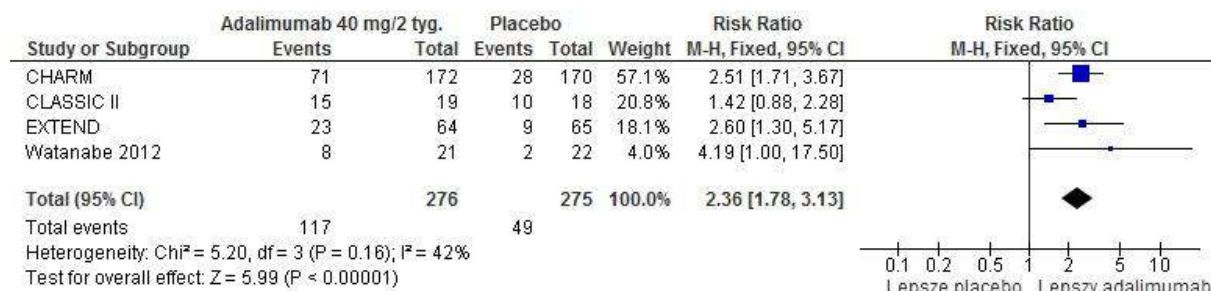
W badaniach CHARM, EXTEND i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień istotnie, w porównaniu do placebo zwiększała odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów (zmiana istotna klinicznie) – patrz tabela 51. W badaniu CLASSIC II, odsetki te były porównywalne pomiędzy badanymi grupami.

Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień istotnie w porównaniu do placebo wpływa na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi CDAI-100 redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów, RR=2,36 (95%CI: 1,78; 3,13) – patrz tabela 50 i rycina 29.

Tabela 51. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	172	71	41,3	170	28	16,5	2,51 (1,71; 3,67)	<0,001	4,03 (2,9; 6,4)
CLASSIC II	19	15	78,9	18	10	55,6	1,42 (0,88; 2,28)	0,146	-
EXTEND	64	23	35,9	65	9	13,8	2,60 (1,30; 5,17)	0,007	4,53 (2,7; 13,1)
Watanabe 2012	21	8	38,1	22	2	9,1	4,19 (1,00; 17,50)	0,0495	3,45 (1,9; 20,0)
Metaanaliza (fixed model)							2,36 (1,78; 3,13)	<0,001	4,1 (2,6; 7,2)

Rycina 29. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.1.1.2.6.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniach CHARM i CLASSIC II odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów (zmiana istotna klinicznie) był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 40 mg raz w tygodniu, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

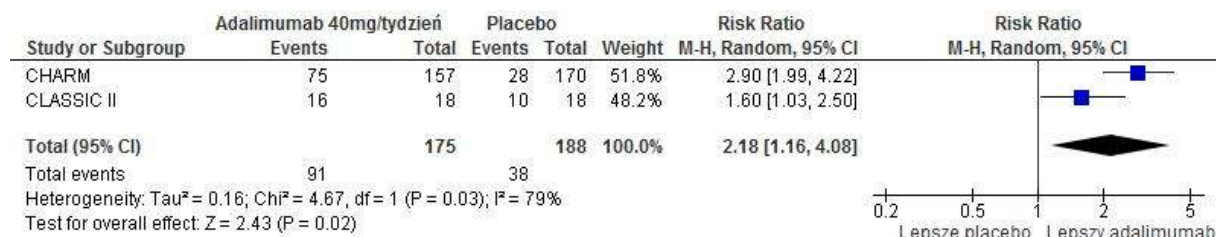
Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko względne uzyskania istotnej klinicznie odpowiedzi CDAI-100 jest istotnie wyższe wśród przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu, w porównaniu do przyjmujących placebo, RR=2,18 (95%CI: 1,16; 4,08) – patrz tabela 52 i rycina 30.

Tabela 52. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	157	75	47,8	170	28	16,5	2,90 (1,99; 4,22)	<0,001	3,19 (2,4; 4,6)
CLASSIC II	18	16	88,9	18	10	55,6	1,60 (1,03; 2,50)	0,0381	3,00 (1,7; 16,2)
Metaanaliza (random model)							2,18 (1,16; 4,08)	0,02	4,2 (1,6; 30,9)



Rycina 30. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



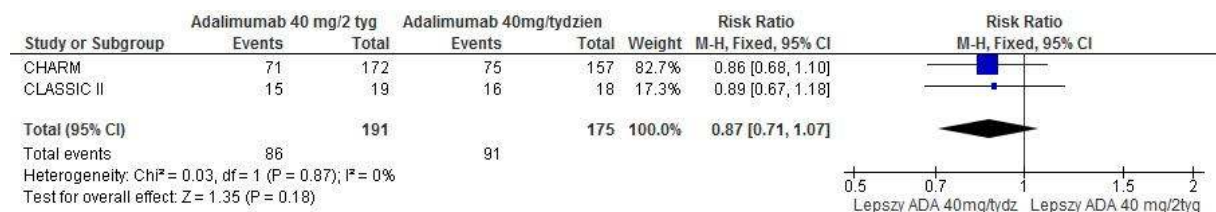
### 5.1.1.2.6.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Odsetek pacjentów z redukcją CDAI o co najmniej 100 punktów w 52.-56. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 53 i rycina 31.

Tabela 53. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	172	71	41,3	157	75	47,8	0,86 (0,68; 1,10)	0,237
CLASSIC II	19	15	78,9	18	16	88,9	0,89 (0,67; 1,18)	0,413
Metaanaliza (fixed model)							0,87 (0,71; 1,07)	0,18

Rycina 31. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.





### 5.1.1.2.7 Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym – tydzień 26.

#### 5.1.1.2.7.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, redukcja CDAI w 26. tygodniu w porównaniu ze stanem początkowym, była większa wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co dwa tygodnie w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie otrzymujących placebo, jednak ze względu na niepełne dane, analiza statystyczna nie była możliwa – patrz tabela 54.

Tabela 54. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	172	-185,2	-	170	-157,1	-	-28,1	-

#### 5.1.1.2.7.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, redukcja CDAI w 26. tygodniu w porównaniu ze stanem początkowym, była większa wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu w porównaniu do zmiany obserwowanej w grupie otrzymujących placebo, jednak ze względu na niepełne dane, analiza statystyczna nie była możliwa – patrz tabela 55.

Tabela 55. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	157	-203,6	-	170	-157,1	-	-46,5	-

### 5.1.1.2.7.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM średnia zmiana CDAI była większa w grupie przyjmującej adalimumab 40 mg co tydzień, jednak ze względu na niekompletne dane, pełna analiza porównanie dwóch dawek adalimumabu nie było możliwe – patrz tabela 56.

Tabela 56. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	172	-185,2	-	157	-203,6	-	18,4	-

### 5.1.1.2.8 Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu

#### 5.1.1.2.8.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Średni wynik CDAI w 26. tygodniu był niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumabu w dawce 40 mg co 2. tydzień, w porównaniu do tego obserwowanego w grupie placebo, jednak ze względu na niepełne dane, analiza statystyczna nie była możliwa – patrz tabela 57.

Tabela 57. Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	172	131,8	-	170	160,9	-	-29,09	-

#### 5.1.1.2.8.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

Średni wynik CDAI w 26. tygodniu obserwacji był niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co tydzień, w porównaniu do tego obserwowanego w grupie placebo, jednak ze względu na niepełne dane, analiza statystyczna nie była możliwa – patrz tabela 58.

Tabela 58. Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	157	106,4	-	170	160,9	-	-54,5	-

#### 5.1.1.2.8.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Średni końcowy wynik był niższy w grupie otrzymujących adalimumab w dawce 40 mg co tydzień, jednak ze względu na niekompletne dane, porównanie dwóch dawek adalimumabu nie było możliwe – patrz tabela 59.

Tabela 59. Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	172	131,8	-	157	106,4	-	25,4	-

#### 5.1.1.2.9 Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym – tydzień 52.-56.

##### 5.1.1.2.9.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

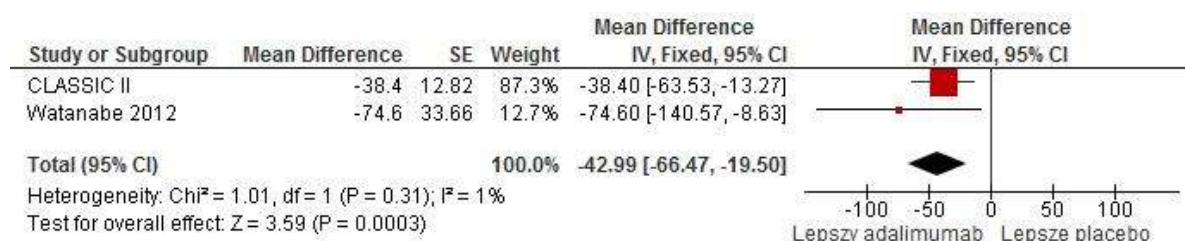
W badaniach CLASSIC II i Watanabe 2012, u pacjentów otrzymujących adalimumab 40 mg co 2. tydzień, zaobserwowano istotne w porównaniu do placebo zmniejszenie nasilenia choroby Crohna (większa redukcja indeksu CDAI). Metaanaliza obu badań wykazała, że adalimumab w dawce 40 mg co dwa tygodnie istotnie zmniejsza nasilenie choroby Crohna, WMD=-42,99 (95%CI: -66,47; 19,50) – patrz tabela 60 i rycina 32. W badaniu CHARM, średnia redukcja CDAI w porównaniu ze stanem początkowym była większa wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 40 mg co dwa tygodnie, jednak ze względu na niepełne dane, analiza statystyczna nie była możliwa.

Tabela 60. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	172	-217,9	-	170	-186,2	-	-	-
CLASSIC II	19	-158	-	18	-119,6	-	-38,4 (-63,52; -13,28)	0,005
Watanabe 2012*	21	-83,7	110,26	22	-9,1	110,41	-74,6 (-140,58; -8,62)	0,012
Metaanaliza (fixed model)							-42,99 (-66,47; 19,50)	0,003

\* dane z clinicaltrials.gov

Rycina 32. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.1.1.2.9.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CLASSIC II, średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym, była istotnie większa wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co tydzień, w porównaniu do zmiany zaobserwowanej w grupie placebo – Tabela 61.

W badaniu CHARM, większa zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym była obserwowana w grupie pacjentów przyjmujących adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień, jednak ze względu na brakujące dane, analiza statystyczna nie była możliwa.

Tabela 61. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	157	-223,6	-	170	-186,2	-	-	-
CLASSIC II	18	-197,7	-	18	-119,6	-	-78,1 (-129,09; -27,11)	0,005

### 5.1.1.2.9.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ze względu na brak szczegółowych danych z badań CHARM i CLASSIC II porównanie bezpośrednie obu sposobów dawkowania adalimumabu nie było możliwe, stąd wykonano porównanie pośrednie wyników. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym była porównywalna pomiędzy dawką adalimumabu 80/40 mg i 160/80 mg – patrz tabela 62.

Tabela 62. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień – porównanie pośrednie.

Adalimumab 80/40 mg vs placebo	Adalimumab 160/80 mg vs placebo	Adalimumab 80/40 mg vs Adalimumab 160/80 mg
<b>WMD (95% CI)</b>	<b>MD (95% CI)</b>	<b>WMD (95% CI)</b>
-43,12 (-67,01; -19,23)	-78,1 (-129,09; -27,11)	34,98 (-54,23; 124,19)

### 5.1.1.2.10 Średni końcowy wynik CDAI w 52.-56. tygodniu

#### 5.1.1.2.10.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Średni końcowy wynik CDAI był wyższy wśród pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do adalimumabu w dawce 40 mg co 2. tydzień, jednak ze względu na niepełne dane, analiza statystyczna nie była możliwa – patrz tabela 63.

Tabela 63. Średni końcowy wynik CDAI w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	172	99,1	-	170	131,8	-	-32,7	-

#### 5.1.1.2.10.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

Średni końcowy wynik CDAI był wyższy wśród pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do adalimumabu przyjmowanego w dawce 40 mg co tydzień, jednak ze względu na niepełne dane, analiza statystyczna nie była możliwa – patrz tabela 64.

Tabela 64. Średni końcowy wynik CDAI w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	157	86,4	-	170	131,8	-	-45,5	-

### 5.1.1.2.10.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Średni końcowy wynik CDAI był niższy wśród w grupie otrzymujących adalimumab w dawce 40 mg co tydzień w porównaniu do grupy otrzymujących adalimumab 40 mg co dwa tygodnie, jednak ze względu na niekompletne dane, analiza statystyczna nie była możliwa – patrz tabela 65.

Tabela 65. Średni końcowy wynik CDAI w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	172	99,1	-	157	86,4	-	12,7	-

### 5.1.1.2.11 Odsetek pacjentów hospitalizowanych

#### 5.1.1.2.11.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Odsetek pacjentów hospitalizowanych ogółem, jak i hospitalizowanych w związku z chorobą Crohna był istotnie niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień i 40 mg co tydzień, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela 66 i tabela 67.

Tabela 66. Odsetek pacjentów hospitalizowanych – hospitalizacje ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień i 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	329	46	14,0	170	38	22,4	0,63 (0,42; 0,92)	0,018

Tabela 67. Odsetek pacjentów hospitalizowanych – hospitalizacje związane z chorobą Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień i 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	329	19	5,8	170	23	13,5	0,43 (0,24; 0,76)	0,004

#### 5.1.1.2.11.2 Infliksymab

W badaniu ACCENT I odsetek pacjentów hospitalizowanych był istotnie niższy wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 68.

Tabela 68. Odsetek pacjentów hospitalizowanych – infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
ACCENT II	96	11	11,5	99	31	31,3	0,37 (0,20; 0,69)	0,002

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





## 5.1.2 Populacja z przetokami

### 5.1.2.1 Faza indukcja remisji – badania z krótkim czasem obserwacji

#### 5.1.2.1.1 Całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu badania

##### 5.1.2.1.1.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, w subpopulacji pacjentów z przetokami, odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawce 80/40 mg a grupą przyjmującą placebo – patrz tabela 70.

Tabela 70. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	10	0	0,0	6	1	16,7	0,21 (0,01; 4,51)	0,320

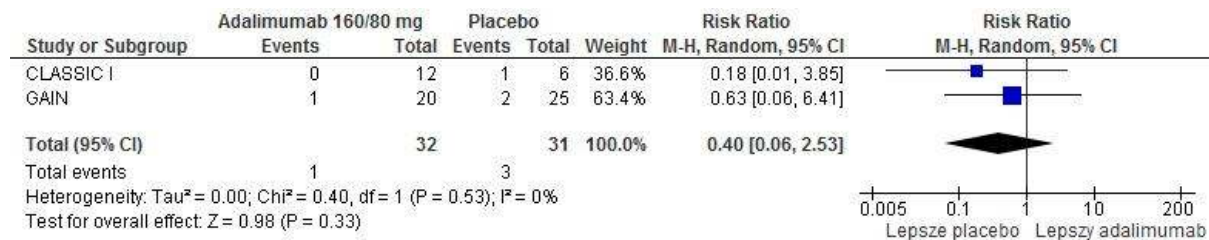
##### 5.1.2.1.1.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniach CLASSIC I i GAIN, w subpopulacji pacjentów z przetokami, odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy grupą otrzymującą adalimumab w dawce 160/80 mg a grupą przyjmującą placebo – patrz tabela 67. Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem 160/80 mg porównywalnie do placebo wpływa na całkowite wygojenie przetok – patrz tabela 71 i rycina 33.

Tabela 71. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	12	0	0,0	6	1	16,7	0,18 (0,01; 3,85)	0,272
GAIN	20	1	5,0	25	2	8,0	0,63 (0,06; 6,41)	0,692
Metaanaliza (fixed model)							0,39 (0,07; 2,31)	0,30

Rycina 33. Odsetek pacjentów u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



### 5.1.2.1.1.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

W badaniu CLASSIC I u żadnego pacjenta przyjmującego adalimumab 80/40 mg lub adalimumab 160/80 mg nie nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – patrz tabela 72.

Tabela 72. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	10	0	0,0	12	0	0,0	-	-

### 5.1.2.1.1.4 Infliksymab

Całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji obserwowano istotnie częściej u pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela 73.

Tabela 73. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji badania Present 1999 – infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
Present 1999	31	17	54,8	31	4	12,9	4,25 (1,61; 11,20)	0,0034	2,38 (1,6; 4,8)

### 5.1.2.1.2 Częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu badania

#### 5.1.2.1.2.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, odsetek pacjentów u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4-tygodniowej obserwacji był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących adalimumab a grupą otrzymującą placebo – patrz tabela 74.

Tabela 74. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	10	2	20,0	6	2	33,3	0,60 (0,11; 3,21)	0,551

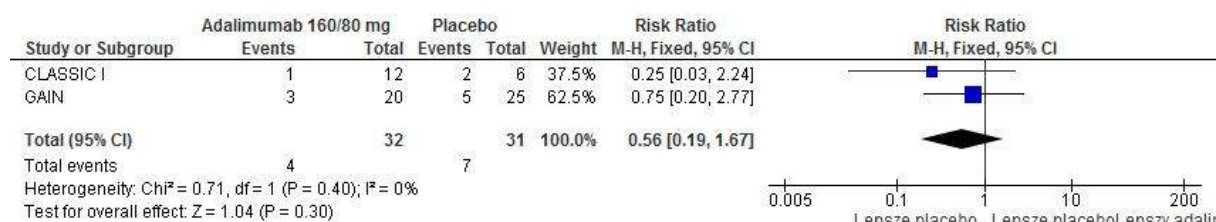
#### 5.1.2.1.2.2 Adalimumab 160/80mg

W badaniach CLASSIC I i GAIN, odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4-tygodniowej obserwacji był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących adalimumab a grupą otrzymującą placebo – patrz tabela 75 i rycina 34.

Tabela 75. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	12	1	8,3	6	2	33,3	0,25 (0,03; 2,24)	0,215
GAIN	20	3	15,0	25	5	20,0	0,75 (0,20; 2,77)	0,666
Metaanaliza (fixed model)							0,56 (0,19; 1,67)	0,30

Rycina 34. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



**5.1.2.1.2.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg**

Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 76.

Tabela 76. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	10	2	20,0	12	1	8,3	2,40 (0,25; 22,75)	0,446

**5.1.2.1.2.4 Infliksymab**

W badaniu Present 1999, odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok był porównywalny pomiędzy pacjentami przyjmującymi infliksymab, a tymi randomizowanym do grupy placebo – patrz tabela 77.

Tabela 77. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji badania Present 1999 – infliksymab 5 mg/kg m.c.

Badanie	Infliksymab 5 mg/kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
Present 1999	31	21	67,7	31	8	25,8	2,63 (1,38; 5,00)	0,0033	2,38 (1,6; 5,2)

[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]

- porównanie pośrednie.

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

### 5.1.2.2 Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji

#### 5.1.2.2.1 Całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu badania

##### 5.1.2.2.1.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy w grupie otrzymujących adalimumab w porównaniu do placebo RR = 2,61 (95%CI: 1,06; 6,44), p=0,037 – patrz tabela 79.

Tabela 79. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.*			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	30	10	33,3	47	6	12,8	2,61 (1,06; 6,44)	0,037	4,86 (2,5; 84,2)

\* dane z dokumentów dostarczonych przez firmę Abbott.

##### 5.1.2.2.1.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji był porównywalny do odsetka pacjentów w grupie placebo – patrz tabela 80.

Tabela 80. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.*			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	40	11	27,5	47	6	12,8	2,15 (0,87; 5,30)	0,095

\* dane z dokumentów dostarczonych przez firmę Abbott.

##### 5.1.2.2.1.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 891.

Tabela 81. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.*			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	30	10	33,3	40	11	27,5	1,21 (0,59; 2,47)	0,597

### 5.1.2.2.2 Całkowite wygojenie przetok w 54.-56. tygodniu badania

#### 5.1.2.2.2.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowite wygojenie przetok w 56. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy w grupie otrzymujących adalimumab 40 mg co 2. tydzień w porównaniu do placebo RR=2,87 (95%CI: 1,19; 6,95), p=0,019 – patrz tabela 82.

Tabela 82. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło wygojenie całkowite przetok w 56. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	30	11	36,7	47	6	12,8	2,87 (1,19; 6,95)	0,019	4,18 (2,3; 23,8)

#### 5.1.2.2.2.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowite wygojenie przetok w 56. tygodniu obserwacji był wyższy w grupie otrzymujących adalimumab 40 mg co tydzień w porównaniu do placebo, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (RR=2,35; 95% CI: 0,97; 5,69, p=0,02) – patrz tabela 83.

Tabela 83. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło wygojenie całkowite przetok w 56. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	40	12	30,0	47	6	12,8	2,35 (0,97; 5,69)	0,058



### 5.1.2.2.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 56. tygodniu obserwacji badania CHARM był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu.

Tabela 84. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 56. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	30	11	36,7	4	12	30,0	1,22 (0,63; 2,38)	0,556

### 5.1.2.2.4 Infliksymab

W badaniu ACCENT II, odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite zamknięcie przetok był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, 37,5% vs 22,2%, RR=1,69 (95%CI: 1,08; 2,65), p=0,023 – patrz tabela 85.

Tabela 85. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło wygojenie całkowite przetok w 54. tygodniu obserwacji badania ACCENT II.

Badanie	Infliksymab 5 mg/ kg m.c.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT II	96	36	37,5	99	22	22,2	1,69 (1,08; 2,65)	0,023	6,55 (3,6; 38,5)

### 5.1.2.2.3 Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji

#### 5.1.2.2.3.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji była niższa w grupie przyjmującej adalimumab 40 mg/2 tygodnie, w porównaniu do grupy placebo. Jednak ze względu na ograniczone dane, pełna analiza statystyczna była niemożliwa – patrz tabela 86.

Tabela 86. Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
CHARM	30	0,85	-	47	1,34	-	-0,49	-

#### 5.1.2.2.3.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji była niższa w grupie przyjmującej adalimumab 40 mg/tydzień, w porównaniu do grupy placebo. Jednak ze względu na ograniczone dane, pełna analiza statystyczna była niemożliwa – patrz tabela 87.

Tabela 87. Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
CHARM	40	0,91	-	47	1,34	-	-0,43	-

#### 5.1.2.2.3.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji była niższa w grupie przyjmującej adalimumab 40 mg/2 tygodnie, jednak ze względu na ograniczone dane, pełna analiza statystyczna była niemożliwa – patrz tabela 88.

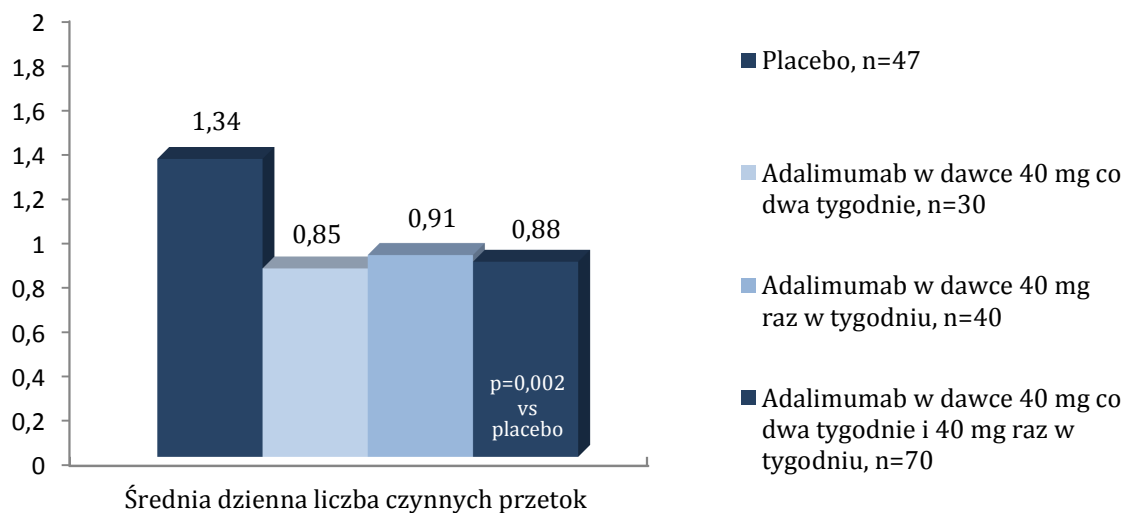
Tabela 88. Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
CHARM	30	0,85	-	40	0,91	-	-0,06	-

Po 56. tygodniu badania CHARM średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji była istotnie niższa w grupie wszystkich pacjentów otrzymujących

adalimumab w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 0,88 vs 1,34;  $p = 0,002$ ) – patrz rycina 35.

Rycina 35. Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji – badanie CHARM.



[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 5.2 Bezpieczeństwo leczenia

### 5.2.1 Populacja z przetokami lub bez przetok

#### 5.2.1.1 Faza indukcja remisji – badania z krótkim czasem obserwacji

##### 5.2.1.1.1 Działania niepożądane ogółem

###### 5.2.1.1.1.1 Adalimumab 80/40 mg

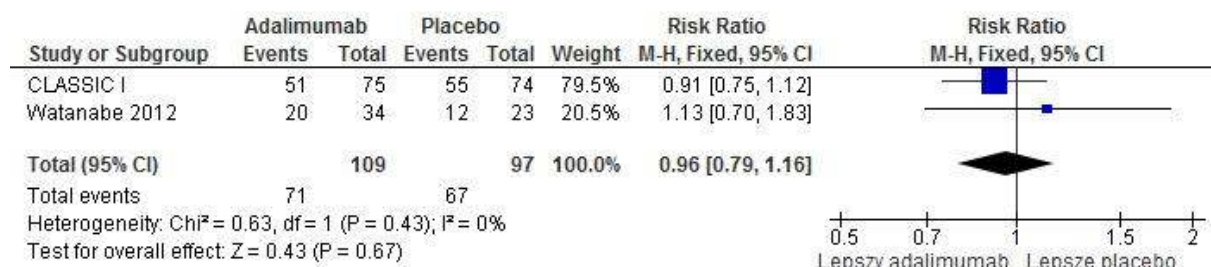
W badaniach CLASSIC I i Watanabe 2012, terapia adalimumabem 80/40 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem – patrz tabela 90 i rycina 36.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem – patrz tabela 90 i rycina 24.

Tabela 90. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	51	68,0	74	55	74,3	0,91 (0,75; 1,12)	0,395
Watanabe 2012	34	20	58,8	23	12	52,2	1,13 (0,70; 1,83)	0,6256
Metaanaliza (fixed model)							0,96 (0,79; 1,16)	0,67

Rycina 36. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.



### 5.2.1.1.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniach CLASSIC I, GAIN i Watanabe 2012, terapia adalimumabem 160/80 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem – patrz tabela 91.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych – patrz tabela 91 i rycina 37.

Tabela 91. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CLASSIC I	76	57	75,0	74	55	74,3	1,01 (0,84; 1,22)	0,924	-
GAIN	159	91	57,2	166	121	72,9	0,79 (0,67; 0,92)	0,004	6,39 (3,9; 18,5)
Watanabe 2012	33	17	51,5	23	12	52,2	0,99 (0,59; 1,65)	0,961	-
Metaanaliza (random model)							0,90 (0,74; 1,09)	0,28	-

Rycina 37. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



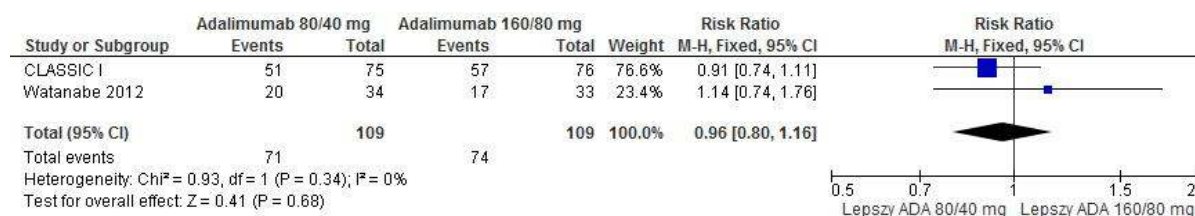
### 5.2.1.1.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 92 i rycina 38.

Tabela 92. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	51	68,0	76	57	75,0	0,91 (0,74; 1,11)	0,343
Watanabe 2012	34	20	58,8	33	17	51,5	1,14 (0,74; 1,76)	0,549
Metaanaliza (fixed model)							0,96 (0,80; 1,16)	0,68

Rycina 38. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.



#### 5.2.1.1.1.4 Infliksymab

W badaniu Present 1999, terapia infliksymabem wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem – patrz tabela 93.

Tabela 93. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Present 1999	31	20	64,5	31	20	64,5	1,00 (0,69; 1,45)	1,00

#### 5.2.1.1.2 Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania

##### 5.2.1.1.2.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniach CLASSIC I i Watanabe 2012, terapia adalimumabem 80/40 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania – patrz tabela 98.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania – patrz tabela 94 i rycina 39.

Tabela 94. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	1	1,3	74	2	2,7	0,49 (0,05; 5,32)	0,560
Watanabe 2012	34	2	5,9	23	1	4,3	1,35 (0,13; 14,07)	0,800
Metaanaliza (fixed model)							0,81 (0,16; 4,10)	0,80

Rycina 39. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.



#### 5.2.1.1.2.2 Adalimumab 160/80mg

W badaniach CLASSIC I, GAIN i Watanabe 2012, terapia adalimumabem 160/80 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania – patrz tabela 95.

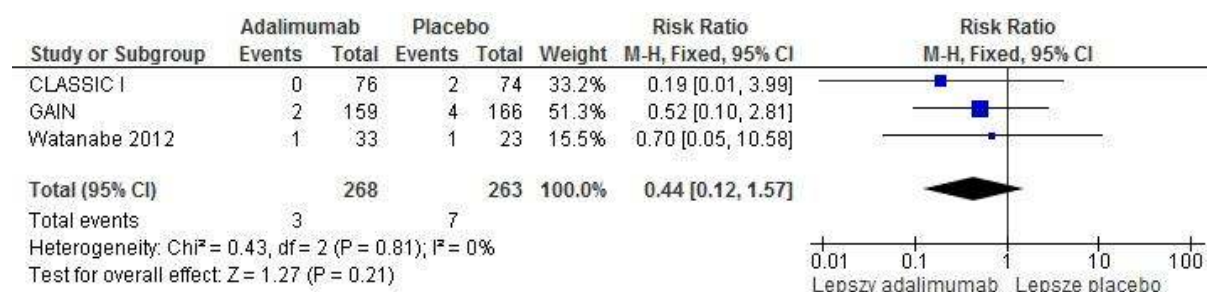
Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania – patrz tabela 95 i rycina 40.



Tabela 95. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	0	0,0	74	2	2,7	0,19 (0,01; 3,99)	0,288
GAIN	159	2	1,3	166	4	2,4	0,52 (0,10; 2,81)	0,449
Watanabe 2012	33	1	3,0	23	1	4,3	0,70 (0,05; 10,58)	0,795
Metaanaliza (fixed model)							0,44 (0,12; 1,57)	0,21

Rycina 40. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



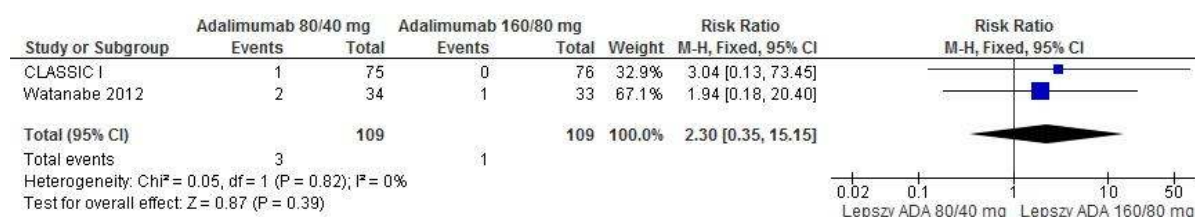
### 5.2.1.1.2.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 96 i rycina 41.

Tabela 96. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	1	1,3	76	0	0,0	3,04 (0,13; 73,45)	0,494
Watanabe 2012	34	2	5,9	33	1	3,0	1,94 (0,18; 20,40)	0,581
Metaanaliza (fixed model)							2,30 (0,35; 15,15)	0,39

Rycina 41. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.



### 5.2.1.1.3 Poważne działania niepożądane

#### 5.2.1.1.3.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniach CLASSIC I i Watanabe 2012, terapia adalimumabem 80/40 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych – patrz tabela 97.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych – patrz tabela 97 i rycina 42.

Tabela 97. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	1	1,3	74	3	4,1	0,33 (0,04; 3,09)	0,331
Watanabe 2012	34	3	8,8	23	2	8,7	1,01 (0,18; 5,61)	0,987
Metaanaliza (fixed model)							0,63 (0,17; 2,35)	0,49

Rycina 42. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.



### 5.2.1.1.3.2 Adalimumab 160/80mg

W badaniach CLASSIC I, GAIN i Watanabe 2012, terapia adalimumabem 160/80 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych – patrz tabela 98.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych – patrz tabela 98 i rycina 43.

Tabela 98. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	3	3,9	74	3	4,1	0,97 (0,20; 4,67)	0,973
GAIN	159	2	1,3	166	8	4,8	0,26 (0,06; 1,21)	0,086
Watanabe 2012	33	1	3,0	23	2	8,7	0,35 (0,03; 3,62)	0,377
Metaanaliza (fixed model)							0,44 (0,17; 1,15)	0,09

Rycina 43. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



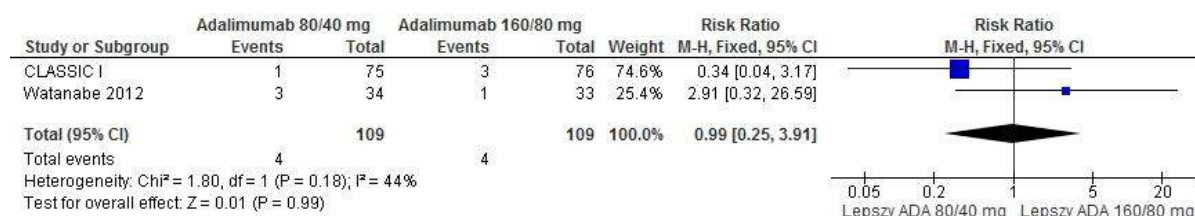
### 5.2.1.1.3.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg

Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 99 i rycina 44.

Tabela 99. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	1	1,3	76	3	3,9	0,34 (0,04; 3,17)	p=0,3424
Watanabe 2012	34	3	8,8	33	1	3,0	2,91 (0,32; 26,59)	p=0,3436
Metaanaliza (fixed model)							0,99 (0,25; 3,91)	0,99

Rycina 44. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.



#### 5.2.1.1.3.4 Infliksymab

W badaniu Present 1999, terapia infliksymabem wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych – patrz tabela 100.

Tabela 100. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Present 1999	31	1	3,2	31	0	0,0	3,00 (0,13; 70,92)	0,496

#### 5.2.1.1.4 Infekcyjne działania niepożądane

##### 5.2.1.1.4.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniach CLASSIC I i Watanabe 2012, terapia adalimumabem 80/40 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 105.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 101 i rycina 45.

Tabela 101. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	13	17,3	74	12	16,2	1,07 (0,52; 2,19)	0,855
Watanabe 2012	34	5	14,7	23	2	8,7	1,69 (0,36; 7,98)	0,507
Metaanaliza (fixed model)							1,17 (0,61; 2,24)	0,63

Rycina 45. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.



#### 5.2.1.1.4.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniach CLASSIC I, GAIN i Watanabe 2012, terapia adalimumabem 160/80 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 102.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 102 i rycina 46.

Tabela 102. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	16	21,1	74	12	16,2	1,30 (0,66; 2,55)	0,45
GAIN	159	26	16,4	166	39	23,5	0,70 (0,45; 1,09)	0,11
Watanabe 2012	33	4	12,1	23	2	8,7	1,39 (0,28; 6,99)	0,69
Metaanaliza (fixed model)							0,87 (0,61; 1,24)	0,43

Rycina 46. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



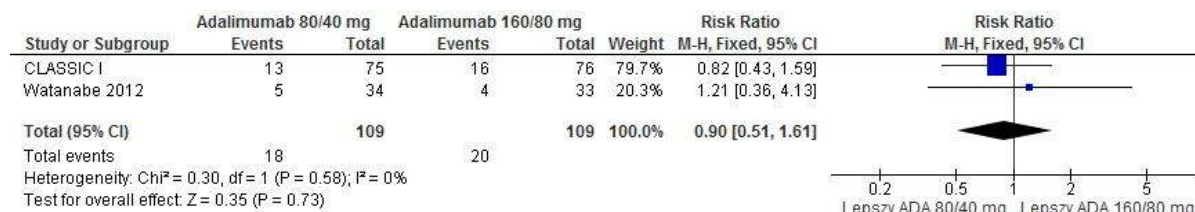
### 5.2.1.1.4.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg

Ryzyko wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne dla obu dawek adalimumabu – patrz tabela 103 i rycina 47.

Tabela 103. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	13	17,3	76	16	21,1	0,82 (0,43; 1,59)	0,563
Watanabe 2012	34	5	14,7	33	4	12,1	1,21 (0,36; 4,13)	0,757
Metaanaliza (fixed model)							0,90 (0,51; 1,61)	0,73

Rycina 47. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg - metaanaliza.



### 5.2.1.1.5 Poważne infekcyjne działania niepożądane

#### 5.2.1.1.5.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu Watanabe 2012, terapia adalimumabem 80/40 mg nie zwiększała istotnie w porównaniu do placebo ryzyka wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 104.

Tabela 104. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Watanabe 2012	34	1	2,9	23	0	0,0	2,06 (0,09; 48,40)	0,654

#### 5.2.1.1.5.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniach CLASSIC I i GAIN, terapia adalimumabem 160/80 mg wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 105 i rycina 48. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością.



Tabela 105. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	2	2,6	74	0	0,0	4,87 (0,24; 99,77)	0,304
GAIN	159	0	0,0	166	4	2,4	0,12 (0,01; 2,14)	0,147
Metaanaliza (random model)							0,74 (0,02; 28,98)	0,87

Rycina 48. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



### 5.2.1.1.5.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg

Ryzyko wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych w 4-tygodniowej obserwacji było istotnie wyższe podczas terapii adalimumabem w dawce 80/40 mg w porównaniu do ryzyka obserwowanego podczas terapii adalimumabem w dawce 160/80 mg – patrz tabela 106.

Tabela 106. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg – porównanie pośrednie.

Adalimumab 80/40 mg vs placebo	Adalimumab 160/80 mg vs placebo	Adalimumab 80/40 mg vs Adalimumab 160/80 mg
RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
2,06 (0,09; 48,40)	0,74 (0,02; 28,98)	2,78 (1,27; 6,1)

### 5.2.1.1.6 Działania niepożądane w miejscu iniekcji

#### 5.2.1.1.6.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji – patrz tabela 107.



Tabela 107. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	18	24,0	74	12	16,2	1,48 (0,77; 2,85)	0,242

### 5.2.1.1.6.2 Adalimumab 160/80mg

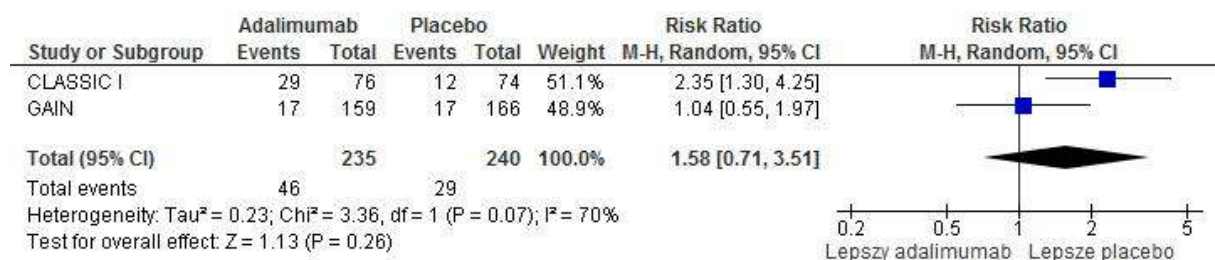
W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem 160/80 mg wiązała się z istotnie zwiększonym, w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji. W badaniu GAIN, terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji – patrz tabela 108.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji – patrz tabela 108 i rycina 49. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 108. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CLASSIC I	76	29	38,2	74	12	16,2	2,35 (1,30; 4,25)	0,005	4,56 (2,8; 12,2)
GAIN	159	17	10,7	166	17	10,2	1,04 (0,55; 1,97)	0,894	-
Metaanaliza (random model)							1,58 (0,71; 3,51)	0,26	-

Rycina 49. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



### 5.2.1.1.6.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 109.

Tabela 109. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	18	24,0	76	29	38,2	0,63 (0,38; 1,03)	0,066

### 5.2.1.1.7 Ból brzucha

#### 5.2.1.1.7.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia bólu brzucha – patrz tabela 110.

Tabela 110. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	0	0,0	74	1	1,4	0,33 (0,01; 7,95)	0,494

#### 5.2.1.1.7.2 Adalimumab 160/80mg

W badaniach GAIN i CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia bólu brzucha – patrz tabela 111. Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększa ryzyka wystąpienia bólu brzucha – patrz tabela 111 i rycina 50.

Tabela 111. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	4	5,3	74	1	1,4	3,89 (0,45; 34,04)	0,219
GAIN	159	9	5,7	166	12	7,2	0,78 (0,34; 1,81)	0,567
Metaanaliza (fixed model)							1,03 (0,49; 2,18)	0,94
Metaanaliza (random model)							1,27 (0,30; 5,42)	0,75

Rycina 50. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



### 5.2.1.1.7.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80mg

Ryzyko wystąpienia bóli brzucha w 4. tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 112.

Tabela 112. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	0	0,0	76	4	5,3	0,11 (0,01; 2,06)	0,145

### 5.2.1.1.8 Wzdęcia

#### 5.2.1.1.8.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia wzdęć – patrz tabela 113.

Tabela 113. Bezpieczeństwo leczenia – wzdęcia w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	2	2,7	74	3	4,1	0,66 (0,11; 3,82)	0,641

#### 5.2.1.1.8.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniu CLASSIC I terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia wzdęcia – patrz tabela 114.

Tabela 114. Bezpieczeństwo leczenia – wzdęcia w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	4	5,3	74	3	4,1	1,30 (0,30; 5,60)	0,726

#### 5.2.1.1.8.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

Ryzyko wystąpienia wzdęć w 4. tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 115.

Tabela 115. Bezpieczeństwo leczenia – wzdęcia w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	2	2,7	76	4	5,3	0,51 (0,10; 2,68)	0,424

#### 5.2.1.1.9 Nudności

##### 5.2.1.1.9.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg, w porównaniu do placebo, nie zwiększała ryzyka wystąpienia nudności – patrz tabela 116.

Tabela 116. Bezpieczeństwo leczenia – nudności w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	4	5,3	74	1	1,4	3,95 (0,45; 34,49)	0,215

#### 5.2.1.1.9.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia nudności – patrz tabela 117.

Tabela 117. Bezpieczeństwo leczenia – nudności w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	6	7,9	74	1	1,4	5,84 (0,72; 47,36)	0,098

#### 5.2.1.1.9.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

Ryzyko wystąpienia nudności w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 118.

Tabela 118. Bezpieczeństwo leczenia – nudności w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	4	5,3	76	6	7,9	0,68 (0,20; 2,30)	0,530

#### 5.2.1.1.10 Zaostrzenie choroby Crohna

##### 5.2.1.1.10.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniach CLASSIC I zaostrzenie choroby Crohna występowało z porównywalną częstością pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 80/40 mg a grupą placebo – patrz tabela 119.

Tabela 119. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	3	4,0	74	4	5,4	0,74 (0,17; 3,19)	0,686

### 5.2.1.1.10.2 Adalimumab 160/80 mg

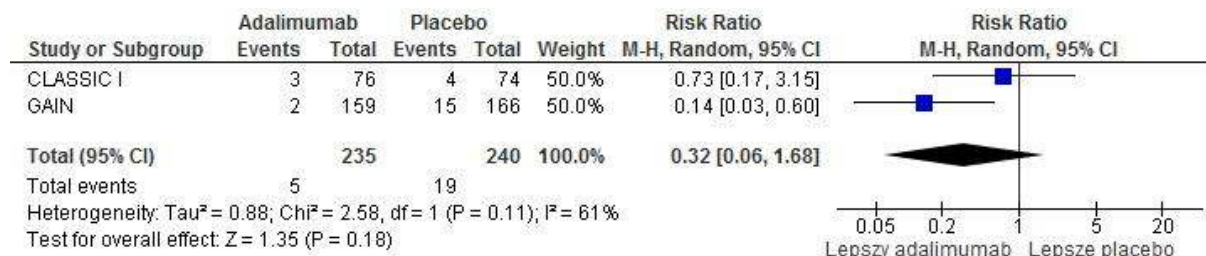
W badaniu CLASSIC I zaostrzenie choroby Crohna występowało z porównywalną częstością pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 160/80 mg a grupą placebo – patrz tabela 120.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg, w porównaniu do placebo, nie zwiększa wystąpienia bólu głowy – patrz tabela 124, Rycina 51.

Tabela 120. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CLASSIC I	76	3	3,9	74	4	5,4	0,73 (0,17; 3,15)	0,674	
GAIN	159	2	1,3	166	15	9,0	0,14 (0,03; 0,60)	0,008	12,86 (8,0; 32,4)
Metaanaliza (random model)							0,32 (0,06; 1,68)	0,18	

Rycina 51. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



**5.2.1.1.10.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg**

Ryzyko zaostrzenia choroby Crohna w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 121.

Tabela 121. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	3	4,0	76	3	3,9	1,01 (0,21; 4,86)	0,987

**5.2.1.1.11 Ból głowy****5.2.1.1.11.1 Adalimumab 80/40 mg**

W badaniu CLASSIC I ból głowy występował z porównywalną częstością pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 80/40 mg i placebo – patrz tabela 122.

Tabela 122. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	4	5,3	74	4	5,4	0,99 (0,26; 3,80)	0,984

**5.2.1.1.11.2 Adalimumab 160/80 mg**

W badaniach CLASSIC I i GAIN ból głowy występował z porównywalną częstością pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 160/80 mg a grupą placebo – patrz tabela 123. Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększa częstości wystąpienia bólu głowy – patrz tabela 123 i rycina 52.

Tabela 123. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	7	9,2	74	4	5,4	1,70 (0,52; 5,58)	0,378
GAIN	159	8	5,0	166	12	7,2	0,70 (0,29; 1,66)	0,413
Metaanaliza (fixed model)							0,95 (0,48; 1,89)	0,89

Rycina 52. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



### 5.2.1.1.11.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

Ryzyko wystąpienia bólu głowy w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 124.

Tabela 124. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg .

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	4	5,3	76	7	9,2	0,58 (0,18; 1,90)	0,367

### 5.2.1.1.11.4 Infliksymab

W badaniu Present 1999, terapia infliksymabem wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia bólu głowy – patrz tabela 125.



Tabela 125. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Present 1999	31	5	16,1	31	7	22,6	0,71 (0,25; 2,01)	0,524

### 5.2.1.1.12 Bóle stawów

#### 5.2.1.1.12.1 Adalimumab 160/80 mg

W badaniu GAIN, terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia bólu stawów – patrz tabela 126.

Tabela 126. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
GAIN	159	9	5,7	166	3	1,8	3,13 (0,86; 11,36)	0,082

### 5.2.1.1.13 Zapalenie gardła

#### 5.2.1.1.13.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia zapalenia gardła – patrz tabela 127.

Tabela 127. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie gardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	1	1,3	74	2	2,7	0,49 (0,05; 5,32)	0,560

#### 5.2.1.1.13.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia zapalenia gardła – patrz tabela 128.

Tabela 128. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie gardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	5	6,6	74	2	2,7	2,43 (0,49; 12,16)	0,278

#### 5.2.1.1.13.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

Ryzyko wystąpienia zapalenia gardła w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 129.

Tabela 129. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie gardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	1	1,3	76	5	6,6	0,20 (0,02; 1,69)	0,141

#### 5.2.1.1.14 Zapalenie nosogardła

##### 5.2.1.1.14.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardła – patrz tabela 130.

Tabela 130. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	4	5,3	74	1	1,4	3,95 (0,45; 34,49)	0,214

##### 5.2.1.1.14.2 Adalimumab 160/80 mg

W badaniu CLASSIC I, terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardła – patrz tabela 131.

Tabela 131. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	76	4	5,3	74	1	1,4	3,89 (0,45; 34,04)	0,219

#### 5.2.1.1.14.3 Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg

Ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła w 4-tygodniowej obserwacji było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 132.

Tabela 132. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Adalimumab 160/80 mg			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC I	75	4	5,3	76	4	5,3	1,01 (0,26; 3,90)	0,985

#### 5.2.1.1.15 Zmęczenie

##### 5.2.1.1.15.1 Adalimumab 160/80 mg

W badaniu GAIN, terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg nie zwiększała ryzyka wystąpienia zmęczenia – patrz tabela 133.

Tabela 133. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
GAIN	159	7	4,4	166	9	5,4	0,81 (0,31; 2,13)	0,672

##### 5.2.1.1.15.2 Infliksymab

W badaniu Present 1999, terapia infliksymabem wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia zmęczenia – patrz tabela 134.





## 5.2.1.2 Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji

### 5.2.1.2.1 Działania niepożądane ogółem

#### 5.2.1.2.1.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

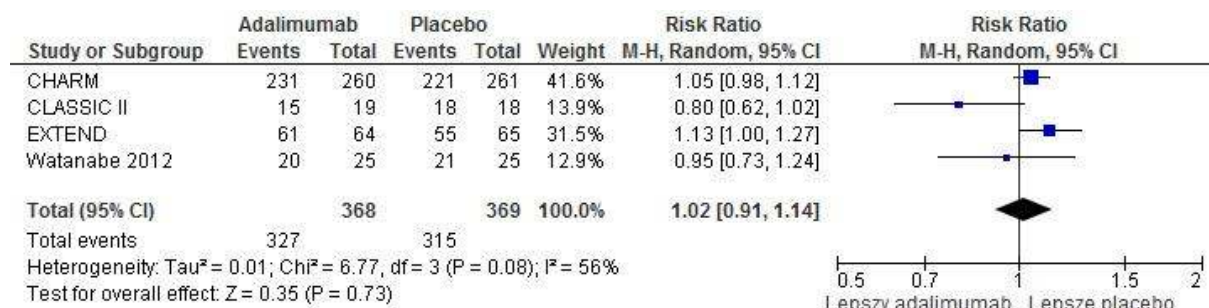
W badaniach CHARM, CLASSIC II, EXTEND i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych – patrz tabela 136.

Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie a terapią placebo, RR=1,02 (95%CI: 0,91; 1,14) – patrz tabela 136 i rycina 53. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wynik metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 136. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	231	88,8	261	221	84,7	1,05 (0,98; 1,12)	0,161
CLASSIC II	19	15	78,9	18	18	100,0	0,80 (0,62; 1,02)	0,071
EXTEND	64	61	95,3	65	55	84,6	1,13 (1,00; 1,27)	0,046
Watanabe 2012	25	20	80,0	25	21	84,0	0,95 (0,73; 1,24)	0,713
Metaanaliza (random model)							1,02 (0,91; 1,14)	0,73

Rycina 53. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.1.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniach CLASSIC II i CHARM terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych – patrz tabela 137.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień a terapią placebo, RR=0,92 (95%CI: 0,72; 1,17) – patrz tabela 137 i rycina 54. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wynik metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 137. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	220	85,6	261	221	84,7	1,01 (0,94; 1,09)	0,766
CLASSIC II	18	14	77,8	18	18	100,0	0,78 (0,60; 1,02)	0,068
Metaanaliza (random model)							0,92 (0,72; 1,17)	0,49

Rycina 54. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



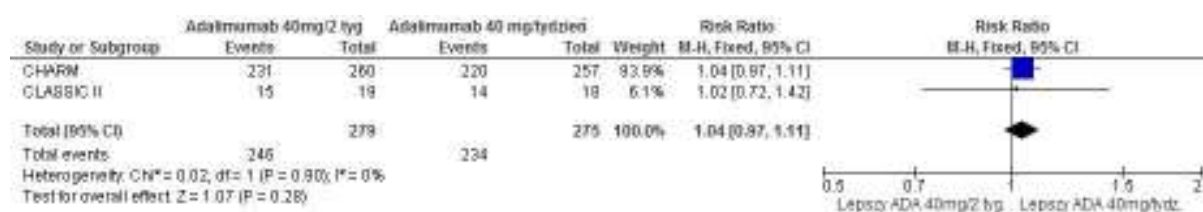
### 5.2.1.2.1.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem było porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień a terapią adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień – patrz tabela 138 i rycina 55.

Tabela 138. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	231	88,8	257	220	85,6	1,04 (0,97; 1,11)	0,270
CLASSIC II	19	15	78,9	18	14	77,8	1,02 (0,72; 1,42)	0,931
Metaanaliza (fixed model)							1,04 (0,97; 1,11)	0,28

Rycina 55. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



#### 5.2.1.2.1.4 Infliksymab

W badaniu ACCENT II, ogólna częstość działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących infliksymab a tą, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 139.

Tabela 139. Bezpieczeństwo – działania niepożądane ogółem – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
ACCENT II	138	123	89,1	144	133	92,4	0,97 (0,90; 1,04)	0,351

#### 5.2.1.2.2 Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania

##### 5.2.1.2.2.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z istotnie mniejszym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania.



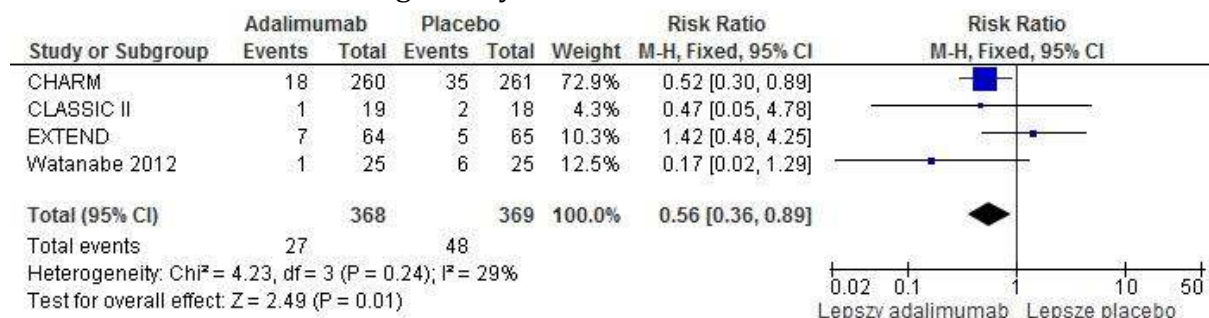
W badaniach CLASSIC II, EXTEND i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania – patrz tabela 140.

Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania jest istotnie mniejsze podczas terapii adalimumabem w dawce 40 mg (co 2. tydzień) w porównaniu z terapią placebo, RR=0,56 (95%CI: 0,36; 0,89) – patrz tabela 140 i rycina 56.

Tabela 140. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	260	18	6,9	261	35	13,4	0,52 (0,30; 0,89)	0,017	15,42 (8,6; 75,3)
CLASSIC II	19	1	5,3	18	2	11,1	0,47 (0,05; 4,78)	0,526	-
EXTEND	64	7	10,9	65	5	7,7	1,42 (0,48; 4,25)	0,529	-
Watanabe 2012	25	1	4,0	25	6	24,0	0,17 (0,02; 1,29)	0,086	-
Metaanaliza (fixed model)							0,56 (0,36; 0,89)	0,01	17,5 (12; 69,9)

Rycina 56. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z istotnie mniejszym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania.

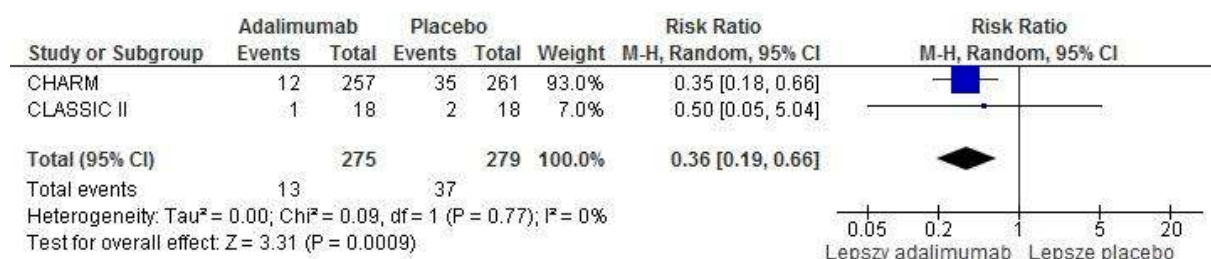
W badaniu CLASSIC II terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania – patrz tabela 141.

Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania jest istotnie mniejsze podczas terapii adalimumabem w dawce 40 mg (co tydzień) w porównaniu z terapią placebo, RR=0,36 (95%CI: 0,19; 0,66) – patrz tabela 141 i rycina 57.

Tabela 141. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania - adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	257	12	4,7	261	35	13,4	0,35 (0,18; 0,66)	0,001	11,44 (7,3; 25,9)
CLASSIC II	18	1	5,6	18	2	11,1	0,50 (0,05; 5,04)	0,556	-
Metaanaliza (fixed model)							0,36 (0,19; 0,66)	<0,001	11,8 (9,3; 22,2)

Rycina 57. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.2.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 142 i rycina 58.

Tabela 142. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	18	6,9	257	12	4,7	1,48 (0,73; 3,02)	0,277
CLASSIC II	19	1	5,3	18	1	5,6	0,95 (0,06; 14,04)	0,969
Metaanaliza (fixed model)							1,44 (0,73; 2,86)	0,30

Rycina 58. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



#### 5.2.1.2.2.4 Infliksymab

W badaniu ACCENT I działania niepożądane prowadzące do przerwania badania występowały istotnie częściej wśród pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo – patrz tabela 143.

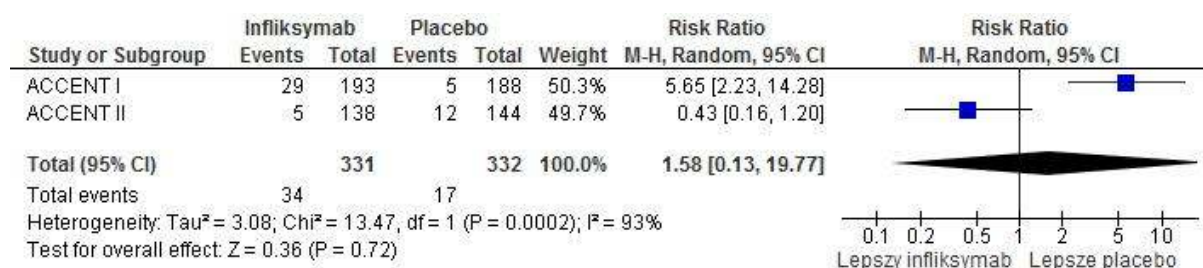
W badaniu ACCENT II działania niepożądane prowadzące do przerwania badania występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupami.

Metaanaliza tych dwóch badań wykazała, że terapia infliksymabem wiąże się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania – patrz tabela 143 i rycina 59.

Tabela 143. Bezpieczeństwo – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT I	193	29	15,0	188	5	2,7	5,65 (2,23; 14,29)	<0,001	8,09 (5,6; 14,7)
ACCENT II	138	5	3,6	144	12	8,3	0,43 (0,16; 1,20)	0,108	-
Metaanaliza (random model)							1,58 (0,13; 19,77)	0,72	-

Rycina 59. Bezpieczeństwo – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo – metaanaliza.



### 5.2.1.2.3 Poważne działania niepożądane

#### 5.2.1.2.3.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z istotnie mniejszym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

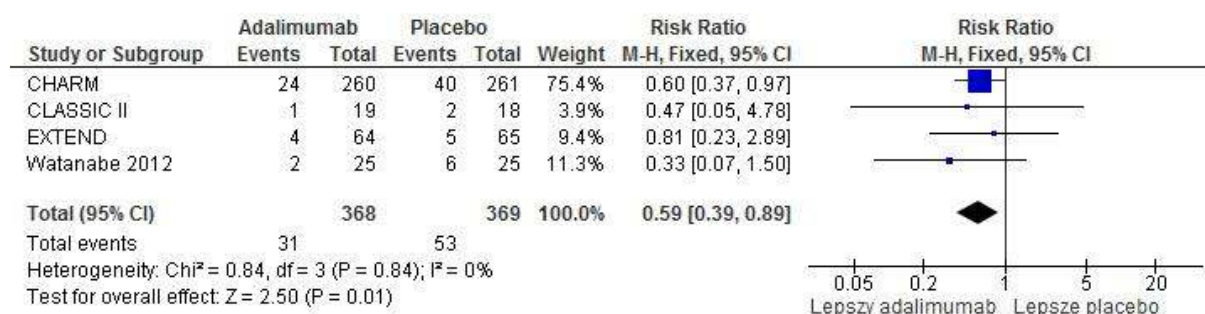
W badaniach CLASSIC II, EXTEND i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych – patrz tabela 144.

Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała, że ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest istotnie mniejsze podczas terapii adalimumabem w porównaniu do terapii placebo, RR=0,59 (95%CI: 0,39; 0,89) – patrz tabela 144 i rycina 60.

Tabela 144. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	260	24	9,2	261	40	15,3	0,60 (0,37; 0,97)	0,037	-
CLASSIC II	19	1	5,3	18	2	11,1	0,47 (0,05; 4,78)	0,527	-
EXTEND	64	4	6,3	65	5	7,7	0,81 (0,23; 2,89)	0,748	-
Watanabe 2012	25	2	8,0	25	6	24,0	0,33 (0,07; 1,50)	0,152	-
Metaanaliza (fixed model)							0,59 (0,39; 0,89)	0,01	17 (11,4; 63,3)

Rycina 60. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.3.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM i CLASSIC II terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest istotnie mniejsze podczas terapii adalimumabem w porównaniu do terapii placebo, RR=0,58 (95%CI: 0,35; 0,96) – patrz tabela 145 i rycina 61.

Tabela 145. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	257	21	8,2	261	35	13,4	0,61 (0,36; 1,02)	0,06	-
CLASSIC II	18	0	0,0	18	2	11,1	0,20 (0,01; 3,89)	0,29	-
Metaanaliza (fixed model)							0,58 (0,35; 0,96)	0,03	18 (11,6; 188,5)

Rycina 61. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



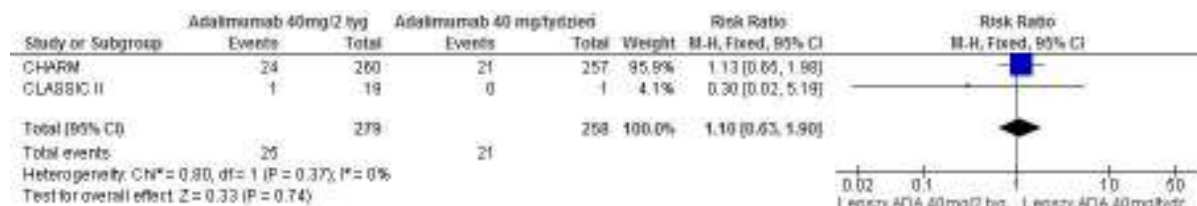
### 5.2.1.2.3.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 146 i rycina 62.

Tabela 146. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	24	9,2	257	21	8,2	1,13 (0,65; 1,98)	0,669
CLASSIC II	19	1	5,3	18	0	0,0	2,85 (0,12; 65,75)	0,513
Metaanaliza (fixed model)							1,10 (0,63; 1,90)	0,74

Rycina 62. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



### 5.2.1.2.3.4 Infliksymab

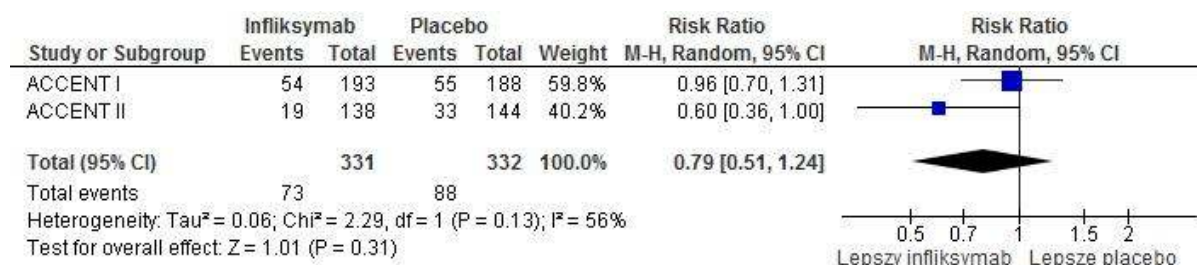
W badaniach ACCENT I i ACCENT II poważne działania niepożądane występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących placebo, w porównaniu do grupy leczonej infliksymabem, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.

Metaanaliza tych dwóch badań wykazała, że ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem a placebo – patrz tabela 147, rycina 63.

Tabela 147. Bezpieczeństwo – poważne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
ACCENT I	193	54	28,0	188	55	29,3	0,96 (0,70; 1,31)	0,783
ACCENT II	138	19	13,8	144	33	22,9	0,60 (0,36; 1,00)	0,052
Metaanaliza (random model)							0,79 (0,51; 1,24)	0,31

Rycina 63. Bezpieczeństwo – poważne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo – metaanaliza.





## 5.2.1.2.4 Infekcyjne działania niepożądane

### 5.2.1.2.4.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM i EXTEND terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z istotnie większym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych.

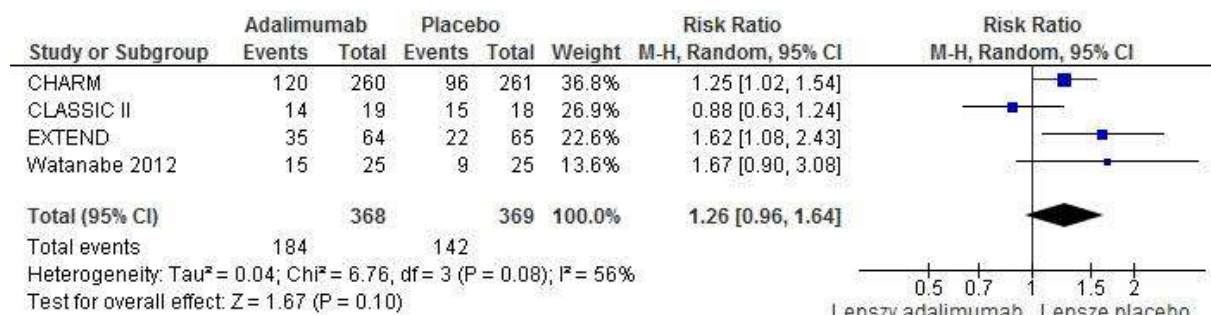
W badaniach CLASSIC II i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 148.

Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała, że ryzyko wystąpienia infekcyjnych działań jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem a placebo RR=1,26 (95%CI: 0,96; 1,64) – patrz tabela 149 i rycina 64. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wynik metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 148. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	260	120	46,2	261	96	36,8	1,25 (1,02; 1,54)	0,031	10,67 (5,6; 105,3)
CLASSIC II	19	14	73,7	18	15	83,3	0,88 (0,63; 1,24)	0,477	-
EXTEND	64	35	54,7	65	22	33,8	1,62 (1,08; 2,43)	0,021	4,80 (2,7; 24,5)
Watanabe 2012	25	15	60,0	25	9	36,0	1,67 (0,90; 3,08)	0,102	-
Metaanaliza (random model)							1,26 (0,96; 1,64)	0,10	-

Rycina 64. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.





### 5.2.1.2.4.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych. W badaniu CLASSIC II terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z istotnie większym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem a placebo, RR=0,73 (95%CI: 0,25; 2,14) – patrz tabela 149 i rycina 65. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wynik metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 149. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	257	114	44,4	261	96	36,8	1,21 (0,98; 1,49)	0,080	
CLASSIC II	18	6	33,3	18	15	83,3	0,40 (0,20; 0,79)	0,009	2,00 (1,3; 4,5)
Metaanaliza (random model)							0,73 (0,25; 2,14)	0,57	

Rycina 65. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



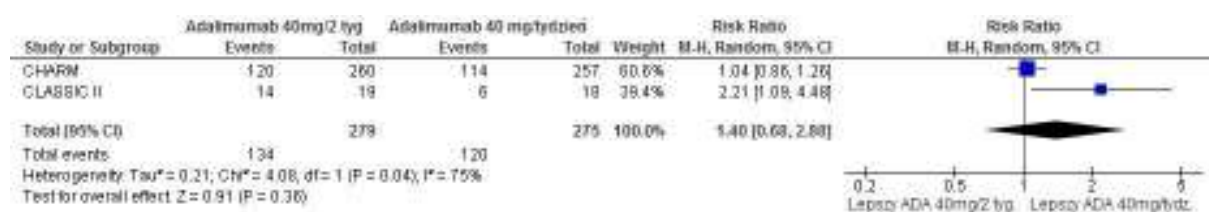
### 5.2.1.2.4.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia infekcyjnych działań niepożądanych było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 150 i rycina 66.

Tabela 150. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	120	46,2	257	114	44,4	1,04 (0,86; 1,26)	0,682
CLASSIC II	19	14	73,7	18	6	33,3	2,21 (1,09; 4,48)	0,028
Metaanaliza (random model)							1,40 (0,68; 2,88)	0,36

Rycina 66. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



## 5.2.1.2.5 Poważne infekcyjne działania niepożądane

### 5.2.1.2.5.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 151.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem a placebo RR=0,73 (95%CI: 0,30; 1,79) – patrz tabela 151 i rycina 67.

Tabela 151. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	7	2,7	261	9	3,4	0,78 (0,30; 2,07)	0,618
Watanabe 2012	25	1	4,0	25	2	8,0	0,50 (0,05; 5,17)	0,561
Metaanaliza (fixed model)							0,73 (0,30; 1,79)	0,49

Rycina 67. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.5.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych – patrz tabela 152.

Tabela 152. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	7	2,7	260	7	2,7	0,99 (0,35; 2,78)	0,982

### 5.2.1.2.5.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 153.

Tabela 153. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	7	2,7	261	9	3,4	0,78 (0,30; 2,07)	0,618

#### 5.2.1.2.5.4 Infliksymab

W badaniu ACCENT II, poważne infekcyjne działania niepożądane występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących infliksymab a tą, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 154.

Tabela 154. Bezpieczeństwo – poważne infekcyjne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
ACCENT II	138	4	2,9	144	9	6,3	0,46 (0,15; 1,47)	0,192

#### 5.2.1.2.6 Działania niepożądane w miejscu iniekcji/infuzji

##### 5.2.1.2.6.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z istotnie większym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji.

W badaniach CLASSIC II i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji – patrz tabela 159.

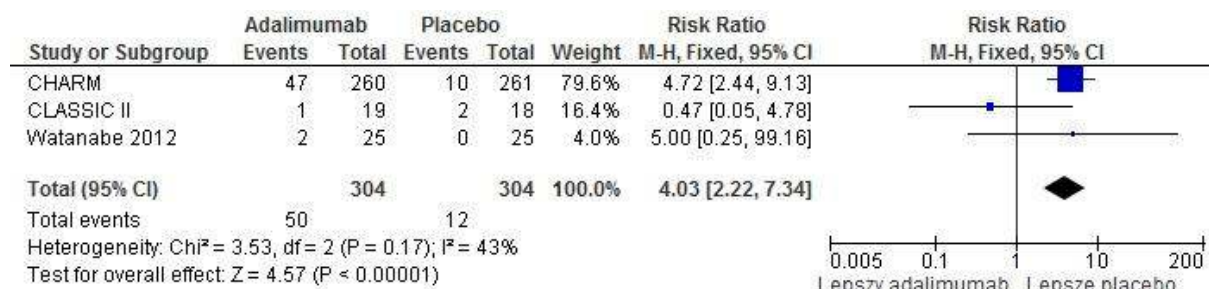
Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji jest istotnie wyższe podczas terapii adalimumabem, w porównaniu do terapii placebo RR=4,03 (95%CI: 2,22; 7,34) – patrz tabela 155 i rycina 68.

Tabela 155. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	260	47	18,1	261	10	3,8	4,72 (2,44; 9,13)	<0,001	7,02 (5,1; 11,1)
CLASSIC II	19	1	5,3	18	2	11,1	0,47 (0,05; 4,78)	0,526	-
Watanabe 2012*	25	2	8,0	25	0	0,0	5,00 (0,25; 99,17)	0,291	-
Metaanaliza (fixed model)							4,03 (2,22; 7,34)	<0,001	8,4 (4; 20,8)

\* Dane z clinicaltrials.gov

Rycina 68. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.6.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

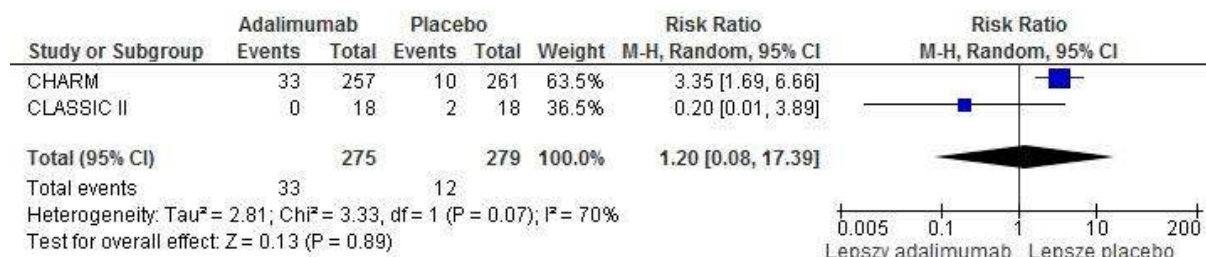
W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z istotnie większym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji. W badaniu CLASSIC II terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji – patrz tabela 156.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji jest porównywalne do ryzyka związanego z przyjmowaniem placebo RR=1,20 (95%CI: 0,08; 17,39) – patrz tabela 156 i rycina 69. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wynik metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 156. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	257	33	12,8	261	10	3,8	3,35 (1,69; 6,66)	0,001	11,10 (7,3; 23,2)
CLASSIC II	18	0	0,0	18	2	11,1	0,20 (0,01; 3,89)	0,288	-
Metaanaliza (random model)							1,20 (0,08; 17,39)	0,89	-

Rycina 69. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



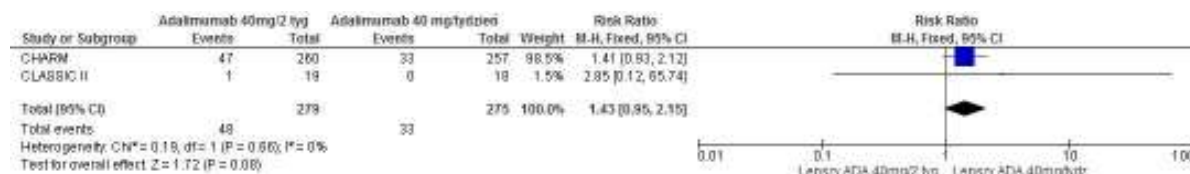
### 5.2.1.2.6.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w miejscu iniekcji było porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień a terapią adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień – patrz tabela 157 i rycina 70.

Tabela 157. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	47	18,1	257	33	12,8	1,41 (0,93; 2,12)	0,102
CLASSIC II	19	1	5,3	18	0	0,0	2,85 (0,12; 65,75)	0,513
Metaanaliza (fixed model)							1,43 (0,95; 2,15)	0,08

Rycina 70. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



### 5.2.1.2.6.4 Infliksymab

W badaniach ACCENT I i ACCENT II częstość występowania reakcji w miejscu infuzji była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących infliksymab a tą, w której pacjenci otrzymywali placebo, patrz tabela 157.

Metaanaliza dwóch badań wykazała, że terapia infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. wiąże się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w miejscu infuzji – patrz tabela 158 i rycina 71.

Tabela 158. Bezpieczeństwo – działania niepożądane w miejscu infuzji – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
ACCENT I	193	54	28,0	188	55	29,3	0,96 (0,70; 1,31)	0,78
ACCENT II	138	22	15,9	144	24	16,7	0,96 (0,56; 1,62)	0,869
Metaanaliza (fixed model)							0,96 (0,73; 1,26)	0,75

Rycina 71. Bezpieczeństwo – działania niepożądane w miejscu iniekcji – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo – metaanaliza.



## 5.2.1.2.7 Ból brzucha

### 5.2.1.2.7.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM i EXTEND terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia bólu brzucha – patrz tabela 159.

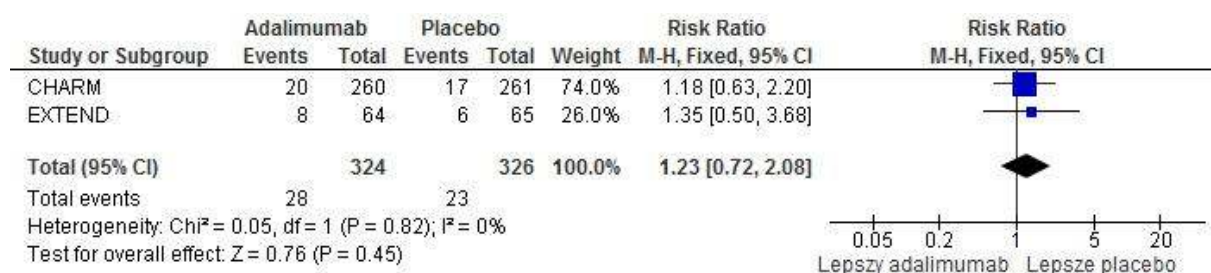
Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia bólu brzucha jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem a placebo RR=1,23 (95%CI: 0,72; 2,08) – patrz tabela 159 i rycina 72.



Tabela 159. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	20	7,7	261	17	6,5	1,18 (0,63; 2,20)	0,601
EXTEND	64	8	12,5	65	6	9,2	1,35 (0,50; 3,68)	0,553
Metaanaliza (fixed model)							1,23 (0,72; 2,08)	0,45

Rycina 72. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.7.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia bólu brzucha – patrz tabela 160.

Tabela 160. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	19	7,4	261	17	6,5	1,14 (0,60; 2,13)	0,694

### 5.2.1.2.7.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia bólu brzucha było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 161.



Tabela 161. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	20	7,7	257	19	7,4	1,04 (0,57; 1,90)	0,898

### 5.2.1.2.8 Biegunka

#### 5.2.1.2.8.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia biegunki – patrz tabela 162.

Tabela 162. Bezpieczeństwo leczenia – biegunka – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	10	3,8	261	15	5,7	0,67 (0,31; 1,46)	0,314

#### 5.2.1.2.8.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia biegunki – patrz tabela 163.

Tabela 163. Bezpieczeństwo leczenia – biegunka – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	12	4,7	261	15	5,7	0,81 (0,39; 1,70)	0,582

#### 5.2.1.2.8.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia biegunki było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 164.

Tabela 164. Bezpieczeństwo leczenia – biegunka – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	10	3,8	257	12	4,7	0,82 (0,36; 1,87)	0,644

## 5.2.1.2.9 Nudności

### 5.2.1.2.9.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM i EXTEND terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia nudności – patrz tabela 165.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia nudności jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem a placebo RR=1,27 (95%CI: 0,71; 2,27) – patrz tabela 165 i rycina 73.

Tabela 165. Bezpieczeństwo leczenia – nudności - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	19	7,3	261	16	6,1	1,19 (0,63; 2,27)	0,592
EXTEND	64	5	7,8	65	3	4,6	1,69 (0,42; 6,79)	0,458
Metaanaliza (fixed model)							1,27 (0,71; 2,27)	0,42

Rycina 73. Bezpieczeństwo leczenia – nudności – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.9.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia nudności – patrz tabela 166.

Tabela 166. Bezpieczeństwo leczenia – nudności – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	22	8,6	261	16	6,1	1,40 (0,75; 2,60)	0,292

### 5.2.1.2.9.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia nudności było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 167.

Tabela 167. Bezpieczeństwo leczenia – nudności – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	19	7,3	257	22	8,6	0,85 (0,47; 1,54)	0,599

## 5.2.1.2.10 Zaostrzenie choroby Crohna

### 5.2.1.2.10.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z istotnie mniejszym w porównaniu do placebo ryzykiem zaostrzenia choroby Crohna. W badaniu CLASSIC II terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem zaostrzeniem choroby Crohna – patrz tabela 168.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko zaostrzenia choroby Crohna jest istotnie niższe podczas terapii adalimumabem w porównaniu do terapii placebo RR=0,62 (95%CI: 0,46; 0,83) – patrz tabela 168 i rycina 74.

Tabela 168. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	260	51	19,6	261	84	32,%	0,61 (0,45; 0,82)	0,001	7,96 (5,0; 19,5)
CLASSIC II	19	4	21,1	18	5	27,8	0,76 (0,24; 2,38)	0,635	-
Metaanaliza (fixed model)							0,62 (0,46; 0,83)	0,001	8,2 (5,8; 18,4)

Rycina 74. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.10.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z istotnie mniejszym w porównaniu do placebo ryzykiem zaostrzenia choroby Crohna. W badaniu CLASSIC II terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem zaostrzenia choroby Crohna – patrz tabela 169.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko zaostrzenia choroby Crohna jest istotnie niższe podczas terapii adalimumabem w porównaniu do terapii placebo RR=0,57 (95%CI: 0,42; 0,77) – patrz tabela 169 i rycina 75.

Tabela 169. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	257	48	18,7	261	84	32,2	0,58 (0,43; 0,79)	0,001	7,40 (4,8; 16,4)
CLASSIC II	18	2	11,1	18	5	27,8	0,40 (0,09; 1,80)	0,232	-
Metaanaliza (fixed model)							0,57 (0,42; 0,77)	<0,001	7,3 (5,4; 13,6)

Rycina 75. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



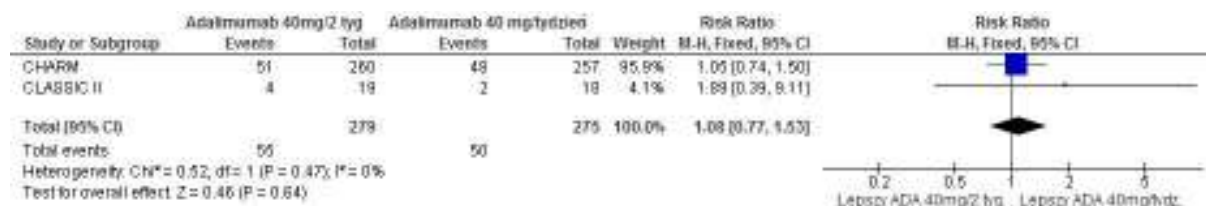
### 5.2.1.2.10.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko zaostrzenia choroby Crohna było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 170 i rycina 76.

Tabela 170. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	51	19,6	257	48	18,7	1,05 (0,74; 1,50)	0,786
CLASSIC II	19	4	21,1	18	2	11,1	1,89 (0,39; 9,11)	0,425
Metaanaliza (fixed model)							1,08 (0,77; 1,53)	0,64

Rycina 76. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



### 5.2.1.2.11 Ból głowy

#### 5.2.1.2.11.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

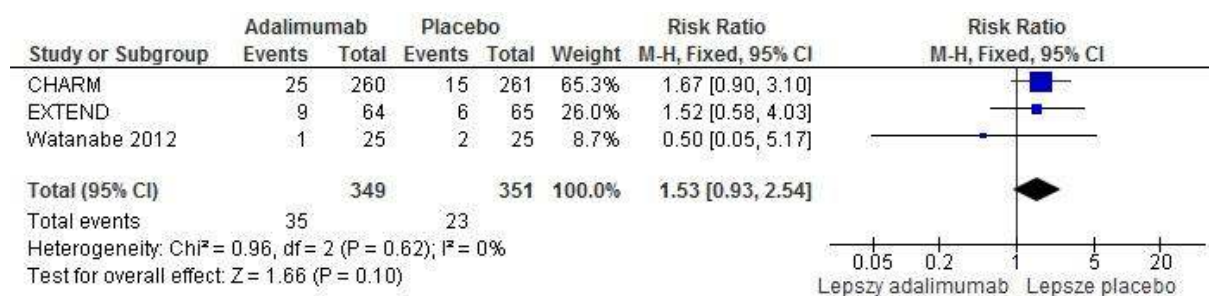
W badaniu CHARM, EXTEND i Watanabe 2012 ryzyko wystąpienia bólu głowy było porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie a placebo.

Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała, że ryzyko wystąpienia bólu głowy jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem a placebo RR=1,53 (95%CI: 0,93; 2,54) – patrz tabela 171 i rycina 77.

Tabela 171. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	25	9,6	261	15	5,7	1,67 (0,90; 3,10)	0,102
EXTEND	64	9	14,1	65	6	9,2	1,52 (0,58; 4,03)	0,397
Watanabe 2012	25	1	4,0	25	2	8,0	0,50 (0,05; 5,17)	0,561
Metaanaliza (fixed model)							1,53 (0,93; 2,54)	0,10

Rycina 77. leczenia – ból głowy– adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.11.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z istotnie wyższym w porównywaniu do placebo ryzykiem wystąpienia bólu głowy – patrz tabela 172.

Tabela 172. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	257	30	11,7	261	15	5,7	2,03 (1,12; 3,68)	0,020	16,87 (9,3; 91,7)

**5.2.1.2.11.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień**

Ryzyko wystąpienia bólu głowy było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 173.

Tabela 173. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	25	9,6	257	30	11,7	0,82 (0,50; 1,36)	0,449

**5.2.1.2.12 Zmęczenie****5.2.1.2.12.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień**

W badaniach CHARM i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia zmęczenia – patrz tabela 174.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia zmęczenia jest wyższe (na granicy istotności statystycznej) dla terapii adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie w porównaniu z placebo, RR=2,27 (95%CI: 1,00; 5,13) – patrz tabela 174 i rycina 78.

Tabela 174. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	11	4,2	261	6	2,3	1,84 (0,69; 4,90)	0,222
EXTEND	64	7	10,9	65	2	3,1	3,55 (0,77; 16,47)	0,105
Metaanaliza (fixed model)							2,27 (1,00; 5,13)	0,05

Rycina 78. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.12.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z istotnie zwiększonym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia zmęczenia, RR=3,39 (95%CI: 1,38; 8,29) – patrz tabela 175.

Tabela 175. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	257	20	7,8	261	6	2,3	3,39 (1,38; 8,29)	0,008	18,24 (10,8; 57,6)

### 5.2.1.2.12.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia zmęczenia było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 176.

Tabela 176. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	11	4,2	257	20	7,8	0,54 (0,27; 1,11)	0,095



### 5.2.1.2.13 Bóle stawów

#### 5.2.1.2.13.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniach CHARM i Watanabe 2012 terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia bólu stawów – patrz tabela 177.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia bólu stawów jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie a terapią placebo, RR=1,27 (95%CI: 0,78; 2,05) – patrz tabela 177 i rycina 79.

Tabela 177. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów- adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	27	10,4	261	23	8,8	1,18 (0,69; 2,00)	0,543
EXTEND	64	7	10,9	65	4	6,2	1,78 (0,55; 5,78)	0,339
Metaanaliza (fixed model)							1,27 (0,78; 2,05)	0,34

Rycina 79. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



#### 5.2.1.2.13.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia bólu stawów – patrz tabela 178.

Tabela 178. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	34	13,2	261	23	8,8	1,50 (0,91; 2,48)	0,111

### 5.2.1.2.13.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia bólu stawów było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 179.

Tabela 179. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	27	10,4	257	34	13,2	0,78 (0,49; 1,26)	0,318

### 5.2.1.2.14 Ból gardła

#### 5.2.1.2.14.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia bólu gardła – patrz tabela 180.

Tabela 180. Bezpieczeństwo leczenia – ból gardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	11	4,2	261	14	5,4	0,78 (0,35; 1,75)	0,546

#### 5.2.1.2.14.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia bólu gardła – patrz tabela 181.

Tabela 181. Bezpieczeństwo leczenia – ból gardła – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	7	2,7	261	14	5,4	0,51 (0,21; 1,24)	0,136

#### 5.2.1.2.14.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia bólu gardła było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 182.

Tabela 182. Bezpieczeństwo leczenia – ból gardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	N	N	N	n	%		
CHARM	260	11	4,2	257	7	2,7	1,55 (0,61; 3,94)	0,354

#### 5.2.1.2.15 Zapalenie nosogardła

##### 5.2.1.2.15.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniach CHARM, CLASSIC II, EXTEND terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia zapalenia nosogardła – patrz tabela 183. W badaniu Watanabe 2012, terapia adalimumabem zwiększała istotnie ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła.

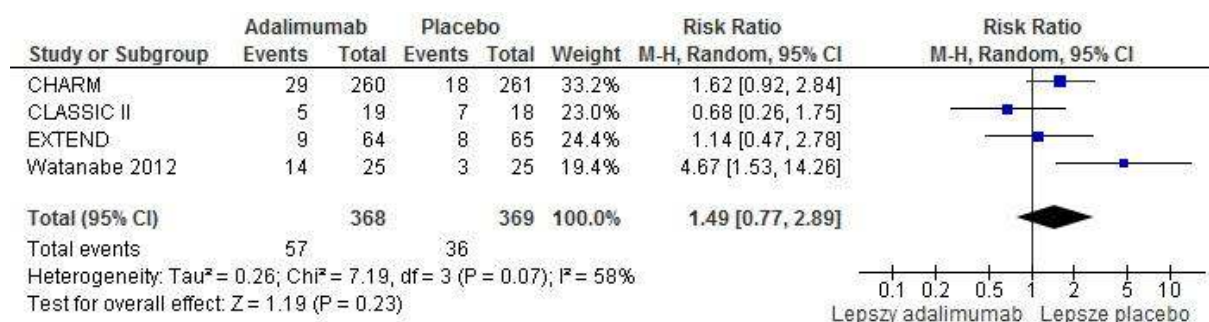
Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała, że ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie a terapią placebo, RR=1,49 (95%CI: 0,77; 2,98) – patrz tabela 183 i rycina 80. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wynik metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 183. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	260	29	11,2	261	18	6,9	1,62 (0,92; 2,84)	0,094	
CLASSIC II	19	5	26,3	18	7	38,9	0,68 (0,26; 1,75)	0,420	
EXTEND	64	9	14,1	65	8	12,3	1,14 (0,47; 2,78)	0,769	
Watanabe 2012*	25	14	56,0	25	3	12,0	4,67 (1,53; 14,26)	0,007	2,27 (1,5; 4,8)
Metaanaliza (random model)							1,49 (0,77; 2,98)	0,23	

\*Dane z clinicaltrials.gov

Rycina 80. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.



### 5.2.1.2.15.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CLASSIC II terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia zapalenia nosogardła – patrz tabela 184. W badaniu CHARM, terapia adalimumabem zwiększała istotnie ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła.

Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła jest porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie a terapią placebo, RR=0,96 (95%CI: 0,24; 3,75) – patrz tabela 188 i rycina 81. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, wynik metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Tabela 184. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	31	12,1	261	18	6,9	1,75 (1,00; 3,05)	0,048
CLASSIC II	18	3	16,7	18	7	38,9	0,43 (0,13; 1,40)	0,161
Metaanaliza (random model)							0,96 (0,24; 3,75)	0,95

Rycina 81. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.



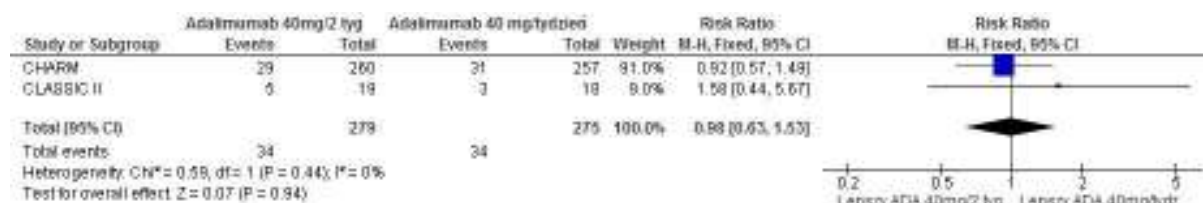
### 5.2.1.2.15.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła było porównywalne pomiędzy terapią adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień a terapią adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień – patrz tabela 185 i rycina 82.

Tabela 185. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	29	11,2	257	31	12,1	0,92 (0,57; 1,49)	0,747
CLASSIC II	19	5	26,3	18	3	16,7	1,58 (0,44; 5,67)	0,484
Metaanaliza (random model)							0,98 (0,63; 1,53)	0,94

Rycina 82. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.



## 5.2.1.2.16 Zapalenie zatok

### 5.2.1.2.16.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok – patrz tabela 186.

Tabela 186. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie zatok – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC II	19	4	21,1	18	1	5,6	3,79 (0,47; 30,77)	0,212

### 5.2.1.2.16.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok – patrz tabela 187.

Tabela 187. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie zatok - adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC II	18	1	5,6	18	1	5,6	1,00 (0,07; 14,79)	1,000

### 5.2.1.2.16.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia zapalenia zatok było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 188.

Tabela 188. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie zatok – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CLASSIC II	19	4	21,1	18	1	5,6	3,79 (0,47; 30,77)	0,212

### 5.2.1.2.17 Gorączka

#### 5.2.1.2.17.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia gorączki – patrz tabela 189.

Tabela 189. Bezpieczeństwo leczenia – gorączka - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	14	5,4	261	14	5,4	1,00 (0,49; 2,06)	0,992

#### 5.2.1.2.17.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia gorączki – patrz tabela 190.

Tabela 190. Bezpieczeństwo leczenia – gorączka - adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	17	6,6	261	14	5,4	1,23 (0,62; 2,45)	0,549

#### 5.2.1.2.17.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia gorączki było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 191.

Tabela 191. Bezpieczeństwo leczenia – gorączka – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	14	5,4	257	17	6,6	0,81 (0,41; 1,62)	0,557

### 5.2.1.2.18 Infekcje górnych dróg oddechowych

#### 5.2.1.2.18.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych – patrz tabela 192.

Tabela 192. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje górnych dróg oddechowych - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	12	4,6	261	16	6,1	0,75 (0,36; 1,56)	0,445

#### 5.2.1.2.18.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych – patrz tabela 193.

Tabela 193. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje górnych dróg oddechowych - adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	16	6,2	261	16	6,1	1,02 (0,52; 1,99)	0,964



**5.2.1.2.18.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień**

Ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 194.

Tabela 194. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	12	4,6	257	16	6,2	0,74 (0,36; 1,54)	0,4206

**5.2.1.2.19 Infekcje dróg moczowych****5.2.1.2.19.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień**

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z istotnie większym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia infekcji dróg moczowych, RR=15,23 (95%CI: 2,03; 114,48) – patrz tabela 195.

Tabela 195. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje dróg moczowych - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	260	11	4,2	261	1	0,4	11,04 (1,44; 84,92)	0,021	25,99 (15,6; 77,6)

**5.2.1.2.19.2 Adalimumab 40 mg co tydzień**

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień wiązała się z istotnie większym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia infekcji dróg moczowych, RR=11,04 (95%CI: 1,44; 84,92) – patrz tabela 196.

Tabela 196. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje dróg moczowych - adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	257	15	5,8	261	1	0,4	15,23 (2,03; 114,48)	0,008	18,34 (11,9; 40,1)

### 5.2.1.2.19.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowych było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 197.

Tabela 197. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje dróg moczowych – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	11	4,2	257	15	5,8	0,72 (0,34; 1,55)	0,406

### 5.2.1.2.20 Grypa

#### 5.2.1.2.20.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/2 tygodnie wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia grypy – patrz tabela 198.

Tabela 198. Bezpieczeństwo leczenia – grypa - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	14	5,4	261	13	5,0	1,08 (0,52; 2,25)	0,835

#### 5.2.1.2.20.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CHARM, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/tydzie (co tydzień) wiązała się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia grypy – patrz tabela 199.

Tabela 199. Bezpieczeństwo leczenia – grypa - adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	257	13	5,1	261	13	5,0	1,02 (0,48; 2,15)	0,968

### 5.2.1.2.20.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ryzyko wystąpienia grypy było porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 200.

Tabela 200. Bezpieczeństwo leczenia – grypa – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	260	14	5,4	257	13	5,1	1,06 (0,51; 2,22)	0,868

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

## 5.2.2 Populacja z przetokami

### 5.2.2.1 Faza indukcja remisji – badania z krótkim czasem obserwacji

Analiza bezpieczeństwa krótkoterminowej terapii adalimumabem wśród pacjentów z chorobą Crohna z przetokami nie była możliwa ze względu na brak danych.

### 5.2.2.2 Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji

Dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przetokami w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna dostępne są dla badania CHARM. Z dostępnych danych wynika, że z 70 pacjentów z przetokami przyjmujących adalimumab, 30 otrzymywało 40 mg co 2. tydzień, 40 pacjentów przyjmowało adalimumab 40 mg raz w tygodniu. W publikacji Colombel 2009 te dwie grupy analizowano łącznie, nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa dla poszczególnych dawek adalimumabu.

#### 5.2.2.2.1 Działania niepożądane ogółem

##### 5.2.2.2.1.1 Adalimumab

Częstość działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg co 2. tydzień i 40 mg raz w tygodniu a grupą placebo – patrz tabela 202.

Tabela 202. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – działania niepożądane ogółem.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	70	59	84,3	47	38	80,9	1,04 (0,88; 1,24)	0,64

##### 5.2.2.2.1.2 Infliksymab

W badaniu ACCENT II, ogólna częstość działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących infliksymab a tą, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 203.

Tabela 203. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – działania niepożądane ogółem – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT II	138	123	89,1	144	133	92,4	0,97 (0,90; 1,04)	0,351	-

### 5.2.2.2.2 Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania

#### 5.2.2.2.2.1 Adalimumab

Częstość działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania była porównywalna pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg co 2. tydzień i 40 mg raz w tygodniu a grupą placebo – patrz tabela 204.

Tabela 204. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	70	4	5,7	47	3	6,4	0,90 (0,21; 3,82)	0,88

#### 5.2.2.2.2.2 Infliksymab

Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania występowały częściej w grupie przyjmujących placebo w porównaniu do grupy leczonej adalimumabem, odpowiednio 8,3% vs 3,6%, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej patrz tabela 205.

Tabela 205. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT II	138	5	3,6	144	12	8,3	0,43 (0,16; 1,20)	0,108	-

### 5.2.2.2.3 Poważne działania niepożądane

#### 5.2.2.2.3.1 Adalimumab

Poważne działania niepożądane występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg co 2. tydzień i 40 mg raz w tygodniu a grupą placebo – patrz tabela 206.

Tabela 206. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – poważne działania niepożądane.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	70	9	12,9	47	5	10,6	1,21 (0,43; 3,38)	0,72

#### 5.2.2.2.3.2 Infliksymab

W badaniu ACCENT II, poważne działania niepożądane występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących infliksymab a tą, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 207.

Tabela 207. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – poważne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT II	138	19	13,8	144	33	22,9	0,60 (0,36; 1,00)	0,052	-

### 5.2.2.2.4 Infekcyjne działania niepożądane

#### 5.2.2.2.4.1 Adalimumab

Infekcje były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (44,3% vs 34,0% odpowiednio w grupie otrzymujących adalimumab i placebo) i występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg co 2. tydzień i 40 mg raz w tygodniu a grupą placebo – patrz tabela 208.



Tabela 208. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – infekcyjne działania niepożądane.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	70	31	44,3	47	16	34,0	1,30 (0,81; 2,10)	0,28

### 5.2.2.2.5 Poważne infekcyjne działania niepożądane

#### 5.2.2.2.5.1 Adalimumab

Poważne infekcyjne działania niepożądane występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg co 2. tydzień i 40 mg raz w tygodniu a grupą placebo – patrz tabela 209.

Tabela 209. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – poważne infekcyjne działania niepożądane.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	70	5	7,1	47	2	4,3	1,68 (0,34; 8,29)	0,53

#### 5.2.2.2.5.2 Infliksymab

W badaniu ACCENT II częstość występowania poważnych infekcyjnych działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących infliksymab a tą, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 210.

Tabela 210. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – poważne infekcyjne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
ACCENT II	138	4	2,9	144	9	6,3	0,46 (0,15; 1,47)	0,192	-

## 5.2.2.2.6 Wrzód/ropień

### 5.2.2.2.6.1 Adalimumab

Wrzody/ropnie występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg co 2. tydzień i 40 mg raz w tygodniu a grupą placebo (11,4% vs 10,6%, odpowiednio w grupie otrzymujących adalimumab i placebo) – patrz tabela 211.

Tabela 211. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – wrzody/ropnie.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	70	8	11,4	47	5	10,6	1,07 (0,37; 3,08)	0,89

### 5.2.2.2.6.2 Infliksymab

W badaniu ACCENT II, częstość występowania wrzodów/ropni była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących infliksymab a tą, w której pacjenci otrzymywali placebo – patrz tabela 212

Tabela 212. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – wrzody/ropnie – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
ACCENT II	138	17	12,3	144	25	17,4	0,71 (0,40; 1,25)	0,238

## 5.2.2.2.7 Działania niepożądane w miejscu iniekcji

### 5.2.2.2.7.1 Adalimumab

Reakcje w miejscu iniekcji występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg co 2. tydzień i 40 mg raz w tygodniu a grupą placebo – Tabela 213.

Tabela 213. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – reakcje w miejscu iniekcji.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	70	3	4,3	47	2	4,3	1,01 (0,17; 5,80)	0,99

#### 5.2.2.2.7.2 Infliksymab

Występowanie reakcji w miejscu infuzji było porównywalne pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących infliksymab a tą, w której pacjenci otrzymywali placebo patrz tabela 214.

Tabela 214. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – reakcje w miejscu infuzji – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
ACCENT II	138	22	15,9	144	24	16,7	0,96 (0,56; 1,62)	0,869

#### 5.2.2.2.8 Infekcje oportunistyczne

##### 5.2.2.2.8.1 Adalimumab

Infekcje oportunistyczne występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg co 2. tydzień i 40 mg raz w tygodniu a grupą placebo – Tabela 215.

Tabela 215. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – infekcje oportunistyczne.

Badanie	Adalimumab			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	70	0	0,0	47	1	2,1	0,23 (0,01; 5,42)	0,36

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 216.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 5.3 Jakość życia

### 5.3.1 Populacja z przetokami lub bez przetok

#### 5.3.1.1 Faza indukcja remisji – badania z krótkim czasem obserwacji

##### 5.3.1.1.1 Średni końcowy wynik IBDQ

###### 5.3.1.1.1.1 Adalimumab 80/40 mg

W badaniu CLASSIC I, średni końcowy wynik IBDQ był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 80/40 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo – patrz tabela 217.

Tabela 217. Średni końcowy wynik IBDQ – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC I	75	158,1	-	74	147,6	-	10,5 (0,13; 20,87)	<0,05

###### 5.3.1.1.1.2 Adalimumab 160/80 mg

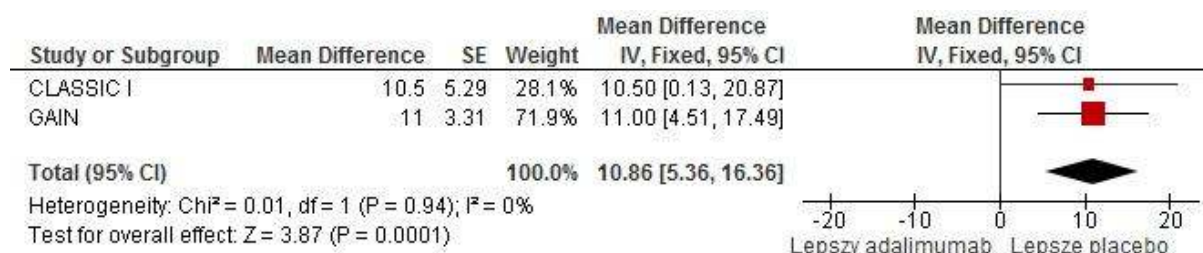
W badaniu CLASSIC I i GAIN, średni końcowy wynik IBDQ był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 160/80 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo – patrz tabela 218.

Metaanaliza obu badań wykazała, że terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg istotnie w porównaniu do placebo wpływa na jakość życia ocenianą za pomocą indeksu IBDQ – patrz tabela 218 i rycina 83.

Tabela 218. Średni końcowy wynik IBDQ – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC I	76	158,1	-	74	147,6	-	10,5 (0,13; 20,87)	<0,05
GAIN	159	150	-	166	139	-	11 (4,51; 17,49)	<0,001
Metaanaliza (fixed model)							10,86 (5,36; 16,36)	<0,001

Rycina 83. Średni końcowy wynik IBDQ – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.



### 5.3.1.1.1.3 Adalimumab 80/40 mg vs Adalimumab 160/80 mg

Średni końcowy wynik IBDQ był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 219.

Tabela 219. Średni końcowy wynik IBDQ – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Adalimumab 80/40 mg vs placebo	Adalimumab 160/80 mg vs placebo	Adalimumab 80/40 vs Adalimumab 160/80 mg
<b>MD (95% CI)</b>	<b>WMD (95% CI)</b>	<b>WMD (95% CI)</b>
10,5 (0,13; 20,87)	10,86 (5,36; 16,36)	-0,36 (-15,47; 14,75)

### 5.3.1.1.2 SF-36 MCS

#### 5.3.1.1.2.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu Watanabe 2012, pacjenci przyjmujący adalimumab istotnie w porównaniu do placebo poprawili jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w domenie mentalnej – patrz tabela 220. Różnica była istotna klinicznie (wzrost o co najmniej 3,9 punktu).

Tabela 220. Średnia zmiana w jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (komponenta mentalna) w porównaniu ze stanem początkowym – adalimumab 80/40 mg.

Badanie	Adalimumab 80/40 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Watanabe 2012	21	5,5	-	22	-1,6	-	7,1 (3,34; 10,86)	<0,001

### 5.3.1.1.2.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu Watanabe 2012, pacjenci przyjmujący adalimumab istotnie w porównaniu do placebo poprawili jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w domenie mentalnej – patrz tabela 221. Różnica była istotna klinicznie (wzrost o co najmniej 3,9 punktu)

Tabela 221. Średnia zmiana w jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (komponenta mentalna) – adalimumab 160/80 mg.

Badanie	Adalimumab 160/80 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Watanabe 2012	21	6,2	-	22	-1,6	-	7,8 (3,97; 11,63)	0,002

### 5.3.1.1.2.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Średnia zmiana w jakości życia była porównywalna pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 222.

Tabela 222. Średnia zmiana w jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (komponenta mentalna) w porównaniu ze stanem początkowym – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg – porównanie pośrednie.

Adalimumab 80/40 mg vs placebo	Adalimumab 160/80 mg vs placebo	Adalimumab 80/40 vs Adalimumab 160/80 mg
MD (95% CI)	MD (95% CI)	MD (95% CI)
7,1 (3,34; 10,86)	7,8 (3,97; 11,63)	-0,7 (-11,25; 9,85)

## 5.3.1.2 Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji

### 5.3.1.2.1 Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 52.-56.

#### 5.3.1.2.1.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu Watanabe, średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym była istotnie wyższa wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 40 mg co dwa tygodnie w porównaniu do grupy otrzymującej placebo – patrz tabela 223. W badaniach CHARM i Watanabe 2012 różnica była istotna klinicznie. (wzrost o co najmniej 16 punktów).

Niekompletne dane z badań CHARM, CLASSIC II i Watanabe 2012 uniemożliwiły analizę statystyczną i metaanalizę wszystkich trzech badań.

Tabela 223. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-25,1	-	22,5	-
CHARM	172	62,8	-	170	50	-	12,8	-
Watanabe 2012	21	27,9	32,44	22	1,8	35,42	26,1 (5,77; 46,43)	0,012

#### 5.3.1.2.1.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

Niekompletne dane z badań CHARM, CLASSIC II uniemożliwiły analizę statystyczną i metaanalizę obu badań. Różnica była istotna klinicznie w obu badaniach (wzrost o co najmniej 16 punktów) – patrz tabela 224.

Tabela 224. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	18	-5,9	-	18	-25,1	-	19,2	-
CHARM	157	66,2	-	170	50	-	16,2	-

#### 5.3.1.2.1.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ze względu na niekompletne dane, porównanie dwóch dawek adalimumabu nie było możliwe – patrz tabela 225.



Tabela 225. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-5,9	-	3,3	-
CHARM	172	62,8	-	157	66,2	-	-3,4	-

### 5.3.1.2.2 Średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu

#### 5.3.1.2.2.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Niekompletne dane z badań CHARM, CLASSIC II i Watanabe 2012 uniemożliwiły analizę statystyczną i metaanalizę wszystkich trzech badań – patrz tabela 226.

Tabela 226. Średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	19	178,4	-	18	162,4	-	16	ns
CHARM	172	189,5	-	170	173,3	-	16,2	-
Watanabe 2012	21	170,1	-	22	159	-	11,1	-

#### 5.3.1.2.2.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

Niekompletne dane z badań CHARM, CLASSIC II uniemożliwiły analizę statystyczną i metaanalizę obu badań – patrz tabela 227.

Tabela 227. Średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	18	185,6	-	18	162,4	-	23,2	-
CHARM	157	186	-	170	173,3	-	12,7	-

### 5.3.1.2.2.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ze względu na niekompletne dane, porównanie dwóch dawek adalimumabu nie było możliwe – patrz tabela 228.

Tabela 228. Średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	19	178,4	-	18	185,6	-	-7,2	-
CHARM	172	189,5	-	157	186	-	3,5	-

### 5.3.1.2.3 Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 24.-26.

#### 5.3.1.2.3.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Niekompletne dane z badania CHARM i CLASSIC II uniemożliwiły analizę statystyczną i metaanalizę obu badań. W badaniu CHARM różnica była istotna klinicznie (wzrost o co najmniej 16 punktów) – patrz tabela 229.

Tabela 229. Średnia zmiana w porównaniu ze stanem początkowym w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-25,1	-	22,5	-
CHARM	172	58,2	-	170	45,3	-	12,9	-

#### 5.3.1.2.3.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

Niekompletne dane z badania CHARM i CLASSIC uniemożliwiły analizę statystyczną i metaanalizę obu badań. W badaniu CLASSIC II różnica była istotna klinicznie (wzrost o co najmniej 16 punktów) – patrz tabela 230.

Tabela 230. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	18	-5,9	-	18	-25,1	-	19,2	-
CHARM	157	59,3	-	170	45,3	-	14	-

### 5.3.1.2.3.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Ze względu na niekompletne dane, porównanie dwóch dawek adalimumabu nie było możliwe – patrz tabela 235.

Tabela 231. Średnia zmiana w porównaniu ze stanem początkowym w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-5,9	-	3,3	-
CHARM	172	58,2	-	157	59,3	-	-1,1	-

### 5.3.1.2.4 Średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu

#### 5.3.1.2.4.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W badaniu CLASSIC II średni wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 40 mg co dwa tygodnie w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela 232.

Niekompletne dane z badania CHARM i Watanabe 2012 uniemożliwiły analizę statystyczną i metaanalizę wszystkich trzech badań. W badaniu CHARM różnica była istotna klinicznie (wzrost o co najmniej 16 punktów).

Tabela 232. Średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	19	176,3	-	18	167,6	-	8,7 (3,01; 14,39)	0,005
CHARM	172	184,9	-	170	168,6	-	16,3	-
Watanabe 2012	21	178	-	22	167	-	11	-

#### 5.3.1.2.4.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W badaniu CLASSIC II średni wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 40 mg co tydzień w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela 233.

Niekompletne dane z badania CHARM uniemożliwiły analizę statystyczną i metaanalizę obu badań. W badaniu CLASSIC II różnica była istotna klinicznie (wzrost o co najmniej 16 punktów).

Tabela 233. Średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CLASSIC II	18	192,2	-	18	167,6	-	24,6 (8,54; 40,66)	0,005
CHARM	157	179,1	-	170	168,6	-	10,5	-

#### 5.3.1.2.4.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Średni końcowy wynik IBDQ był porównywalny pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – patrz tabela 234.

Tabela 234. Średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień – porównanie pośrednie.

Adalimumab 40 mg co 2 tyg vs placebo	Adalimumab 40 mg co tydz. vs placebo	Adalimumab 40 mg co 2 tyg. vs Adalimumab 40 mg co tydz.
<b>MD (95% CI)</b>	<b>MD (95% CI)</b>	<b>MD (95% CI)</b>
8,7 (3,01; 14,39)	24,6 (8,54; 40,66)	-15,9 (-41,99; 10,19)

### 5.3.2 Populacja z przetokami

#### 5.3.2.1 Faza indukcji remisji – badania z krótkim czasem obserwacji

Brak danych.

#### 5.3.2.2 Podtrzymanie remisji – badania z długim czasem obserwacji

Dane dotyczące oceny jakości życia w subpopulacji pacjentów z przetokami w przebiegu choroby Crohna dostępne są dla badania CHARM. Dane te pochodzą z abstraktu konferencyjnego.<sup>46</sup> Spośród 117 pacjentów z przetokami w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy wzięli udział w badaniu CHARM, pomiar jakości życia przeprowadzono u 75 osób.

##### 5.3.2.2.1 Zmiana całkowitego wyniku IBDQ

###### 5.3.2.2.1.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Oceny jakości życia dokonano przy wykorzystaniu kwestionariusza Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Po 56 tygodniach obserwacji w grupie otrzymujących adalimumab (dawkowany co 2. tydzień) uzyskano istotnie większą poprawę wyniku IBDQ w porównaniu do placebo – patrz tabela 235. W badaniu CHARM różnica była istotna klinicznie (wzrost o co najmniej 16 punktów).

Tabela 235. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	21	43,5	-	26	21,6	-	21,9 (0,69; 43,11)	<0,05

### 5.3.2.2.1.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

Po 56 tygodniach obserwacji w grupie otrzymujących adalimumab (dawkowany co tydzień) uzyskano istotnie większą poprawę wyniku IBDQ w porównaniu do placebo – patrz tabela 236. W badaniu CHARM różnica była istotna klinicznie (wzrost o co najmniej 16 punktów).

Tabela 236. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
CHARM	28	46,8	-	26	21,6	-	25,2 (0,69; 49, 70)	<0,05

### 5.3.2.2.1.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym była porównywalna pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu – Tabela 237.

Tabela 237. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień – porównanie pośrednie.

Adalimumab 40 mg co 2 tyg vs placebo	Adalimumab 40 mg co tydz. vs placebo	Adalimumab 40 mg co 2 tyg. vs Adalimumab 40 mg co tydz.
<b>MD (95% CI)</b>	<b>MD (95% CI)</b>	<b>MD (95% CI)</b>
21,9 (0,69; 43,11)	25,2 (0,69; 49, 70)	-3,3 (-36,68; 30,08)

### 5.3.2.2.2 Odsetek pacjentów z $\geq 16$ -pkt. poprawą wyniku IBDQ

#### 5.3.2.2.2.1 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

W grupie otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 16-pkt. poprawę wyniku IBDQ (istotną klinicznie), był istotnie wyższy w porównaniu do placebo – patrz tabela 238.

Tabela 238. Jakość życia – odsetek pacjentów z  $\geq 16$ -pkt. poprawą wyniku IBDQ – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	21	16	76,2	26	12	46,2	1,65 (1,02; 2,67)	0,040	3,33 (1,8; 27,8)

#### 5.3.2.2.2 Adalimumab 40 mg co tydzień

W grupie otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 16-pkt. poprawę wyniku IBDQ (istotna klinicznie), był istotnie wyższy w porównaniu do placebo – patrz tabela 239.

Tabela 239. Jakość życia – odsetek pacjentów z  $\geq 16$ -pkt. poprawą wyniku IBDQ – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.

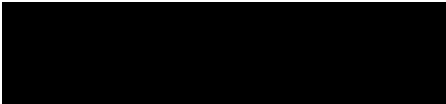
Badanie	Adalimumab 40 mg co tydz.			Placebo			RR (95% CI)	Wartość p	NNT
	N	n	%	N	n	%			
CHARM	28	24	85,7	26	12	46,2	1,86 (1,19; 2,89)	0,006	2,53 (1,6; 6,1)

#### 5.3.2.2.3 Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 16-pkt. poprawę wyniku IBDQ, był porównywalny pomiędzy terapią adalimumabem 40 mg podawanym co 2. tydzień a adalimumabem 40 mg podawanym co tydzień – patrz tabela 240.

Tabela 240. Jakość życia – odsetek pacjentów z  $\geq 16$ -pkt. poprawą wyniku IBDQ – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.

Badanie	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.			Adalimumab 40 mg co tydz.			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
CHARM	21	16	76,2	28	24	85,7	0,89 (0,67; 1,18)	0,4145



## 6 Dyskusja i ograniczenia


### 6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

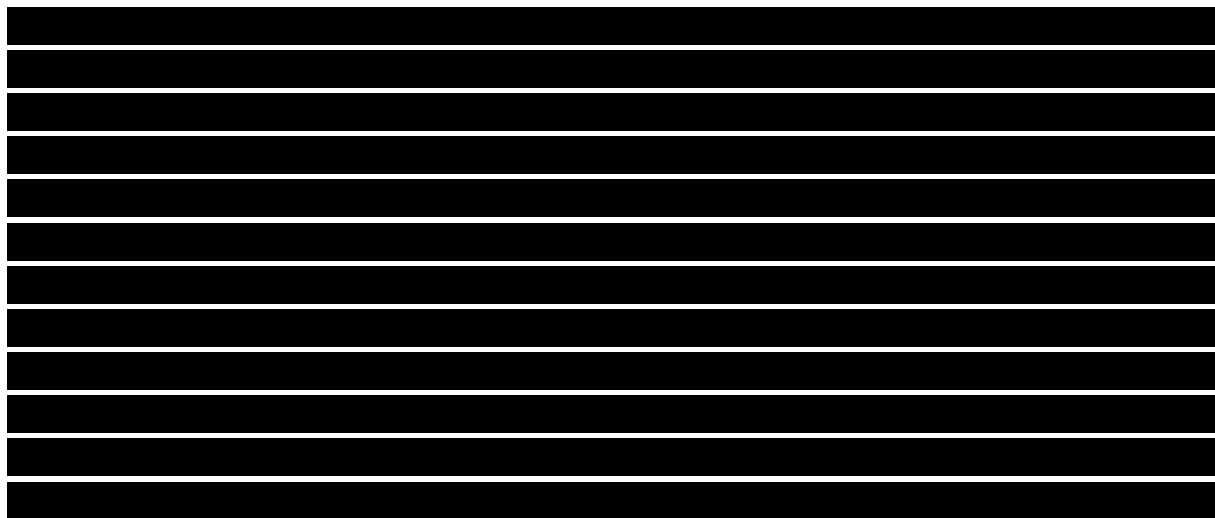
Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (Humira®), rekombinowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego anty-TNF- $\alpha$  w leczeniu choroby Crohna. Oceny efektywności klinicznej adalimumabu dokonano na tle infliksymabu – jedyne poza adalimumabem inhibitora TNF- $\alpha$  zarejestrowanego i finansowanego w ramach programu terapeutycznego w Polsce w leczeniu choroby Crohna.

Do lipca 2012 roku leczenie choroby Crohna realizowane jest w ramach programu terapeutycznego (Załączniku nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku) i obejmuje leczenie przeciwciałami monoklonalnymi: infliksymabem lub adalimumabem chorych z powodu ciężkich i czynnych postaci choroby Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne, lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków. Zgodnie z nową ustawą refundacyjną, Programy Terapeutyczne zostają zastąpione Programami Lekowymi. Do dnia 30 czerwca 2012 roku planowany jest okres przejściowy.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: 



Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych przy pomocy oprogramowania RevMan 5.1.6. 





[Redacted content]

[Redacted]

Tabela 241.

[Redacted]

[Redacted]

Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Crohna					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕●	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕●	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕●	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕●●	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕●	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕●	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕●	[Redacted]

Tabela 242

Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Crohna					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○	[Redacted]

[Redacted]

Tabela 243. Ocena [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Crohna					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	⊕⊕○○	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	⊕⊕○○	[REDACTED]

[Redacted]

Tabela 244.

[Redacted]

[Redacted]

Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Crohna					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕○○○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕○○○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕○○○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○	[Redacted]

					████████████████████
					████████████████████
████████████████████	████████████████████	■	■	⊕ ⊕ ⊕ ⊕	████████████████████
					████████████████████
					████████████████████

[Redacted]

Tabela 245. [Redacted]

[Redacted]

Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Crohna					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Tabela 246.

Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Crohna					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	■	■	⊕⊕⊕○	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	■	■	⊕⊕⊕○	[Redacted]

[Redacted]

Tabela 247.

[Redacted]

[Redacted]

Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Crohna					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 248

Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Crohna					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

## **Populacja pacjentów z chorobą Crohna, z przetokami lub bez przetok**

### **Faza indukcji remisji**

#### **Adalimumab 80/40 mg**

Terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg jest istotnie bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-70, RR=1,68 (95%CI: 1,23; 2,31), p<0,001, NNT=4,2;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-100, RR=1,82 (95%CI: 1,19; 2,79), p=0,006, NNT=5,1;
- redukcji wyniku CDAI, MD=-30,0 (95%CI: -52,53; -7,47), p<0,01;
- poprawy jakości życia, ocenianej przy pomocy kwestionariusza IBDQ, MD=10,5 (95%CI: 0,13; 20,87), p<0,05 (średni końcowy wynik);
- poprawy jakości życia, ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF-36 w domenie mentalnej, MD=7,1 (3,34; 10,86), <0,001.

Terapia adalimumabem 80/40 mg wykazuje porównywalne bezpieczeństwo w stosunku placebo.

#### **Adalimumab 160/80 mg**

Terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg jest istotnie bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w zakresie:

- indukcji remisji, RR=2,82 (95%CI: 1,48; 5,78), p<0,001, NNT=5,8;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-70 w 4. tygodniu obserwacji, RR=1,63 (95%CI: 1,33; 1,99), p<0,001, NNT=4,6;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-100 w 4. tygodniu obserwacji, RR=1,75 (95%CI: 1,35; 2,26), p<0,001, NNT=5,5;
- redukcji wyniku CDAI, WMD=-38,12 (95%CI: -41,27; -34,96), p<0,001;
- poprawy jakości życia, ocenianej przy pomocy kwestionariusza IBDQ, WMD=10,86 (95%CI: 5,36; 16,36), p<0,001 (średni końcowy wynik);
- poprawy jakości życia, ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF-36 w domenie mentalnej, MD=7,8 (95%CI: 3,97; 11,63), p=0,002.

Terapia adalimumabem 160/80 mg wykazuje porównywalne bezpieczeństwo w stosunku placebo.

#### **Adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg**

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu w zakresie skuteczności terapii. Odsetek pacjentów z remisją w 4. tygodniu obserwacji

był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab 160/80 mg w porównaniu do odsetka pacjentów w grupie przyjmującej adalimumab 80/40 mg.

Terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych infekcyjnych działań niepożądanych. Pozostałe działania niepożądane występowały z porównywalną częstością.

The table contains multiple rows of data, all of which have been completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of the table, making the specific data points and column headers illegible.

### **Podtrzymanie remisji**

#### Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień jest istotnie bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w zakresie:

- utrzymania remisji w 24-26. tygodniu obserwacji, RR=2,16 (95%CI: 1,59; 2,92), p<0,001, NNT=4,3;
- utrzymania remisji w 52-56. tygodniu obserwacji, RR=2,91 (95%CI: 2,09; 4,06), p<0,001, NNT=4,0;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-70 w 52-56. tygodniu obserwacji, RR=2,18 (95%CI: 1,13; 4,20), p=0,02, NNT=4,3;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-100 w 24-26. tygodniu obserwacji, RR=1,92 (95%CI: 1,51; 2,45), p=0,002, NNT=4,4;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-100 w 52.-56. tygodniu obserwacji, RR=2,36 (95%CI: 1,78; 3,13), p<0,001, NNT=4,1;

- redukcji wyniku CDAI w 52.-56. tygodniu obserwacji, WMD=-42,99 (95%CI: -66,47; -19,50), p=0,003;
- poprawy jakości życia, ocenianej przy pomocy kwestionariusza IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji, średnia zmiana w porównaniu ze stanem początkowym: MD=26,1 (95%CI: 5,77; 46,43), p=0,012, średni końcowy wynik: MD=8,7 (95%CI: 3,01; 14,39), p=0,005.

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co dwa tygodnie jest porównywalnie do placebo skuteczna w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-70 w 24.-26. tygodniu obserwacji, RR=1,68 (95%CI: 0,93; 3,06), p=0,09.

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień istotnie w porównaniu do placebo zmniejsza ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak:

- działania niepożądane prowadzące do przerwania badania, RR=0,56 (95%CI: 0,36; 0,89), p=0,01, NNT=17,5;
- poważne działania niepożądane, RR=0,59 (95%CI: 0,39; 0,89), p=0,01, NNT=17;
- zaostrzenie choroby Crohna, RR=0,62 (95%CI: 0,46; 0,83), p=0,001, NNT=8,2.

Jednocześnie terapia adalimumabem w dawce 40 mg co dwa tygodnie istotnie w porównaniu do placebo zwiększa ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak:

- działania niepożądane w miejscu iniekcji, RR=4,03 (95%CI: 2,22; 7,34), p<0,001, NNT=8,4;
- infekcje dróg moczowych, RR=11,04 (95%CI: 1,44; 84,92), p=0,021, NNT=26,0.

### Adalimumab 40 mg co tydzień

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień jest istotnie bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w zakresie:

- utrzymania remisji w 24.-26. tygodniu obserwacji, RR=2,55 (95%CI: 1,87; 3,47), p<0,001, NNT=4,3;
- utrzymania remisji w 52.-56. tygodniu obserwacji, RR=2,60 (95%CI: 1,38; 4,90), p=0,003, NNT=4,2;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-100 w 24.-26. tygodniu obserwacji, RR=1,89 (95%CI: 1,47; 2,42), p<0,001, NNT=3,8;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-100 w 52.-56. tygodniu obserwacji, RR=2,18 (95%CI: 1,16; 4,08), p=0,02, NNT=4,2;
- redukcji wyniku CDAI w 52.-56. tygodniu obserwacji w porównaniu ze stanem początkowym, MD=-78,1 (95%CI: -129,09; -27,11);

- poprawy jakości życia, ocenianej przy pomocy kwestionariusza IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji, średni końcowy wynik: MD=24,6 (95%CI: 8,54; 40,66).

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień jest porównywalnie do placebo skuteczna w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-70 w 24.-26. tygodniu obserwacji, RR=1,50 (95%CI: 0,75; 3,00), p=0,26;
- odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą indeksu CDAI-70 w 52.-56. tygodniu obserwacji, RR=1,84 (95%CI: 0,72; 4,73), p=0,20.

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień istotnie w porównaniu do placebo zmniejsza ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak:

- działania niepożądane prowadzące do przerwania badania, RR=0,36 (95%CI: 0,19; 0,66), p<0,001, NNT=11,8;
- poważne działania niepożądane, RR=0,58 (95%CI: 0,35; 0,96), p=0,03, NNT=18,0;
- zaostrzenie choroby Crohna, RR=0,57 (95%CI: 0,42; 0,77), p<0,001, NNT=7,3.

Jednocześnie terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień istotnie w porównaniu do placebo zwiększa ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak:

- ból głowy, RR=2,03 (95%CI: 1,12; 3,68), p=0,020, NNT=16,9;
- zmęczenie, RR=3,39 (95%CI: 1,38; 8,29), p=0,008, NNT=18,2;
- infekcje dróg moczowych, RR=15,23 (95%CI: 2,03; 114,48), p=0,008, NNT=18,3.

#### Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Porównanie dwóch dawek adalimumabu nie wykazało istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii.



[REDACTED]

[REDACTED]

**Populacja pacjentów z przetokami**

**Faza indukcji remisji**

Adalimumab 80/40 mg

Terapia adalimumabem w dawce 80/40 mg jest porównywalnie do placebo skuteczna w zakresie:



- całkowitego wygojenia przetok w 4. tygodniu obserwacji;
- częściowego wygojenia przetok w 4. tygodniowej obserwacji.

#### Adalimumab 160/80 mg

Terapia adalimumabem w dawce 160/80 mg jest porównywalnie do placebo skuteczna w zakresie:

- całkowitego wygojenia przetok w 4. tygodniu obserwacji;
- częściowego wygojenia przetok w 4. tygodniowej obserwacji.

#### Adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg

Porównanie dwóch dawek adalimumabu nie wykazało istotnych różnic w skuteczności terapii.



### **Podtrzymanie remisji**

#### Adalimumab 40 mg co 2. tydzień

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień jest istotnie bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w zakresie:

- całkowitego wygojenia przetok w 26. tygodniu obserwacji, RR=2,61 (95%CI: 1,06; 6,44), p=0,037, NNT=4,9;
- całkowitego wygojenia przetok w 56. tygodniu obserwacji, RR=2,87 (95%CI: 1,19; 6,95), p=0,019, NNT=4,2;
- poprawy jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza IBDQ po 56 tygodniach obserwacji, MD=21,9 (95%CI: 0,69; 43,11);
- odsetka pacjentów z co najmniej 16-punktową poprawą wyniku IBDQ w 56. tygodniu obserwacji, RR=1,65 (95%CI: 1,02; 2,67), NNT=3,3.

#### Adalimumab 40 mg co tydzień

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień jest istotnie bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w zakresie:

- poprawy jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza IBDQ po 56 tygodniach obserwacji, MD=25,2 (95%CI: 0,69; 49, 70), p<0,05;

- odsetka pacjentów z co najmniej 16-punktową poprawą wyniku IBDQ w 56. tygodniu obserwacji, RR=1,86 (95%CI: 1,19; 2,89), p=0,006, NNT=2,5.

Terapia adalimumabem w dawce 40 mg co tydzień jest porównywalnie do placebo skuteczna w zakresie:

- całkowitego wygojenia przetok w 26. i 56. tygodniu obserwacji.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w populacji pacjentów z przetokami dostępne są jedynie łącznie dla obu dawek adalimumabu. Z danych tych wynika, że terapia adalimumabem nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

#### Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień

Porównanie dwóch dawek adalimumabu nie wykazało istotnych różnic w skuteczności terapii.



## 6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:



[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 6 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa – Ford 2011, Dretzke 2011, Huang 2011, Ma 2009, Behm 2009 i Peyrin-Biroulet 2008. Prezentowane w nich wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącego oceny skuteczności adalimumabu w porównaniu do placebo. Z dostępnych badań wtórnych wynika, że adalimumab charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością w porównaniu do placebo. W żadnym z opisanych w niniejszym opracowaniu przeglądów systematycznych, nie przeprowadzono porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu. W przeglądzie Dretzke 2009, autorzy wskazali na ograniczenia analizy wynikające w większości przypadków z metodyki badań włączonych oraz charakterystyki populacji, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy pośredniej.

### 6.4 Siła dowodów

[REDACTED]



---



---



---



---



---



---



---

## **6.5 Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych**

W niniejszym opracowaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu w terapii indukującej remisję i w długoterminowej terapii podtrzymującej remisję.

Podczas terapii indukującej, porównano dwa schematy dawkowania adalimumabu, adalimumab podawany w dawce 160 mg a następnie 80 mg i drugi schemat dawkowania: adalimumab 80 mg a następnie 40 mg.

W populacji ogólnej, w terapii indukującej, nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu w zakresie skuteczności terapii. Obie terapie są porównywalne w zakresie bezpieczeństwa, z wyjątkiem różnic związanych z ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji i bólów brzucha.

W terapii podtrzymującej porównywano adalimumab 40 mg podawany raz w tygodniu i co drugi tydzień. Porównanie dwóch dawek adalimumabu nie wykazało istotnych różnic w skuteczności terapii. Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych jest porównywalne pomiędzy dwiema dawkami adalimumabu. Adalimumab podawany w dawce 40 mg co dwa tygodnie istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, a także infekcyjnych działań niepożądanych i zapalenia nosogardła, jednak zważywszy na fakt, że ryzyko to jest zwiększone minimalnie, można przypuszczać, że oba schematy dawkowania charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

W przypadku populacji pacjentów z przetokami, skuteczność i bezpieczeństwo zarówno terapii indukującej, jak i podtrzymującej remisję jest porównywalna pomiędzy dawkami.

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 249.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1		857
#2		1251
#3		32
#4		14
#5		21
#6		15
#7		8
#8		34
#9		1362
#10		300
#11		18
#12		34
#13		305
#14		651
#15		27
#16		4
#17		46
#18		668
#19		837
#20		190
#21		101

Tabela 250.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1		44,182
#2		9,476
#3		21,058
#4		23,200
#5		6,892
#6		790



Tabela 251

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1		27290
#2		27864
#3		25338
#4		93
#5		358
#6		0
#7		0
#8		2
#9		0
#10		2
#11		35113
#12		1754
#13		2595
#14		102
#15		23
#16		2615
#17		5583
#18		7399
#19		19
#20		2
#21		188
#22		7428
#23		8516
#24		2347
#25		323624
#26		83750
#27		262955
#28		140495
#29		158684
#30		180805
#31		105068
#32		792522
#33		3672123
#34		733615
#35		348

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

### **Opracowania pierwotne**

#### **ADALIMUMAB**

##### **CHARM**

###### *Pełne teksty*

Rubin DT, Mulani P, Chao J, Pollack PF, Bensimon AG, Yu AP, Ghosh S. Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: Results from the CHARM trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 May;18(5):818-25. doi: 10.1002/ibd.21836. Epub 2011 Sep 1.

Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, Chao J, Mulani P. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):141-51. doi: 10.1002/ibd.21328.

Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Feb;46(2):226-7. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.

Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, Loftus EV Jr, Lomax KG, Yu AP, Wu EQ, Chao J, Mulani P. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology.* 2008 Nov;135(5):1493-9. Epub 2008 Aug 3.

Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP, Pollack PF, Chao J, Mulani P. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol.* 2008 Dec;103(12):3132-41. Epub 2008 Oct 3.

Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, Enns R, Panaccione R, Schreiber S, Li J, Kent JD, Lomax KG, Pollack PF. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2009 Jul;58(7):940-8. Epub 2009 Feb 6.

Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, Pollack PF, Lomax KG, Chao J, Mulani PM. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol.* 2009 May;104(5):1170-9. Epub 2009 Apr 7.

Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, Chao J, Mulani PM, Pollack PF. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jun;31(12):1296-309. Epub 2010 Mar 18.

Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Pollack PF, Zhou Q, Robinson AM. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(3):306-17. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04717.x. Epub 2011 Jun 5.

*Abstrakty konferencyjne*

1171 Adalimumab Induced and Maintained Clinical Remission in Patients with Crohn's Disease Independent of Baseline CRP Concentration: Subanalysis of the CHARM Study. Robert A. Enns, S. Schreiber, J.F. Colombel, W.J. Sandborn, P. Rutgeerts, S.B. Hanauer, J.D. Kent, P.F. Pollack. *Am J Gastroenterol* Vol. 101, No. S2, 2006

1173 Sustained Clinical Remission in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease with Adalimumab, Regardless of Anti-TNF History or Concomitant Immunosuppressant Therapy. Stephen B. Hanauer, MD, G.R. D'Haens, MD, J.F. Colombel, MD, W.J. Sandborn, MD, P. Rutgeerts, MD, J.D. Kent, MD, P.F. Pollack, MD. *Am J Gastroenterol* Vol. 101, No. S2, 2006

1176 Adalimumab Maintains Clinical Remission and Response in Patients with Active Crohn's Disease: Results of the CHARM Trial. William J. Sandborn, MD, J.F. Colombel, MD, P. Rutgeerts, MD, R. Enns, MD, S.B. Hanauer, MD, R. Panaccione, MD, S. Schreiber, MD, K.G. Lomax, MD, P.F. Pollack, MD. *Am J Gastroenterol* Vol. 101, No. S2, 2006

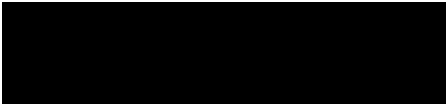
1177 Induction, Maintenance, and Sustainability of the Healing of Draining Fistulas in Patients with Crohn's Disease Treated with Adalimumab: Results of the CHARM Study. David Schwartz, MD, P. Rutgeerts, MD, J.F. Colombel, MD, W.J. Sandborn, MD, S.B. Hanauer, MD, J.D. Kent, MD, P.F. Pollack, MD. *Am J Gastroenterol* Vol. 101, No. S2, 2006

1181 Sustained Steroid-Free Clinical Remission in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease Treated with Adalimumab. Stephen B. Hanauer, MD, M.A. Kaam, MD, J.F. Colombel, MD, W.J. Sandborn, MD, P. Rutgeerts, MD, J.D. Kent, MD, P.F. Pollack, MD. *Am J Gastroenterol* Vol. 101, No. S2, 2006

920 Impact of Adalimumab (HUMIRA) on Patient-Reported Outcomes. E.V. Loftus, MD, B.G. Feagan, MD, J.F. Colombel, MD, E.Q. Wu, PhD, A. Yu, PhD, P.F. Pollack, MD, J. Chao, PhD, P. Mulani, PhD. *Am J Gastroenterol* Vol. 102, No. S2, 2007

921 Impact of Adalimumab (HUMIRA) on Patient-Reported Outcomes among Patients with Fistulizing Crohn's Disease in the CHARM Trial. J.F. Colombel, MD\*, E.V. Loftus, MD, B.G. Feagan, MD, D.A. Schwartz, MD, E.Q. Wu, PhD, A. Yu, PhD, P.F. Pollack, MD, J. Chao, PhD, P. Mulani, PhD. *Am J Gastroenterol* Vol. 102, No. S2, 2007

922 Continuous vs. Induction Only/Reinitiated Adalimumab Maintenance Therapy Yields Optimal Results for Moderate to Severe Crohn's Disease: Subanalysis of CHARM. J.F. Colombel, W.J. Sandborn, P. Rutgeerts, A. Yu, E. Wu, P.F. Pollack, J. Chao, P. Mulani. *Am J Gastroenterol* Vol. 102, No. S2, 2007



---

1031 Adalimumab Safety in Crohn's Disease Patients: Open-Label Maintenance Following the Gain and CHARM Trials. J.F. Colombel, MD\*, P. Rutgeerts, MD, W.J. Sandborn, MD, R. Panaccione, MD, W. Lau, PhD, K.G. Lomax, MD, P.F. Pollack, MD. Am J Gastroenterol Vol. 102, No. S2, 2007

1034 Sustainability of Adalimumab in Fistula Healing and Response: 2-Year Data from CHARM and 12-Month Open-Label Extension Follow-Up Study. J.F. Colombel, MD, M.A. Kamm, MD, D. Schwartz, MD, W.J. Sandborn, MD, J. Li, PhD, K.G. Lomax, MD, P.F. Pollack, MD. Am J Gastroenterol Vol. 102, No. S2, 2007

965 Adalimumab Maintenance Therapy Is Associated with a Reduced Risk of Major Surgery. Stefan Schreiber, MD, Brian Feagan, MD, William Sandborn, MD, Jean Fred Colombel, MD, Kathleen Lomax, MD, Parvez Mulani, PhD, Jingdong Chao, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

966 Response after 12 Weeks of Adalimumab Therapy in Patients with Crohn's Disease Who Were Nonresponders at Week 4. Remo Panaccione, MD, William Sandborn, MD, Jean Fred Colombel, MD, Paul Pollack, MD, Naijun Chen, MS, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

968 Health-Related Quality of Life in Patients with Crohn's Disease Improves Rapidly and Significantly During Adalimumab Treatment. Edward Loftus Jr, MD, Jean Fred Colombel, MD, Paul Pollack, MD, Sunil Majethia, PharmD, Naijun Chen, MS. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

972 Efficacy of Adalimumab for the Treatment of TNF-Antagonist-Naive Patients with Crohn's Disease: Subanalysis of a Phase III Trial. Stephen Hanauer, MD, William Sandborn, MD, Paul Rutgeerts, MD, Jean Fred Colombel, MD, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

974 Health-Related Quality of Life in TNF-Antagonist-Naive Patients with Crohn's Disease During Short- and Long-Term Adalimumab Treatment. David Rubin, MD, Paul Rutgeerts, MD, Jean Fred Colombel, MD, Eric Wu, PhD, Andrew Yu, PhD, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

975 Adalimumab Treatment Significantly Reduces Hospitalization Risk for TNF-Antagonist-Naive Patients with Crohn's Disease. Edward Loftus Jr, MD, Brian Feagan, MD, Jean Fred Colombel, MD, Eric Wu, PhD, Andrew Yu, PhD, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

976 Adalimumab Maintenance Therapy Is Cost Effective for Maintaining Remission in Patients with Crohn's Disease. Brian Feagan, MD, Edward Loftus, MD, Scott Johnson, PhD, Eric Wu, PhD, Andrew Yu, PhD, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

977 Resolution of Flare or Nonresponse in Patients with Crohn's Disease Achieved in Most Adalimumab-Treated Patients without a Dosage Increase. Scott Plevy, MD, Stefan

Schreiber, MD, Jean Fred Colombel, MD, Paul Pollack, MD, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

1067 Long-Term Adalimumab Treatment Is Associated with Sustained Fistula Healing in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. Jean Fred Colombel, MD, Michael Kamm, MD, David Schwartz, MD, Remo Panaccione, MD, Ju Li, PhD, Kathleen Lomax, MD, Paul Pollack, MD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

1243 Adalimumab Therapy is Associated with Improvements in Clinical Laboratory Parameters in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. David Rubin, MD, Subrata Ghosh, MD, Arielle Bensimon, Andrew Yu, PhD, Eric Wu, PhD, Paul Pollack, MD, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 104, No. S3, 2009

1244 Adalimumab-treated Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease Experienced Reductions in Extraintestinal Manifestations: Data from CHARM. David Schwartz, MD, Robert Lofberg, MD, PhD, Paul Pollack, MD, Naijun Chen, MS, Parvez Mulani, PhD, Jingdong Chao, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 104, No. S3, 2009

1163 Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderate Compared with Severe Crohn's Disease: Pooled Data from the CHARM and EXTEND Trials. Jean-Frederic Colombel, MD, William Sandborn, MD, FACC, Majin Castillo, MD, Qian Zhou, PhD, Roopal Thakkar, MD. Am J Gastroenterol Vol. 106, No. S2, 2011

1165 Association of Baseline C-Reactive Protein with Maintenance of Remission in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease Treated with Adalimumab. William Sandborn, MD, FACC, Jean-Frederic Colombel, MD, Anne Robinson, PharmD, Paul Pollack, MD, Qian Zhou, PhD, Roopal Thakkar, MD. Am J Gastroenterol Vol. 106, No. S2, 2011

1167 Elevated C-reactive Protein in Anti-TNF-Naïve Patients is Associated with Higher Remission Rates. William Sandborn, MD, FACC, Jean-Frederic Colombel, MD, Majin Castillo, MD, Qian Zhou, PhD, Roopal Thakkar, MD. Am J Gastroenterol Vol. 106, No. S2, 2011

1196 Adalimumab Maintenance Therapy Improves Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate Crohn's Disease: Subanalysis of CHARM. Edward Loftus, MD, Mei Yang, PhD, Parvez Mulani, PhD, Jingdong Chao, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 106, No. S2, 2011

1197 C-Reactive Protein Levels in Moderate to Severe Crohn's Disease Patients Decreased Rapidly and Significantly During Adalimumab Therapy. Subrata Ghosh, MD, Eric Wu, PhD, Arielle Bensimon, Parvez Mulani, PhD, Mei Yang, PhD, Jingdong Chao, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 106, No. S2, 2011

P102 Long-term maintenance of clinical remission with reduced dosing frequency of adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease. R. Panaccione, J.F.



---

Colombel, W.J. Sandborn, A. Robinson, J. Chao, P.M. Mulani, P. Pollack. Abstract of the 5th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 4, Issue 1, 2010

P006 - Sustainability of adalimumab in improving the quality of life of patients with fistulizing Crohn's disease: 3-year data from CHARM. D.A. Schwartz, J.F. Colombel, R. Panaccione, B. Feagan, M.A. Kamm, N. Chen, J. Chao, P. Mulani. Abstract of the 4th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 3, Issue 1, 2009

P008 - Adalimumab sustains quality-of-life improvements in patients with Crohn's disease: 3-year data from CHARM. E.V. Loftus Jr., J.F. Colombel, R. Panaccione, D.T. Rubin, N. Chen, J. Chao, P. Mulani. Abstract of the 4th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 3, Issue 1, 2009

P033 - Risk of Crohn's disease-related hospitalization in patients receiving long-term adalimumab therapy: 3-year data from CHARM and ADHERE. E.V. Loftus Jr., B. Feagan, N. Chen, P. Mulani, J. Chao. Abstract of the 4th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 3, Issue 1, 2009

P038 - Adalimumab sustains remission and quality-of-life improvements in anti-TNF-naive patients with Crohn's disease: 3-year data from CHARM. E.V. Loftus Jr., D.T. Rubin, N. Chen, J. Chao, P. Mulani. Abstract of the 4th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 3, Issue 1, 2009

P083 - Steroid-free remission in patients with Crohn's disease who received adalimumab therapy for at least 3 years: long-term results from CHARM. M.A. Kamm, S.B. Hanauer, R. Panaccione, J.F. Colombel, W.J. Sandborn, K.G. Lomax, P.F. Pollack. Abstract of the 4th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 3, Issue 1, 2009

P002 ADALIMUMAB MAINTAINS LONG-TERM REMISSION IN CROHN'S DISEASE THROUGH 2 YEARS. R. Panaccione, J.F. Colombel, W.J. Sandborn, P. Rutgeerts, G.R. D'Haens, K.G. Lomax, J. Li, R. Wong, P.F. Pollack. Abstract of the 3th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2008

P019 LONG-TERM FISTULA HEALING AND RESPONSE WITH ADALIMUMAB TREATMENT: 2-YEAR DATA FROM CHARM INCLUDING 1-YEAR OPEN-LABEL EXTENSION. J.F. Colombel, M.A. Kamm, D.A. Schwartz, W.J. Sandborn, J. Li, K.G. Lomax, P.F. Pollack. Abstract of the 3th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2008

P030 CONTINUOUS ADALIMUMAB MAINTENANCE THERAPY YIELDS BETTER OUTCOMES THAN INDUCTION AND REINITIATED THERAPY FOR MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE: SUBANALYSIS OF CHARM. J.F. Colombel, W.J. Sandborn, P. Rutgeerts, A. Yu, E. Wu, P.F. Pollack, J. Chao, P. Mulani. Abstract of the 3th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2008

P043 LONG-TERM STEROID-FREE REMISSION IN CROHN'S PATIENTS RECEIVING ADALIMUMAB: THE CHARM TRIAL. M.A. Kamm, S.B. Hanauer, R. Panaccione, J.F. Colombel, W.J. Sandborn, P.F. Pollack, M.J. McIlraith. Abstract of the 3th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2008

P078 ADALIMUMAB SUSTAINS QUALITY-OF-LIFE IMPROVEMENTS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: 2-YEAR DATA FROM CHARM. E.V. Loftus Jr, J.F. Colombel, R. Panaccione, B.G. Feagan, P.F. Pollack, J. Chao, P. Mulani. Abstract of the 3th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2008

P079 BENEFITS OF DOSAGE ADJUSTMENT WITH ADALIMUMAB IN CROHN'S DISEASE: AN ANALYSIS OF THE CHARM TRIAL. W.J. Sandborn, J.F. Colombel, P. Rutgeerts, P.F. Pollack, J. Chao, P. Mulani. Abstract of the 3th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2008

P124 SUSTAINABILITY OF ADALIMUMAB IN IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH FISTULIZING CROHN'S DISEASE: 2-YEAR DATA FROM CHARM. E.V. Loftus Jr, J.F. Colombel, R. Panaccione, B.G. Feagan, M.A. Kamm, P.F. Pollack, J. Chao, P. Mulani. Abstract of the 3th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2008

P114 ADALIMUMAB SAFETY IN CROHN'S DISEASE: A SUB-ANALYSIS OF IMMUNOSUPPRESSANT AND STEROID USE IN THE CHARM TRIAL. J.F. Colombel, W.J. Sandborn, W. Reinisch, S.B. Hanauer, P. Rutgeerts, J. Li, P.F. Pollack. Abstract of the 2th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2007

P178 EARLY CROHN'S DISEASE SHOWS HIGH LEVELS OF REMISSION TO THERAPY WITH ADALIMUMAB: SUB-ANALYSIS OF CHARM. S. Schreiber, W. Reinisch, J.-F. Colombel, W. Sandborn, D. Hommes, J. Li, J. Kent, P. Pollack. Abstract of the 2th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2007

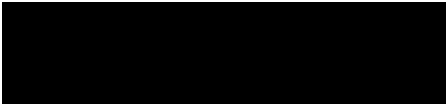
## **CLASSIC I**

### *Pełne teksty*

Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.

### *Abstrakty konferencyjne*

850 Rapid Response to Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Patients with Moderate to Severely Active Crohn's Disease in the CLASSIC Study. S. B. Hanauer, W. J. Sandborn, P. Rutgeerts, R. N. Fedorak, R. Panaccione, L. E. Melilli, P. F. Pollack. Am J Gastroenterol Vol. 100, No. S9, 2005



---

1166 Induction of Remission with Adalimumab in Patients with Moderate Crohn's Disease: Subanalysis of CLASSIC I. William Sandborn, MD, FACG, Jean-Frederic Colombel, MD, Majin Castillo, MD, Qian Zhou, PhD, Roopal Thakkar, MD. Am J Gastroenterol Vol. 106, No. S2, 2011

P148 Evaluation of potential correlations between serum adalimumab concentration and remission in patients with Crohn's disease in CLASSIC I and II. J. Li, Y. Chiu, A. Robinson, K.G. Lomax, P. Pollack, S. Paulson. Abstract of the 5th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 4, Issue 1, 2010

## **CLASSIC II**

### *Pełne teksty*

Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 2007 Sep;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13.

### *Abstrakty konferencyjne*

843 Maintenance of Remission over 1 Year in Patients with Active Crohn's Disease Treated with Adalimumab: Results of a Blinded, Placebo-Controlled Study. William J. Sandborn, S. B. Hanauer, M. Lukas, D. C. Wolf, K. L. Isaacs, D. G. MacIntosh, R. Panaccione, P. Rutgeerts, P. F. Pollack. Am J Gastroenterol Vol. 100, No. S9, 2005

858 Remission and Clinical Response Induced and Maintained in Patients with Active Crohn's Disease Treated for 1-Year Open-Label with Adalimumab. William J. Sandborn, S. B. Hanauer, M. Lukas, D. C. Wolf, K. L. Isaacs, D. G. MacIntosh, R. Panaccione, P. Rutgeerts, P. F. Pollack, Am J Gastroenterol Vol. 100, No. S9, 2005

## **GAIN**

### *Pełne teksty*

Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):829-38. Epub 2007 Apr 30.

### *Abstrakty konferencyjne*

1147 Adalimumab Rapidly Induces Clinical Remission and Response in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease Who Had Secondary Failure to Infliximab Therapy: Results of the GAIN Study. William J. Sandborn, P. Rutgeerts, R.A. Enns, S.B. Hanauer, J.F. Colombel, R. Panaccione, J.D. Kent, P.F. Pollack. Am J Gastroenterol Vol. 101, No. S2, 2006



P006 ADALIMUMAB MAINTAINS LONG-TERM REMISSION IN CROHN'S DISEASE AFTER INFLIXIMAB FAILURE: 1-YEAR FOLLOW-UP OF GAIN TRIAL. R. Panaccione, W.J. Sandborn, G.R. D'Haens, R. Enns, D.C. Wolf, K.G. Lomax, P.F. Pollack. Abstract of the 3th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2008

P113 SHORT-TERM ADALIMUMAB THERAPY IMPROVES QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WHO HAD FAILED INFLIXIMAB THERAPY: RESULTS FROM THE GAIN TRIAL. E.V. Loftus, J.F. Colombel, P. Rutgeerts, G.R. D'Haens, R.A. Enns, P.M. Mulani, P.F. Pollack, W.J. Sandborn. Abstract of the 2th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis Supplements, Volume 2, Issue 1, 2007

## **EXTEND**

### *Pełne teksty*

Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, Reinisch W; EXTEND Investigators, Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D'Haens G. 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.

### *Abstrakty konferencyjne*

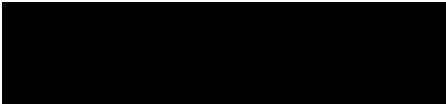
1169 Adalimumab Downregulates Markers of Inflammation in Patients with Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease: The Histologic Substudy of EXTEND. Karel Geboes, MD, Paul Rutgeerts, MD, Anne Camez, MD, Andreas Lazar, MD, Kathleen Lomax, MD. Am J Gastroenterol Vol. 104, No. S3, 2009

1237 Quality-of-life Improvements in Adalimumab-treated Patients with Mucosal Healing: Results from the EXTEND Trial. Paul Rutgeerts, MD, Karel Geboes, MD, Anne Camez, MD, Naijun Chen, MS, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 104, No. S3, 2009

1238 Work Productivity Improvements in Adalimumab-treated Patients with Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease: The EXTEND Trial. David Binion, MD, Paul Rutgeerts, MD, Gert van Assche, MD, PhD, Naijun Chen, MS, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 104, No. S3, 2009

1141 Concomitant Use of Adalimumab and Immunomodulators or Corticosteroids Compared with Adalimumab Alone: Pooled Safety Analysis. William Sandborn, MD, Jean-Frédéric Colombel, MD, James Lewis, MD, Mark Osterman, MD, Anne Robinson, PharmD, Bidan Huang, PhD, Paul Pollack, MD, Roopal Thakkar, MD. Am J Gastroenterol Vol. 105, No. S1, 2010

1176 Effect of Disease Duration on "Deep Remission": Results from the EXTEND Trial. Jean-Frédéric Colombel, MD, Stefan Schreiber, MD, Paul Rutgeerts, MD, William



---

Sandborn, MD, Mei Yang, PhD, Kathleen Lomax, MD, Paul Pollack, MD, Roopal Thakkar, MD, Anne Comez, MD, Bidan Huang, PhD, Qian Zhou, PhD, Parvez Mulani, PhD, Jingdong Chao, PhD. *Am J Gastroenterol* Vol. 105, No. S1, 2010

1181 Adalimumab is Effective for Inducing Clinical Remission at Week 4 Regardless of Baseline Corticosteroid Use: Pooled Analysis of Four Clinical Trials. Jean-Frédéric Colombel, MD, Paul Rutgeerts, MD, Walter Reinisch, MD, William Sandborn, MD, Julian Panés, MD, Anne Comez, MD, Paul Pollack, MD, Roopal Thakkar, MD, Bidan Huang, PhD, Mei Yang, PhD, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. *Am J Gastroenterol* Vol. 105, No. S1, 2010

1190 Achievement of Early Deep Remission Predicts Better Long-Term Outcomes for Adalimumab-Treated Patients with Crohn's Disease: Data from EXTEND. Jean-Frédéric Colombel, MD, Paul Rutgeerts, MD, William Sandborn, MD, Mei Yang, PhD, Kathleen Lomax, MD, Paul Pollack, MD, Roopal Thakkar, MD, Anne Comez, MD, Naijun Chen, MS, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. *Am J Gastroenterol* Vol. 105, No. S1, 2010

1208 Achievement of Early Deep Remission Is Associated with Lower Rates of Weekly Dosing for Adalimumab-Treated Patients with Crohn's Disease: Data from EXTEND. William Sandborn, MD, Jean-Frédéric Colombel, MD, Kathleen Lomax, MD, Paul Pollack, MD, Roopal Thakkar, MD, Anne Comez, MD, Naijun Chen, MS, Mei Yang, PhD, Jingdong Chao, PhD, Parvez Mulani, PhD. *Am J Gastroenterol* Vol. 105, No. S1, 2010

P070 Economic impact of deep remission in adalimumab-treated patients with Crohn's disease: Results from EXTEND. J. Colombel, W.J. Sandborn, E. Louis, R. Panaccione, M. Yang, J. Chao, P.M. Mulani. Abstract of the 6th Congress of ECCO, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 5, Issue 1, 2011

P136 Induction and maintenance of clinical remission by adalimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. W.J. Sandborn, G. Van Assche, W. Reinisch, J. Colombel, G. D'Haens, D.C. Wolf, M. Kron, M. Tighe, A. Lazar, R.B. Thakkar. Abstract of the 6th Congress of ECCO, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 5, Issue 1, 2011

P137 Effect of concomitant immunomodulator use on the efficacy of adalimumab in Crohn's disease patients stratified by prior anti-TNF use. S. Vermeire, J. Colombel, A.M. Robinson, B. Huang, R.B. Thakkar, P.F. Pollack. Abstract of the 6th Congress of ECCO, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 5, Issue 1, 2011

P181 Adalimumab improves health-related quality of life for 52 weeks in patients with ulcerative colitis. W.J. Sandborn, G. Van Assche, R.B. Thakkar, A. Lazar, M. Kron, M. Yang, J. Chao, P.M. Mulani. Abstract of the 6th Congress of ECCO, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 5, Issue 1, 2011

P182 Impact of induction dosing on maintenance outcome with adalimumab in Crohn's disease. J. Colombel, P. Rutgeerts, W.J. Sandborn, W. Reinisch, E.V. Loftus Jr., J. Tang, P.F.

Pollack, M. Yang, B. Huang, J. Chao, P.M. Mulani. Abstract of the 6th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 5, Issue 1, 2011

P060 Duration of Crohn's disease affects mucosal healing in adalimumab-treated patients: Results from EXTEND. W.J. Sandborn, R. Panaccione, R. Thakkar, K.G. Lomax,

N. Chen, P.M. Mulani, J. Chao, M. Yang. Abstract of the 5th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 4, Issue 1, 2010

P061 Mucosal healing predicts long-term clinical benefits for adalimumab-treated patients with Crohn's disease. P. Rutgeerts, R. Thakkar, A. Kaltenboeck, Z. Li, M. Yang, J. Chao, P.M. Mulani. Abstract of the 5th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 4, Issue 1, 2010

P045 Identifying appropriate dichotomizing points for SES-CD to predict long-term clinical remission for adalimumab-treated patients with Crohn's disease. W. Reinisch, P. Rutgeerts, R. Panaccione, G. D'Haens, R. Thakkar, A.P. Yu, Z. Li, A. Comez, P. Pollack, M. Yang, P.M. Mulani, J. Chao. Abstract of the 5th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 4, Issue 1, 2010

### **Watanabe 2012 (dwa badania)**

#### *Pełne teksty*

Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, Comez A; Study Investigators. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2012 Mar;6(2):160-73. Epub 2011 Aug 26.

#### *Abstrakty konferencyjne*

1061 Efficacy and Safety of Adalimumab for the Treatment of Japanese Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from a Randomized Controlled Trial. Toshifumi Hibi, MD, Mamoru Watanabe, MD, PhD, Anne Comez, MD, Mahmudul Khan, PhD. Am J Gastroenterol Vol. 103, No. S1, 2008

1240 Sustained Remission with Adalimumab Therapy in Japanese Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Toshifumi Hibi, MD, Mamoru Watanabe, MD, PhD, Ashish Kumar, PhD, Anne Comez, MD, Kathleen Lomax, MD. Am J Gastroenterol Vol. 104, No. S3, 2009

P065 Adalimumab improves quality of life for Japanese patients with moderately to severely active Crohn's disease. T. Hibi, M. Watanabe, A. Comez, S. Alam, P.M. Mulani, J. Chao, M. Yang. Abstract of the 5th Congress of ECCO, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 4, Issue 1, 2010



---

## **INFLIKSYMAB**

### **ACCENT I**

#### *Pełne teksty*

Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003 Oct;98(10):2232-8.

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. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.

Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):91-6.

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. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):402-13.

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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;2(7):542-53.

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. *Curr Med Res Opin*. 2005 Nov;21(11):1741-54.

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. *Gastrointest Endosc*. 2006 Mar;63(3):433-42; quiz 464.

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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(5):568-76. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04987.x. Epub 2012 Jan 18.

#### *Abstrakty konferencyjne*

1226 Early Serum Infliximab Trough Level, Clinical Disease Activity and CRP as Markers of Sustained Benefit of Infliximab Treatment in Crohn's Disease: A Post-hoc Analysis of the ACCENT1 Trial. F. Cornillie, PhD, Stephen Hanauer, MD, R. Diamond, MD, J. Wang,

PhD, D. Zelinger, PhD, Z. Xu, PhD, S. Vermeire, MD, P. Rutgeerts, MD. Am J Gastroenterol Vol. 106, No. S2, 2011

## **ACCENT II**

### *Pełne teksty*

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. N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):876-85.

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. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Oct;2(10):912-20.

Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology. 2005 Apr;128(4):862-9.

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. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Apr 15;23(8):1127-36.

## **Targan 1997**

### *Pełne teksty*

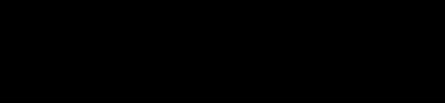
D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. Gastroenterology. 1999 May;116(5):1029-34.

Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002 Jul;8(4):237-43.

Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997 Oct 9;337(15):1029-35.

## **Present 1999**

### *Pełne teksty*



---

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999 May 6;340(18):1398-405.

### **Opracowania wtórne**

Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic Reviews and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):644-59, quiz 660. Epub 2011 Mar 15.

Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006893. DOI: 10.1002/14651858.CD006893.

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- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess.* 2011 Feb;15(6):1-244.

Huang ML, Ran ZH, Shen J, Li XB, Xu XT, Xiao SD. Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Dig Dis.* 2011 Jun;12(3):165-72. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00493.x.

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. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;6(6):644-53.

Ma C, Panaccione R, Heitman SJ, Devlin SM, Ghosh S, Kaplan GG. Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Nov 15;30(10):977-86. Epub 2009 Jul 22.

### Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

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. Epub 2008 Mar 8.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab z terapią immunosupresyjną vs infliksymab bez terapii immunosupresyjnej.
Hinojosa 2007	Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, Ceballos D, Peñate M, Gassull MA; Spanish Scientific Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2007 Feb 15;25(4):409-18.	Nie RCT.
Ng 2009	Ng S.C, Plamondon S, Gupta A, Burling D, Swatton A, Vaizey C.J, Kamm M.A. Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for crohn's perineal fistulas. <i>American Journal of Gastroenterology</i> (2009) 104:12 (2973-2986).	Nie RCT.
Baert 1999	Baert F.J, D'Haens G.R, Peeters M, Hiele M.I, Schaible T.F, Shealy D, Geboes K, Rutgeerts P.J. Tumor necrosis factor (alpha) antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. <i>Gastroenterology</i> (1999) 116:1 (22-28).	Pojedyncza dawka infliksymabu.
Baldassano 2003	Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2003 Apr;98(4):833-8.	Populacja niezgodna ze schematem PICO – dzieci.
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 Hootegeem 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.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab w skojarzeniu z azatiopiryną/metotreksatem vs metylprednison lub budezonid.

Herfarth 2002	Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbacher T, Schreiber. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2002 Oct;97(10):2688-90.	Nie RCT.
Jalocha 2009	Jalocha L, Wojtun S, Gil J, Dyrła P. Efficacy of anti-TNF-(alpha) agents in mucosal healing in Crohn disease. <i>Przegląd Gastroenterologiczny (2009) 4:4 (184-187).</i>	Nie RCT.
Karmiris 2009	Karmiris K., Paintaud G., Noman M., Magdelaine-Beuzelin C., Ferrante M., Degenne D., Claes K., Coopman T., Van Schuerbeek N., Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Influence of Trough Serum Levels and Immunogenicity on Long-term Outcome of Adalimumab Therapy in Crohn's Disease. <i>Gastroenterology (2009) 137:5 (1628-1640).</i>	Nie RCT.
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.	Nieprawidłowy schemat badania. Badanie składało się z dwóch faz. Faza pierwsza: wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab, do fazy drugiej włączono pacjentów odpowiadających na leczenie infliksymabem i randomizowano ich do dwóch grup otrzymujących infliksymab w dwumiesięcznych odstępach lub na życzenie.
CHOICE	Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, Yu AP, Cardoso AT, Chao J, Mulani PM, Lomax KG, Kent JD. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Nov;32(10):1228-39.	Nie RCT.
Gao 2004	Gao Q, Hogezaand RA, Lamers CB, Verspaget HW. Basic fibroblast growth factor as a response parameter to infliximab in fistulizing Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2004 Sep 1;20(5):585-92.	Analiza w oparciu o wyniki badań Targan 1997 i Present 1999.
Rutgeerts 1999	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.	Dawka infliksymabu niezgodna z zarejestrowaną – 10 mg/kg m.c.
Hyams 2009	Hyams J.S, 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. Long-term outcome of	Nie RCT. Populacja niezgodna ze schematem PICO – dzieci.



	<b>maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. Inflammatory Bowel Diseases (2009) 15:6 (816-822). Date of Publication: 2009</b>	
<b>SWITCH</b>	<b>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. Gut. 2012 Feb;61(2):229-34. Epub 2011 Sep 23.</b>	<b>Wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab w terapii podtrzymującej, a następnie byli randomizowani do grup otrzymujących adalimumab i infliksymab.</b>
<b>Lemann 2006</b>	<b>Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadiot G, Picon L, Bourreille A, Sobahni I, Colombel JF; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2006 Apr;130(4):1054-61.</b>	<b>Populacja niezgodna ze schematem PICO – pacjenci z chorobą Crohna o niewielkim nasileniu</b>
<b>Regueiro 2009</b>	<b>Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease Regueiro M. El-Hachem S. Kip K.E. Schraut W. Baidoo L. Watson A. Swoger J. Schwartz M. Barrie A. Pesci M. Binion D. Digestive Diseases and Sciences (2011) 56:12 (3610-3615). Date of Publication: December 2011</b>	<b>Pooperacyjne leczenie infliksymabem. Niewielkie nasilenie choroby Crohna (na podstawie indeksu CDAI).</b>
<b>Regueiro 2009</b>	<b>Regueiro M. Schraut W. Baidoo L. Kip K.E. Sepulveda A.R. Pesci M. Harrison J. Plevy S.E. Infliximab Prevents Crohn's Disease Recurrence After Ileal Resection. Gastroenterology (2009) 136:2 (441-450.e1). Date of Publication: February 2009</b>	<b>Pooperacyjne leczenie infliksymabem. Niewielkie nasilenie choroby Crohna (na podstawie indeksu CDAI).</b>
<b>Yoshida 2011</b>	<b>Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, Kamikozuru K, Hida N, Ohda Y, Yokoyama Y, Iimuro 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. Inflamm Bowel Dis. 2011 Nov 13. doi: 10.1002/ibd.21928. [Epub ahead of print].</b>	<b>Populacja niezgodna ze schematem PICO: niewielkie nasilenie choroby Crohna (na podstawie indeksu CDAI).</b>
<b>REACH</b>	<b>Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns 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. Gastroenterology. 2007 Mar;132(3):863-73; quiz 1165-6. Epub 2006 Dec 3.</b>	<b>Populacja niezgodna ze schematem PICO – dzieci.</b>

REACH	Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A, Liu G, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano RN. Infiximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2009 Aug;49(2):183-90.	Populacja niezgodna ze schematem PICO – dzieci.
REACH	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 infiximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2008 Dec;6(12):1378-84.	Populacja niezgodna ze schematem PICO – dzieci.
REACH	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 infiximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 Mar;27(3):651-62. Epub 2011 Jan 18.	Populacja niezgodna ze schematem PICO – dzieci.
SONIC	Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infiximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. <i>N Engl J Med.</i> 2010 Apr 15;362(15):1383-95.	Komparator niezgodny ze schematem PICO: Infiximab vs azatiopiryna vs infiximab + azatiopiryna.
SONIC	Fölsch UR, Nitschmann S. [New therapeutic option for M. Crohn : SONIC study (study of biologic and immunomodulator naive patients in Crohn's disease)]. <i>Internist (Berl).</i> 2010 Sep;51(9):1202-4.	Komparator niezgodny ze schematem PICO: Infiximab vs azatiopiryna vs infiximab + azatiopiryna.
Dohaerty 2009	Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009, Issue 4. Art. No.: CD006873. DOI: 10.1002/14651858.CD006873.pub2.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników badań dotyczących adalimumabu.
Akonberg 2004	Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2004;(1):CD003574.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników badań dotyczących adalimumabu.
Lichtenstein 2008	Lichtenstein GR, Panaccione R, Mallarkey G. Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease. <i>Therap Adv Gastroenterol.</i> 2008 Jul;1(1):43-50.	Opracowanie wtórne niespełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa.
Feagan 2001	Feagan BG, Enns R, Fedorak RN, Panaccione R, Paré P, Steinhart AH, Wild G. Maintenance	Opracowanie wtórne niespełniające kryterium przeglądu

**infliximab for Crohn's disease: the ACCENT  
and pharmacoeconomics. Can J Clin  
Pharmacol. 2001 Winter;8(4):188-98.**

**systematycznego piśmiennictwa.**



## Aneks 4. Ocena jakości badań

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


[Redacted]

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







[REDACTED]

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



[REDACTED]

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



[Redacted]

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



[Redacted]

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



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

[Redacted]

Targan 1997

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

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













### Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania

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





[REDACTED]

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

[REDACTED]

	[REDACTED]			[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

## Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia – data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
A Multi-Center, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Pediatric Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease	NCT00409682	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat z chorobą Crohna	Kwiecień 2007 – maj 2010	Badanie zakończone.	Adalimumab	Adalimumab
A Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Adalimumab for the Maintenance of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease	NCT00445432	Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu w utrzymaniu remisji wśród Japońskich pacjentów z chorobą Crohna	Marzec 2007 – listopad 2009	Badanie zakończone. Badanie Watanabe 2012 włączone do przeglądu.	Adalimumab	Placebo
A Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease	NCT00445939	Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu w wywołaniu remisji wśród Japońskich pacjentów z chorobą Crohna	Luty 2007 – grudzień 2007	Badanie zakończone. Badanie Watanabe 2012 włączone do przeglądu.	Adalimumab	Placebo
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab Endoscopy Trial to Evaluate the Effects on Mucosal Healing in Subjects With Crohn's Disease Involving the Colon	NCT00348283	Wpływ adalimumabu na gojenie śluzówki wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego - Crohna	Sierpień 2006 – wrzesień 2008	Badanie zakończone. Badanie EXTEND włączone do przeglądu.	Adalimumab	Placebo
A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody	NCT00055497	Ocena skuteczności adalimumabu w utrzymaniu remisji wśród pacjentów z chorobą Crohna	Sierpień 2002 – grudzień 2008	Badanie zakończone. Badanie	Adalimumab	Placebo

Adalimumab for the Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease				CLASSIC II włączone do przeglądu.		
A Phase II Study of the Human Anti-TNF Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease	NCT00055523	Wpływ adalimumabu na wywołanie remisji wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego - Crohna	Kwiecień 2002	Badanie zakończone. Badanie CLASSIC I włączone do przeglądu.	Adalimumab	Placebo
A Multi-Center Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease	NCT00077779	Ocena skuteczności adalimumabu w utrzymaniu remisji wśród pacjentów z chorobą Crohna	Lipiec 2003	Badanie zakończone. Badanie CHARM włączone do przeglądu.	Adalimumab	Placebo
A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Lost Response or Are Intolerant to Infliximab	NCT00105300	Ocena wpływu adalimumabu na remisje wśród pacjentów z chorobą Crohna leczonych wcześniej infliksymabem, którzy przegrali terapię z powodu braku skuteczności lub nietolerancji	Październik 2004	Badanie zakończone. Badanie GAIN włączone do przeglądu.	Adalimumab	Placebo
Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Trial Comparing REMICADE® (Infliximab) and REMICADE Plus Azathioprine to Azathioprine in the Treatment of Patients With Crohn's Disease Naive to Both Immunomodulators and Biologic Therapy	NCT00094458	Skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie azatiopiryną i kortykosteroidami	Marzec 2005 – Grudzień 2009	Badanie zakończone. Badanie SONIC niewłączone do przeglądu.	Infliksymab + azatiopiryna	Placebo + azatiopiryna Infliksymab + placebo (azatiopiryna)
ACCENT I - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Anti-TNFα Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, Remicade) in the Long-term Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease	NCT00207662	Skuteczność leczenia infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna	Lipiec 2000- listopad 2005	Badanie zakończone. Badanie ACCENT I włączone do przeglądu.	infliksymab	Placebo

ACCENT II - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Anti-TNF Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, Remicade) in the Long Term Treatment of Patients With Fistulizing CROHN'S Disease	NCT00207766	Skuteczność leczenia infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna z przetokami	Czerwiec 2000 – sierpień 2006	Badanie zakończone. Badanie ACCENT II włączone do przeglądu.	Infliksymab	Placebo
A randomized, placebo-controlled pilot study to determine endoscopic recurrence of Crohn's disease 12 months after curative, resective ileal or ileocolonic surgery in patients receiving post-operative infliximab or placebo	NCT00688636	Ocena skuteczności leczenia infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna leczonych operacyjnie	Styczeń 2005 – grudzień 2008	Nieznany status badania. Badanie Regueiro 2009 niewłączone do przeglądu.	Infliksymab	Placebo
A Multicenter Trial Comparing REMICADE (Infliximab) and Placebo in the Prevention of Recurrence in Crohn's Disease (CD) Patients Undergoing Surgical Resection Who Are at an Increased Risk of Recurrence	NCT01190839	Ocena skuteczności infliksymab w zapobieganiu nawrotom choroby Crohna wśród pacjentów leczonych operacyjni	Sierpień 2010 – Kwiecień 2016	Badanie trwa (rekrutuje pacjentów).	Infliksymab	Placebo

Opracowano na podstawie rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).














## Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności adalimumabu w leczeniu choroby Crohna (GRADE)

Ocena jakości dowodów: adalimumab w dawce 80 mg/40 mg w leczeniu choroby Crohna – faza indukcji remisji, populacja ogólna.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■											
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
■											
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
■											
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
■											
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
■											
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
■											
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
■											

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												



Ocena jakości dowodów: adalimumab w dawce 160 mg/80 mg w leczeniu choroby Crohna – faza indukcji remisji, populacja ogólna.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕○○
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕○○
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕○○
[REDACTED]												



Ocena jakości dowodów: adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w leczeniu choroby Crohna – faza podtrzymania remisji, populacja ogólna.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]											
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]											
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]											
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]											
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]											
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]											
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]											





Ocena jakości dowodów: adalimumab w dawce 40 mg co tydzień w leczeniu choroby Crohna – faza podtrzymania remisji, populacja ogólna.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕○○
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕○○○
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕○○○
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕○○
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕○○○
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												



**Ocena jakości dowodów: adalimumab w dawce 80 mg/40 mg w leczeniu choroby Crohna – faza indukcji remisji, populacja chorych z przetokami.**

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

**Ocena jakości dowodów: adalimumab w dawce 160 mg/80 mg w leczeniu choroby Crohna – faza indukcji remisji, populacja chorych z przetokami.**

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■							■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	⊕⊕⊕⊕
■							■	■	■	■	⊕⊕⊕⊕
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	⊕⊕⊕⊕



Ocena jakości dowodów: adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w leczeniu choroby Crohna – faza podtrzymania remisji, populacja chorych z przetokami.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕



**Ocena jakości dowodów: adalimumab w dawce 40 mg raz w tygodniu w leczeniu choroby Crohna – faza podtrzymania remisji, populacja chorych z przetokami.**

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕



**Ocena jakości dowodów: bezpieczeństwo adalimumabu w dawce 80 mg/40 mg lub w dawce 160 mg/80 mg w leczeniu choroby Crohna – faza podtrzymania remisji, populacja chorych z przetokami.**

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	⊕⊕⊕⊕

## Aneks 10. 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 określane 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 11. 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 12. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36

Formularz **SF-36** (The Medical Outcome Study Short Form 36) jest generycznym kwestionariuszem oceny jakości życia.<sup>47</sup> Pytania zawarte w formularzu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- funkcjonowanie fizyczne,
- ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego,
- dolegliwości bólowe,
- ogólne poczucie zdrowia,
- witalność,
- funkcjonowanie społeczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- poczucie zdrowia psychicznego.

Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów oceny wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia.

## Aneks 13. Badania obserwacyjne

### ADHERE

Pacjenci w zaślepionej części badania CHARM, którzy doświadczyli zaostrzenia choroby mogli przejść do otwartego ramienia badania i otrzymywać 40 mg leku HUMIRA® co drugi tydzień. Ci, którzy doświadczyli zaostrzenia choroby podczas stosowania tego schematu, mogli zwiększyć dawkę leku HUMIRA® do 40 mg co tydzień.

Po zakończeniu badania CHARM trwającego 65 tygodni, wszyscy pacjenci mieli możliwość włączenia w otwartą fazę przedłużenia, nazywaną badaniem ADHERE (badanie M04-690).

Badanie ADHERE miało na celu ocenę możliwości preparatu HUMIRA® w zakresie utrzymania remisji i osiągnięcia odpowiedzi w długoterminowym okresie obserwacji. Pacjenci, którzy ukończyli badanie CHARM (zarówno zaślepioną terapię, jak i prowadzoną w sposób otwarty) otrzymywali preparat HUMIRA® co dwa tygodnie. Pacjenci, którzy ukończyli badanie CHARM i przyjmowali lek metodą otwartej próby raz na dwa tygodnie kontynuowali tę terapię, podobnie pacjenci, którzy ukończyli badanie i przyjmowali lek metodą otwartej próby raz na tydzień nadal stosowali ten schemat leczenia. W oparciu o zaostrzenia (wzrost CDAI większy lub równy 70 punktów w porównaniu z tygodniem 4. badania CHARM oraz wynik CDAI > 220) lub brak odpowiedzi (niepowodzenie osiągnięcia spadku CDAI większego lub równego 70 punktów w porównaniu z wartościami wyjściowymi badania CHARM), pacjenci mieli możliwość przejścia na cotygodniowy schemat podawania preparatu HUMIRA®. Podczas badania ADHERE możliwe było stosowanie kortykosteroidów przez pacjentów (kontynuacja terapii kortykosteroidami prowadzonej w czasie trwania badania CHARM lub rozpoczęcie leczenia lekiem z tej grupy po 3 miesiącach leczenia adalimumabem metodą otwartej próby).

Do badania ADHERE włączono 467 pacjentów. Spośród nich 239 nadal otrzymywało zaślepioną terapię w badaniu CHARM (42 randomizowanych do grupy placebo oraz odpowiednio 95 i 102 randomizowanych do grupy adalimumabu raz na dwa tygodnie i raz na tydzień). Większość pacjentów otrzymujących w sposób otwarty adalimumab co dwa tygodnie na początku badania ADHERE pozostała przy tym dawkowaniu przez cały czas trwania badania (267 z 349 pacjentów, 76,5%).

Po okresie do 2 lat terapii, odpowiednio 37,6%, 41,9% oraz 49,8% pacjentów przypisanych pierwotnie do grupy placebo, adalimumabu raz na 2 tygodnie i adalimumabu raz na tydzień znajdowało się w remisji klinicznej. Wszystkie grupy doświadczyły poprawy w zakresie IBDQ.

### Jakość życia związana ze zdrowiem

Dla wszystkich grup, poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem była obserwowana począwszy od tygodnia 26. w badaniu CHARM i utrzymała się przez czas trwania terapii w badaniu ADHERE.

### Hospitalizacje i leczenie chirurgiczne

Podczas terapii adalimumabem w badaniu ADHERE odpowiednio 23, 33 i 17 pacjentów z grupy adalimumabu raz na 2 tygodnie, adalimumabu raz na tydzień i placebo było hospitalizowanych. Przez okres pełnych dwóch lat badania, odpowiednio 60, 69 i 80 pacjentów z grupy adalimumabu raz na 2 tygodnie, adalimumabu raz na tydzień i placebo hospitalizowano. 10 dużych operacji zaobserwowano w badaniu ADHERE (odpowiednio 4, 5 i 1 w grupie adalimumabu raz na 2 tygodnie, adalimumabu raz na tydzień i placebo), natomiast 50 w całym, 2-letnim okresie badania (odpowiednio 14, 14 i 22 w grupie adalimumabu raz na 2 tygodnie, adalimumabu raz na tydzień i placebo). W 116. tygodniu łączne szacowane odsetki hospitalizacji ze wszystkich przyczyn wyniosły 30%, 32% i 36% odpowiednio dla grupy adalimumabu raz na 2 tygodnie, adalimumabu raz na tydzień i placebo. W tym samym tygodniu odsetki hospitalizacji związanych z chorobą Crohna wyniosły 23%, 19% i 25% dla pacjentów z grupy adalimumabu raz na 2 tygodnie, adalimumabu raz na tydzień i placebo. Model Weibulla wykazał malejące w czasie wskaźniki ryzyka zarówno dla hospitalizacji z wszystkich przyczyn (0,85; 95%CI: 0,75-0,96), jak i dla hospitalizacji związanych z chorobą Crohna (0,80; 95%CI: 0,69-0,93).

### Bezpieczeństwo

Łącznie 854 pacjentów otrzymało co najmniej jedną iniekcję adalimumabu w badaniu CHARM lub ADHERE. Zdarzenia niepożądane raportowano w przypadku 94,1% pacjentów, 25,6% pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, a 20,4% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W CHARM/ADHERE 56 (6,6%) pacjentów leczonych adalimumabem rozwinęło poważną infekcję podczas trwania badania. Najczęstsze poważne infekcje to ropnie brzuszne (8 pacj.), ropnie odbytowe (7 pacj.). U 3 pacjentów wystąpiła gruźlica, natomiast u 2 – nierozpowszechniający się półpasiec. Infekcje oportunistyczne, z których żadna nie była poważna, nieuogólnioną kandydozę raportowano u 19 (2,2%) pacjentów. U 11 pacjentów (1,3%) zdiagnozowano zezłośliwienie choroby przez 2-letni okres badania. U dwóch pacjentów leczonych adalimumabem rozwinęły się choroby demielinizacyjne. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane podczas 2-letniego okresu badania to choroba Crohna, zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, ból brzucha, ból głowy, nudności, grypa i gorączka. Zdarzenia niepożądane stanowiły najczęstszą przyczynę wycofania udziału w badaniu (odpowiednio 11, 15 i 11 pacjentów w grupie adalimumabu raz na dwa tygodnie, adalimumabu raz na tydzień i placebo).

## Aneks 14. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)



<b>Ograniczenia metodyki badań</b>			
	<b>Brak ograniczeń</b>	<b>Istotne</b>	<b>Bardzo istotne</b>
<b>modyfikacja oceny jakości badań</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>
<b>Niespójność</b>			
	<b>Brak</b>	<b>Istotna niespójność</b>	<b>Bardzo istotna niespójność</b>
<b>modyfikacja oceny jakości badań</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>
<b>Bezpośredniość</b>			
	<b>Brak różnic</b>	<b>Istotne różnice</b>	<b>Bardzo istotne różnice</b>
<b>modyfikacja oceny jakości badań</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>
<b>Brak precyzji oszacowania wyników</b>			
	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Istotny</b>	<b>Bardzo istotny</b>
<b>modyfikacja oceny jakości badań</b>	<b>-</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>
<b>Błąd publikacji</b>			
	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Prawdopodobny</b>	<b>Bardzo prawdopodobny</b>
<b>modyfikacja oceny jakości badań</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>
<b>Dodatkowe czynniki</b>			
<b>Efekt kumulacji wyników</b>	<b>Brak</b>	<b>Duży</b>	<b>Bardzo duży</b>
<b>modyfikacja oceny jakości badań</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>
<b>Efekt zakłócania wyników</b>	<b>Brak</b>	<b>Zmniejsza efekt, RR&gt;&gt;1 lub RR&lt;&lt;1</b>	<b>Zwiększa efekt, RR~1</b>
<b>modyfikacja oceny jakości badań</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+1</b>
<b>Efekt zależny od dawki</b>	<b>Brak</b>		<b>Występuje</b>
<b>modyfikacja oceny jakości badań</b>	<b>0</b>		<b>+1</b>

---

## Aneks 15. Skala JADAD

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**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?	1.1.6	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.1.8 1.1.9	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4, 5	
Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:			
4	a) charakterystyki badanej populacji,	3.1.2	
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1.2	
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1.2	
	d) metodyki badań?	3.1.2	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.3	
Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:			
6	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3, 4, 5	
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3, 4, 5	
Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:			
7	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5	porównanie z infliksymabem
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	prace włączone do opracowania strategii
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	przeszukiwania baz danych
	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,	4.1	
	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Aneksy 4-8	
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Aneks 8	
ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4		

	iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 4	metoda badania, ocena w skali Jadad
	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 4	interwencje
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 4	punkty końcowe
	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	udział sponsora
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5.1, 5.2, 5.3	
	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	
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	istnieje technologia opcjonalna, z którą porównano analizowany lek
	<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	
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

## Spis tabel

Tabela 1. Liczba hospitalizacji z powodu choroby Crohna w 2011 roku wg statystyk JGP.....	29
Tabela 2. Rozkład masy ciała populacji pacjentów z badania CHARM.....	31
Tabela 3. Leki stosowane w chorobie Crohna i ich skuteczność w osiągnięciu remisji i jej podtrzymaniu. <sup>3,8,9,11,12</sup> .....	40
Tabela 4. Model terapii step-up w zależności od postaci choroby i lokalizacji. <sup>3,7,11</sup> .....	42
Tabela 5. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w chorobie Crohna.....	51
Tabela 6. RCT włączone do przeglądu Dretzke 2011.....	94
Tabela 7. Ocena skuteczności adalimumabu i infliksymabu w porównaniu z placebo w indukcyjnej fazie leczenia.....	96
Tabela 8. Odpowiedź na leczenie i uzyskanie remisji – badania z krótkim czasem obserwacji – metaanaliza.....	100
Tabela 9. Podtrzymanie remisji – badania z długim czasie obserwacji – metaanaliza.....	101
Tabela 10. Działania niepożądane – metaanaliza.....	102
Tabela 11. Infliksymab vs placebo.....	104
Tabela 12. Adalimumab vs placebo.....	105
Tabela 13. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	107
Tabela 14. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	108
Tabela 15. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	109
Tabela 16. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu po iniekcji– infliksymab 5 mg/kg m.c.....	109
Tabela 17. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	110
Tabela 18. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	111
Tabela 19. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	111
Tabela 20. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu po iniekcji – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	112
Tabela 21. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	113
Tabela 22. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	114
Tabela 23. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	114
Tabela 24. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	115
Tabela 25. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	115

Tabela 26. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	116
Tabela 27. Odpowiedź na leczenie – średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym 4 tygodnie po iniekcji – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	116
Tabela 28. Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg. ...	117
Tabela 29. Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	117
Tabela 30. Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg – porównanie pośrednie.....	118
Tabela 31. Faza indukcji remisji – adalimumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	119
Tabela 32. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	120
Tabela 33. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24-26.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	121
Tabela 34. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	122
Tabela 35. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 30. tygodniu obserwacji – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	122
Tabela 36. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	123
Tabela 37. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	124
Tabela 38. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56. tygodniu obserwacji– adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	124
Tabela 39. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 54. tygodniu obserwacji – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	125
Tabela 40. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	126
Tabela 41. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	127
Tabela 42. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	127
Tabela 43. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów 30. tygodniu obserwacji – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	128
Tabela 44. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	129
Tabela 45. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	130
Tabela 46. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	130
Tabela 47. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 54. tygodniu obserwacji – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	131
Tabela 48. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24-26.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	132
Tabela 49. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	133



Tabela 50. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień. ....	133
Tabela 51. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	134
Tabela 52. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	135
Tabela 53. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień. ....	136
Tabela 54. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	137
Tabela 55. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	137
Tabela 56. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	138
Tabela 57. Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień. ....	138
Tabela 58. Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień. ....	139
Tabela 59. Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień. ....	139
Tabela 60. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	140
Tabela 61. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień. ....	140
Tabela 62. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień – porównanie pośrednie.....	141
Tabela 63. Średni końcowy wynik CDAI w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień. ....	141
Tabela 64. Średni końcowy wynik CDAI w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień. ....	142
Tabela 65. Średni końcowy wynik CDAI w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	142
Tabela 66. Odsetek pacjentów hospitalizowanych – hospitalizacje ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień i 40 mg co tydzień. ....	142
Tabela 67. Odsetek pacjentów hospitalizowanych – hospitalizacje związane z chorobą Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień i 40 mg co tydzień.....	143
Tabela 68. Odsetek pacjentów hospitalizowanych – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	143
Tabela 69. Podtrzymanie remisji – adalimumab vs infliksymab – porównanie pośrednie. ....	145
Tabela 70. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg. ....	146
Tabela 71. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza. ....	146
Tabela 72. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	147

---

Tabela 73. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji badania Present 1999 – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	147
Tabela 74. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	148
Tabela 75. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	148
Tabela 76. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	149
Tabela 77. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji badania Present 1999 – infliksymab 5 mg/kg m.c.....	149
Tabela 78. Faza indukcji remisji – populacja pacjentów z przetokami – adalimumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	150
Tabela 79. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	151
Tabela 80. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co tydzień.....	151
Tabela 81. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	152
Tabela 82. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło wygojenie całkowite przetok w 56. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	152
Tabela 83. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło wygojenie całkowite przetok w 56. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co tydzień.....	152
Tabela 84. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 56. tygodniu obserwacji badania CHARM – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	153
Tabela 85. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło wygojenie całkowite przetok w 54. tygodniu obserwacji badania ACCENT II. ....	153
Tabela 86. Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	154
Tabela 87. Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	154
Tabela 88. Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	154
Tabela 89. Podtrzymanie remisji – populacja pacjentów z przetokami – adalimumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	156
Tabela 90. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	157
Tabela 91. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	158
Tabela 92. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	159
Tabela 93. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo. ....	159
Tabela 94. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	160

---

Tabela 95. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	161
Tabela 96. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	161
Tabela 97. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	162
Tabela 98. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	163
Tabela 99. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	164
Tabela 100. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	164
Tabela 101. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	165
Tabela 102. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	166
Tabela 103. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	166
Tabela 104. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	167
Tabela 105. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	168
Tabela 106. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg – porównanie pośrednie.....	168
Tabela 107. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	169
Tabela 108. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	169
Tabela 109. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	170
Tabela 110. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	170
Tabela 111. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	171
Tabela 112. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	171
Tabela 113. Bezpieczeństwo leczenia – wzdęcia w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	172
Tabela 114. Bezpieczeństwo leczenia – wzdęcia w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	172
Tabela 115. Bezpieczeństwo leczenia – wzdęcia w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	172
Tabela 116. Bezpieczeństwo leczenia – nudności w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	173
Tabela 117. Bezpieczeństwo leczenia – nudności w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	173

---

Tabela 118. Bezpieczeństwo leczenia – nudności w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	173
Tabela 119. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	174
Tabela 120. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	174
Tabela 121. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	175
Tabela 122. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	175
Tabela 123. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	176
Tabela 124. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg.....	176
Tabela 125. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	177
Tabela 126. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	177
Tabela 127. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie gardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	177
Tabela 128. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie gardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	178
Tabela 129. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie gardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	178
Tabela 130. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg.....	178
Tabela 131. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg.....	179
Tabela 132. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	179
Tabela 133. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	179
Tabela 134. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie - infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	180
Tabela 135. Bezpieczeństwo leczenia – indukcja remisji – adalimumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	181
Tabela 136. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	182
Tabela 137. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co tydzień.....	183
Tabela 138. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	184
Tabela 139. Bezpieczeństwo – działania niepożądane ogółem – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	184
Tabela 140. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	185
Tabela 141. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania - adalimumab 40 mg co tydzień.....	186

---

Tabela 142. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	187
Tabela 143. Bezpieczeństwo – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo. ....	188
Tabela 144. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	189
Tabela 145. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień.....	190
Tabela 146. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	190
Tabela 147. Bezpieczeństwo – poważne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	191
Tabela 148. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	192
Tabela 149. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień.....	193
Tabela 150. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	194
Tabela 151. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	194
Tabela 152. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień.....	195
Tabela 153. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	195
Tabela 154. Bezpieczeństwo – poważne infekcyjne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	196
Tabela 155. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	196
Tabela 156. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	197
Tabela 157. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	198
Tabela 158. Bezpieczeństwo – działania niepożądane w miejscu infuzji – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	199
Tabela 159. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	200
Tabela 160. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha – adalimumab 40 mg co tydzień.....	200
Tabela 161. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	201
Tabela 162. Bezpieczeństwo leczenia – biegunka – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	201
Tabela 163. Bezpieczeństwo leczenia – biegunka – adalimumab 40 mg co tydzień.....	201
Tabela 164. Bezpieczeństwo leczenia – biegunka – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	202
Tabela 165. Bezpieczeństwo leczenia – nudności - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	202
Tabela 166. Bezpieczeństwo leczenia – nudności – adalimumab 40 mg co tydzień.....	203
Tabela 167. Bezpieczeństwo leczenia – nudności – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	203

---

Tabela 168. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	204
Tabela 169. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co tydzień.....	204
Tabela 170. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	205
Tabela 171. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	206
Tabela 172. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy – adalimumab 40 mg co tydzień.....	206
Tabela 173. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	207
Tabela 174. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	207
Tabela 175. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie – adalimumab 40 mg co tydzień.....	208
Tabela 176. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	208
Tabela 177. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów- adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	209
Tabela 178. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów – adalimumab 40 mg co tydzień.....	210
Tabela 179. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	210
Tabela 180. Bezpieczeństwo leczenia – ból gardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	210
Tabela 181. Bezpieczeństwo leczenia – ból gardła – adalimumab 40 mg co tydzień.....	211
Tabela 182. Bezpieczeństwo leczenia – ból gardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	211
Tabela 183. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	212
Tabela 184. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co tydzień.....	213
Tabela 185. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	213
Tabela 186. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie zatok – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	214
Tabela 187. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie zatok - adalimumab 40 mg co tydzień.....	214
Tabela 188. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie zatok – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	215
Tabela 189. Bezpieczeństwo leczenia – gorączka - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	215
Tabela 190. Bezpieczeństwo leczenia – gorączka - adalimumab 40 mg co tydzień.....	215
Tabela 191. Bezpieczeństwo leczenia – gorączka – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	216
Tabela 192. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje górnych dróg oddechowych - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	216
Tabela 193. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje górnych dróg oddechowych - adalimumab 40 mg co tydzień.....	216
Tabela 194. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	217
Tabela 195. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje dróg moczowych - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	217

---

Tabela 196. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje dróg moczowych - adalimumab 40 mg co tydzień.....	218
Tabela 197. Bezpieczeństwo leczenia – infekcje dróg moczowych – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	218
Tabela 198. Bezpieczeństwo leczenia – grypa - adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	218
Tabela 199. Bezpieczeństwo leczenia – grypa - adalimumab 40 mg co tydzień.....	219
Tabela 200. Bezpieczeństwo leczenia – grypa – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	219
Tabela 201. Bezpieczeństwo leczenia – podtrzymanie remisji – adalimumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	221
Tabela 202. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – działania niepożądane ogółem.....	222
Tabela 203. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – działania niepożądane ogółem – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	223
Tabela 204. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania.....	223
Tabela 205. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	223
Tabela 206. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – poważne działania niepożądane.....	224
Tabela 207. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – poważne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	224
Tabela 208. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – infekcyjne działania niepożądane.....	225
Tabela 209. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – poważne infekcyjne działania niepożądane.....	225
Tabela 210. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – poważne infekcyjne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	225
Tabela 211. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – wrzody/ropnie.....	226
Tabela 212. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – wrzody/ropnie – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	226
Tabela 213. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – reakcje w miejscu iniekcji.....	227
Tabela 214. Bezpieczeństwo leczenia w 54. tygodniu obserwacji – reakcje w miejscu infuzji – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo.....	227
Tabela 215. Bezpieczeństwo leczenia w 56. tygodniu obserwacji – podgrupa pacjentów z przetokami – infekcje oportunistyczne.....	227
Tabela 216. Bezpieczeństwo leczenia – podtrzymanie remisji – adalimumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	228
Tabela 217. Średni końcowy wynik IBDQ – adalimumab 80/40 mg.....	229
Tabela 218. Średni końcowy wynik IBDQ – adalimumab 160/80 mg.....	229
Tabela 219. Średni końcowy wynik IBDQ – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.....	230

Tabela 220. Średnia zmiana w jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (komponenta mentalna) w porównaniu ze stanem początkowym – adalimumab 80/40 mg.....	230
Tabela 221. Średnia zmiana w jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (komponenta mentalna) – adalimumab 160/80 mg.....	231
Tabela 222. Średnia zmiana w jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (komponenta mentalna) w porównaniu ze stanem początkowym – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg – porównanie pośrednie.....	231
Tabela 223. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	232
Tabela 224. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	232
Tabela 225. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56.tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	233
Tabela 226. Średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	233
Tabela 227. Średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	233
Tabela 228. Średni końcowy wynik IBDQ w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	234
Tabela 229. Średnia zmiana w porównaniu ze stanem początkowym w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	234
Tabela 230. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	235
Tabela 231. Średnia zmiana w porównaniu ze stanem początkowym w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	235
Tabela 232. Średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	236
Tabela 233. Średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	236
Tabela 234. Średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień – porównanie pośrednie.....	237
Tabela 235. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	237
Tabela 236. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień.....	238
Tabela 237. Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień – porównanie pośrednie.....	238
Tabela 238. Jakość życia – odsetek pacjentów z $\geq 16$ -pkt. poprawą wyniku IBDQ – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	239
Tabela 239. Jakość życia – odsetek pacjentów z $\geq 16$ -pkt. poprawą wyniku IBDQ – adalimumab 40 mg co 2. tydzień.....	239
Tabela 240. Jakość życia – odsetek pacjentów z $\geq 16$ -pkt. poprawą wyniku IBDQ – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień.....	239
Tabela 241. Ocena jakości dowodów - chorzy z chorobą Crohna, zarówno z przetokami jak i bez - adalimumab w dawce 80 mg/40 mg w fazie indukcji remisji.....	242



Tabela 242. Ocena jakości dowodów - chorzy z chorobą Crohna, zarówno z przetokami jak i bez - adalimumab w dawce 160 mg/80 mg w fazie indukcji remisji.....	243
Tabela 243. Ocena jakości dowodów - chorzy z chorobą Crohna, zarówno z przetokami jak i bez - adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w fazie podtrzymania remisji.....	244
Tabela 244. Ocena jakości dowodów - chorzy z chorobą Crohna, zarówno z przetokami jak i bez - adalimumab w dawce w dawce 40 mg co tydzień w fazie podtrzymania remisji.....	246
Tabela 245. Ocena jakości dowodów - chorzy z chorobą Crohna, z obecnymi przetokami - adalimumab w dawce 80 mg/40 mg w fazie indukcji remisji.....	248
Tabela 246. Ocena jakości dowodów - chorzy z chorobą Crohna, z obecnymi przetokami - adalimumab w dawce 160 mg/80 mg w fazie indukcji remisji.....	249
Tabela 247. Ocena jakości dowodów - chorzy z chorobą Crohna, z obecnymi przetokami - adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w fazie podtrzymania remisji.....	250
Tabela 248. Ocena jakości dowodów - chorzy z chorobą Crohna, z obecnymi przetokami - adalimumab w dawce 40 mg co tydzień w fazie podtrzymania remisji.....	251
Tabela 249. Strategia przeszukiwania <i>The Cochrane Library</i> (21.05.2012).....	264
Tabela 250. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) (21.05.2012). ....	264
Tabela 251. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) (21.05.2012). ....	265

## Spis rycin

Rycina 1. Liczba pacjentów leczonych w programie terapeutycznym – dane firmy Abbott. ....	30
Rycina 2. Liczba pacjentów leczonych w programie terapeutycznym – prognoza firmy Abbott. ....	32
Rycina 3. Liczba pacjentów leczonych w programie terapeutycznym – prognoza HealthQuest. ....	33
Rycina 4. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza. ....	107
Rycina 5. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji– adalimumab 160/80 mg – metaanaliza. ....	108
Rycina 6. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza. ....	109
Rycina 7. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza. ....	110
Rycina 8. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg. ....	111
Rycina 9. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza. ....	112
Rycina 10. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów – adalimumab 80/160 mg – metaanaliza. ....	113
Rycina 11. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza. ....	114
Rycina 12. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza. ....	115
Rycina 13. Średni końcowy wynik CDAI w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza. ....	117
Rycina 14. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień. ....	120
Rycina 15. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza. ....	121
Rycina 16. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 24-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza. ....	122
Rycina 17. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza. ....	123
Rycina 18. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza. ....	124
Rycina 19. Odsetek pacjentów z remisją (CDAI<150) w 52-56. tygodniu obserwacji– adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza. ....	125
Rycina 20. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza. ....	126
Rycina 21. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza. ....	127

Rycina 22. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	128
Rycina 23. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	129
Rycina 24. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	130
Rycina 25. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	131
Rycina 26. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	132
Rycina 27. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	133
Rycina 28. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.-26. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	134
Rycina 29. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	135
Rycina 30. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	136
Rycina 31. Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	136
Rycina 32. Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	140
Rycina 33. Odsetek pacjentów u których nastąpiło całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	147
Rycina 34. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	148
Rycina 35. Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji – badanie CHARM.....	155
Rycina 36. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.....	157
Rycina 37. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	158
Rycina 38. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.....	159
Rycina 39. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.....	160
Rycina 40. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	161
Rycina 41. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.....	162
Rycina 42. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.....	162

Rycina 43. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	163
Rycina 44. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg - metaanaliza.....	164
Rycina 45. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg – metaanaliza.....	165
Rycina 46. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	166
Rycina 47. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 80/40 mg vs 160/80 mg - metaanaliza.....	167
Rycina 48. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	168
Rycina 49. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	169
Rycina 50. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	171
Rycina 51. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	174
Rycina 52. Bezpieczeństwo leczenia – ból głowy w 4. tygodniu obserwacji – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	176
Rycina 53. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	182
Rycina 54. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	183
Rycina 55. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane ogółem – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	184
Rycina 56. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	185
Rycina 57. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	186
Rycina 58. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	187
Rycina 59. Bezpieczeństwo – działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo – metaanaliza.....	188
Rycina 60. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	189
Rycina 61. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	190
Rycina 62. Bezpieczeństwo leczenia – poważne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	191
Rycina 63. Bezpieczeństwo – poważne działania niepożądane – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo – metaanaliza.....	191
Rycina 64. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	192
Rycina 65. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	193

Rycina 66. Bezpieczeństwo leczenia – infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	194
Rycina 67. Bezpieczeństwo leczenia – poważne infekcyjne działania niepożądane – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	195
Rycina 68. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	197
Rycina 69. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	198
Rycina 70. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane w miejscu iniekcji – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	198
Rycina 71. Bezpieczeństwo – działania niepożądane w miejscu iniekcji – infliksymab 5 mg/kg m.c. vs placebo – metaanaliza.....	199
Rycina 72. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	200
Rycina 73. Bezpieczeństwo leczenia – nudności – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	202
Rycina 74. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	204
Rycina 75. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	205
Rycina 76. Bezpieczeństwo leczenia – zaostrzenie choroby Crohna – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	205
Rycina 77. leczenia – ból głowy- adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	206
Rycina 78. Bezpieczeństwo leczenia – zmęczenie – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	208
Rycina 79. Bezpieczeństwo leczenia – bóle stawów – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	209
Rycina 80. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień – metaanaliza.....	212
Rycina 81. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co tydzień – metaanaliza.....	213
Rycina 82. Bezpieczeństwo leczenia – zapalenie nosogardła – adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs adalimumab 40 mg co tydzień - metaanaliza.....	214
Rycina 83. Średni końcowy wynik IBDQ – adalimumab 160/80 mg – metaanaliza.....	230

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Choroby wewnętrzne, pod redakcją A Szczeklika, Medycyna Praktyczna 2005, str:822-826.
- <sup>2</sup> Gastroenterologia i Hepatologia, pod redakcją SJ Konturek, PZWL 2006, str:387-400.
- <sup>3</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>4</sup> Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2005;65(16):2253-86.
- <sup>5</sup> Martinez-Montiel MP, Munoz-Yague MT. Biologic therapies for chronic inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:265-91.
- <sup>6</sup> Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5).
- <sup>7</sup> Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Scholmerich J, Reinisch W; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 suppl 1:i1-15.
- <sup>8</sup> Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 suppl 1:i16-35.
- <sup>9</sup> Winesett M. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Pediatr Ann*. 1997;26:227-34.
- <sup>10</sup> Merck Manual – podręcznik diagnostyki i terapii, Urban i Partner 2001, str: 353-359.
- <sup>11</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>12</sup> Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504-17.
- <sup>13</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>14</sup> Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol*. 2006;12:75-81.
- <sup>15</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>16</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>17</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>18</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>19</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>20</sup> <http://www.chorobacrohna.pl/index/rejestr/wyniki>
- <sup>21</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>22</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>23</sup> British Society of Gastroenterology Clinical Guidelines. Inflammatory bowel disease. 1996.
- <sup>24</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>25</sup> *Medycyna wewnętrzna* pod redakcją G Herold i wsp., str: 471-474
- <sup>26</sup> A Dobrowolska-Zachwieja. Czy postęp zachodzący w poszukiwaniu przyczyn powstawania choroby Leśniowskiego-Crohna idzie w parze z postępowaniem terapeutycznym. *Przeegl Gastroenterol* 2006; 1, 2: 65-69
- <sup>27</sup> Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Beckett JM, Best WR, Kern F, Jr., Singleton JW. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
- <sup>28</sup> Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249-66.
- <sup>29</sup> O'Sullivan M, O'Morain C. Nutritional Treatments in Inflammatory Bowel Disease. 2001;4:207-213.
- <sup>30</sup> Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
- <sup>31</sup> Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:418-26.

32 Mpfu S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:271-3.

33 Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(5 Suppl1):12-8.

34 <http://www.ema.europa.eu/>

35 Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5): 215-229

36 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004 Sep;53 Suppl 5:V1-16.

37 Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):465-83

38 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62.

39 European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.ema.europa.eu/>; [stan na 26/02/2012].

40 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009.

41 European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.ema.europa.eu/>; [stan na 26/02/2012].

42 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

43 Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, et al. A Reviews of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.

44 Keininger DL, Feagan BG, Coteur G *et al.* Interpretation of SF-36 score changes in active Crohn's disease (CD) patients. *Gastroenterol* 2007; 132 : A-475.

45 Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. Irvine EJ. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Apr;28(4):S23-7

46 J.F. Colombel, E.V. Loftus, B.G. Feagan, D.A. Schwartz, E.Q. Wu, A. Yu, P.F. Pollack, J. Chao, P. Mulani. Impact of Adalimumab (HUMIRA) on Patient-Reported Outcomes among Patients with Fistulizing Crohn's Disease in the CHARM Trial. Abstract; American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting 2007; American Journal of Gastroenterology 2007;102 (Suppl 2).



<sup>47</sup> Ware JE, Sherbourne CD “The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection”. Med Care 1992;30:473-83.

<sup>48</sup> [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/200807\\_humira.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/200807_humira.pdf)